

**Annales 2008 - 2009 :**

**DCEM2**

**SESSION I**  
**JANVIER**

**NOM et Prénoms :** .....

(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

 DCEM 2 - MODULE 7 - EPIDEMIOLOGIE -  
Pr FABRY et Dr D. LUTRINGER - JANVIER 2008

**N° de PLACE**


UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

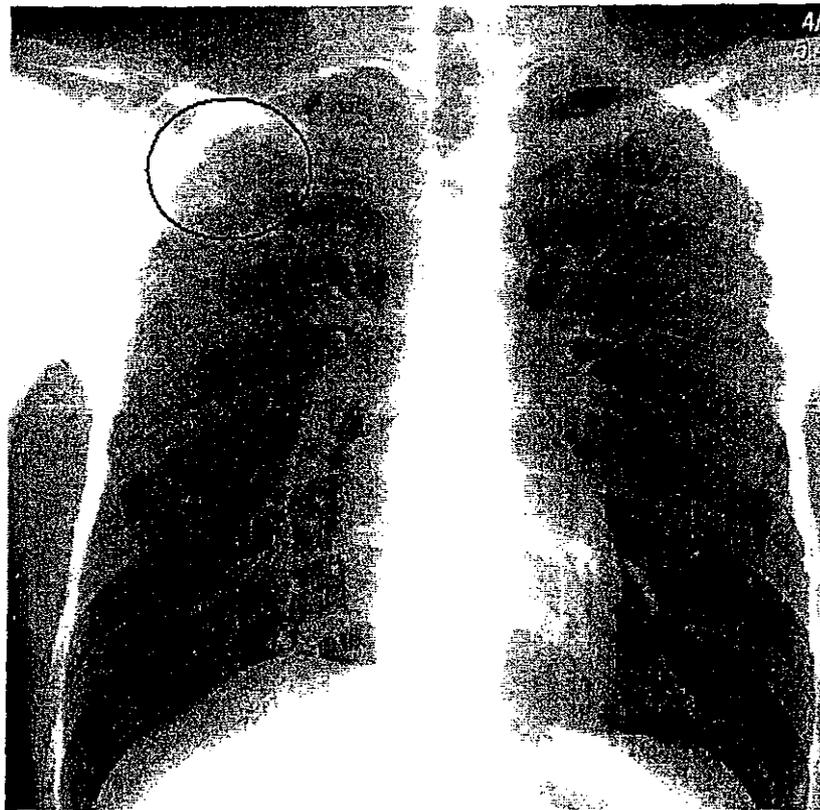
MODULE 7 - Lundi 05 janvier 2009 - 14h - 16h

EPIDEMIOLOGIE - 1 Heure -Pr Jacques FABRY et Dr Delphine LUTRINGER

 Réservé au  
Secrétariat

Une infirmière de 32 ans, nouvellement employée dans un établissement hospitalier, se rend à la médecine préventive afin de réaliser une consultation d'embauche. Elle a commencé à travailler dans cet établissement il y a 2 mois. Dans le cadre de ce bilan, une radio thoracique est réalisée. La patiente précise par ailleurs qu'elle est fatiguée et qu'elle tousse depuis quelques semaines.

Voici la radio pulmonaire réalisée.



Note

1. Quels diagnostics pouvez-vous envisager ? Sur quels arguments ? Quelles investigations diagnostiques allez-vous mettre en oeuvre ?
2. Le diagnostic de tuberculose se confirme. L'infirmière ne présente aucun antécédent particulier, elle est en bonne santé générale. Par précaution, vous lui proposez de dépister une infection qui est susceptible de favoriser l'apparition de la tuberculose. Pour cela, quel test de dépistage allez-vous prescrire ?
3. L'infection que vous venez de diagnostiquer est soumise à déclaration obligatoire (DO).
  - a. Quels sont les objectifs de cette DO ?
  - b. Décrivez le trajet de cette DO en précisant les structures et les acteurs impliqués.
4. La médecine du personnel a prévenu l'équipe d'hygiène. Une investigation va être mise en oeuvre conjointement auprès des patients et du personnel afin de dépister des cas secondaires éventuels. Précisez les modalités de la tuberculose pulmonaire et les risques de transmission pour les patients et les collègues de travail.

5. Après réunion d'un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) extraordinaire, il est décidé de mettre en œuvre un dépistage des patients et du personnel de santé. Quelles sont les modalités de dépistage à mettre en œuvre ?

6. Parmi les 120 patients dépistés, 20 tuberculoses ont été diagnostiquées et traitées. Un rapport est rédigé pour faire le bilan de cette investigation qui commence par une description minutieuse des cas. Les facteurs de risque habituels de la tuberculose sont connus (contact antérieur avec des personnes contagieuses, précarité, séjours dans des pays à forte endémie...), mais l'investigateur observe que leur répartition est homogène entre les patients infectés (20) et les autres (100). Il décide d'étudier l'impact de trois autres facteurs de risque qui auraient pu être davantage présents chez les patients infectés par rapport aux patients non infectés :

- immunodépression,
- âge > 65 ans,
- hospitalisation pendant une période où l'établissement a eu une pénurie de masque à usage des soignants.

Quelle modalité d'étude peut-il utiliser pour répondre à la question posée dans des délais brefs ? Pourquoi ?

7. Les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous Quel est l'indicateur qui va vous permettre de mesurer l'importance de l'implication des trois facteurs étudiés dans l'apparition de la tuberculose? Définissez-le et expliquez comment il se calcule.

	Patients infectés	Patients non infectés
Présence d'immunodépression	2	8
Absence d'immunodépression	18	92

	Patients infectés	Patients non infectés
Période d'hospitalisation du patient correspondant à une pénurie de masques dans le service	16	60
Période d'hospitalisation du patient sans pénurie de masques dans le service	4	80

	Patients infectés	Patients non infectés
Age > 65 ans	15	55
Age < 65 ans	5	45

8. Calculez le pour chaque facteur de risque potentiel étudié.

Facteur étudié	Indicateur
Immunodépression	
Pénurie de masque	
Age > 65 ans	

9. Quelle conclusion apportez-vous à l'étude concernant le rôle de chaque facteur de risque dans l'apparition de l'infection connaissant les intervalles de confiances de ces indicateurs :

Facteur étudié	IC à 95%
Immunodépression	[0,2-6,5]
Pénurie de masque	[1,7-16,8]
Age > 65 ans	[0,8-7,3]

NOM et Prénoms : .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de :

DCEM 2 - Module 7 - Médecine du travail  
Dr NORMAND - SESSION 1 - 2008-2009

N° de PLACE

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

MODULE 7 - Lundi 05 janvier 2009 - 14h00-16h00

Drs P. DAVEZIES et J.C. NORMAND - MEDECINE DU TRAVAIL - 1 Heure

Réservé au  
Secrétariat

Un homme de 50 ans, droitier, salarié, travaille depuis une vingtaine d'années comme magasinier et préparateur de commandes dans un entrepôt frigorifique. Il manutentionne, 90 % de son temps, des colis de produits frais pesant plusieurs kg. Il les prend sur des rayonnages et les dispose sur des palettes. Il vous consulte pour des douleurs de l'épaule gauche, apparues depuis six mois. Il est en arrêt maladie depuis 15 jours. L'échographie est compatible avec une tendinite du sus-épineux.

1. Quels sont les arguments (cliniques, complémentaires ou professionnels), en faveur d'une relation avec son activité professionnelle ?
2. Peut-on rédiger un certificat médical en vue d'une déclaration de maladie professionnelle indemnisable ? Quelle sera la procédure administrative ? (justifier votre réponse)
3. Expliquer au salarié, les avantages que lui procurerait une éventuelle reconnaissance comme maladie professionnelle indemnisable.
4. En cas d'impossibilité à reprendre son travail, que peut-on lui proposer pour favoriser le retour à l'emploi ?

Note

#### TABLEAU N°57

Modifié par le décret n° 91-877 du 3-9-91

#### Affections périarticulaires provoquées par certains gestes et postures de travail

Date de création : 9 novembre 1972

Dernière mise à jour : J.O. du 7-9-91

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE LIMITATIVE des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
- A - Épaule Épaule douloureuse simple (tendinopathie de la coiffe des rotateurs).	7 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés ou forcés de l'épaule
Épaule enraidie succédant à une épaule douloureuse simple rebelle.	90 jours	Travaux comportant habituellement des mouvements répétés ou forcés de l'épaule.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 6 - Cas clinique n° 1  
Pr VIALE J.P - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 6 - Jeudi 08 janvier 2009 - 14h00-15h30  
Pr J.P. VIALE

**Réservé au  
Secrétariat**

**CAS CLINIQUE n° 1**

Vous suivez un patient de 65 ans, diabétique non insulino-dépendant depuis une dizaine d'années. Il consulte aujourd'hui pour des douleurs des membres inférieurs apparues depuis au moins deux mois. Alors qu'il s'était habitué à l'existence de ces douleurs, elles deviennent actuellement gênantes, diminuant grandement la qualité de son sommeil. Le patient signale que ces douleurs apparaissent spontanément et qu'elles sont telles qu'il ne supporte plus le poids des draps du lit.

**Question 1**

Quels sont les diagnostics à évoquer de principe à l'origine de ces douleurs chez un patient diabétique

**Question 2**

L'examen local ne trouve aucune trace d'œdème, ou de lésion cutanée. Les pouls périphériques sont perçus. Quel est le diagnostic que vous retenez chez ce patient et citez les arguments nécessaires à ce diagnostic, issus de l'énoncé du cas clinique ?

**Question 3**

Quel est le nom du symptôme révélé par la douleur provoquée par le drap, et en donner une définition ?

**Question 4**

Quels sont les arguments supplémentaires que vous allez rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique ?

**Question 5**

Décrire les mécanismes physiopathologiques responsables de cette douleur.

**Question 6**

Quelle est le traitement initial que vous proposez ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 6 - CAS CLINIQUE N° 2  
Pr VIALE - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 6 - Jeudi 08 janvier 2009 - 14h00 - 15h30  
Pr J.P. VIALE

**Réservé au  
Secrétariat**

**CAS CLINIQUE N° 2**

Un patient, âgé de 60 ans, consulte à votre cabinet pour des douleurs de l'hypochondre droit dans le cadre d'une pathologie cancéreuse. En effet, vous suivez ce patient depuis 2 ans pour une tumeur colique opérée, mais avec une métastase hépatique. La localisation de cette dernière, proche des vaisseaux portes et englobant ceux-ci rend la chirurgie impossible. Le projet médical suivi depuis l'années dernière est palliatif.

**Question 1**

Les douleurs sont qualifiées de modérées par le patient, avec une cotation ne dépassant pas 3 sur une Echelle Visuelle Analogique. Quel traitement proposez-vous ?

**Question 2**

Quelques mois plus tard, une nouvelle consultation est justifiée pour un état douloureux résistant au traitement mis en œuvre lors de la consultation initiale. Quelles sont les stratégies analgésiques possibles ?

**Question 3**

Finalement, il est décidé d'entreprendre un traitement morphinique. Préciser le traitement analgésique prescrit.

**Question 4**

Quelles sont les informations données au patient et à sa famille concernant ce traitement ?

**Question 5**

Prescrivez-vous un traitement associé et en cas de réponse affirmative le(s)quel(s) ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 14 - ENDOCRINOLOGIE  
Pr BORSON-CHAZOT - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 14 - Mercredi 07 janvier 2009 - 13h30  
Pr BORSON-CHAZOT - ENDOCRINOLOGIE - 1 Heure

Réservé au  
Secrétariat

Marie Z, 21 ans, diabétique de type 1 depuis l'âge de 7 ans est hospitalisée en urgence pour des douleurs abdominales aiguës associées à des vomissements évoluant depuis 12 heures et survenus alors qu'elle était en arrêt de travail pour une infection pulmonaire avec fièvre traitée depuis 3 jours par antibiotiques. Devant un manque d'appétit, Marie Z n'a pas mangé depuis 24 heures et n'a donc pas fait ses injections d'insuline par crainte d'être en hypoglycémie. A l'arrivée aux urgences, le pouls est à 110 / min, la tension artérielle est à 80/ 40 mmHg, la température est de 38°5, l'examen clinique montre des yeux creux, une bouche sèche, un abdomen douloureux dans son ensemble mais sans défense, des crépitations de la base pulmonaire droite.

Le bilan biologique réalisé aux urgences retrouve :

Na : 130 mmol/l (135-145), K+ 3,8 mmol/l (3,5-4,5), Glycémie 5 gr/l, Bicarbonates 14 mmol/l (N= 25 ± 5)

Créatininémie = 186 µmol/l (N< 110); Urée = 24 mmol/l (N< 7)

pH : 7,22 (N=7,35 à 7,45)

BU : Glucosurie +++++ et Cétonurie +++

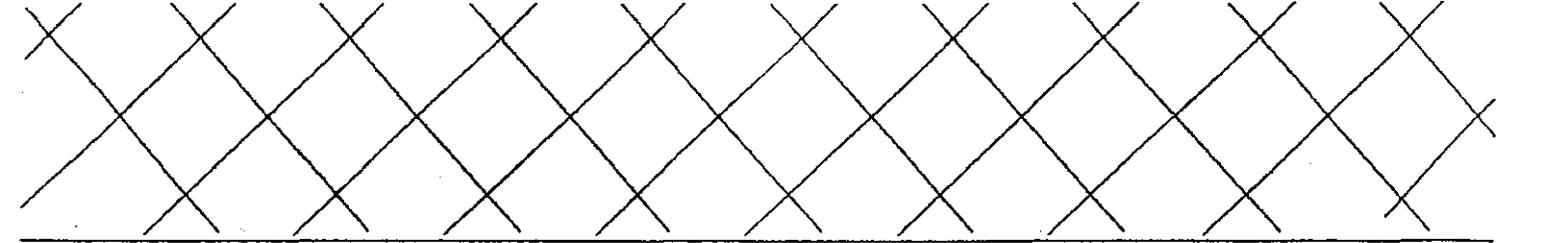
CRP 130 mg/l (N<10)

ECG normal et opacités alvéolaires de la base pulmonaire droite à la radiographie pulmonaire.

- 1) Quel diagnostic précis évoquez – vous ?
- 2) Quelle est votre prise en charge thérapeutique immédiate ?

Après 5 jours d'hospitalisation, Marie Z sort du service de diabétologie. Par la suite, l'équilibre glycémique est plutôt satisfaisant. Elle se plaint, cependant, d'une fatigue persistante et d'une tendance à perdre du poids. Six mois plus tard, après une heure de natation, elle présente à nouveau des nausées et des douleurs abdominales. Les douleurs sont intenses et elle est finalement hospitalisée en urgence. A l'arrivée aux urgences, elle présente un coma agité. L'abdomen est souple. La glycémie capillaire est à 0.25 g/l.

- 3) Que faites-vous ?



---

L'hypoglycémie est difficile à traiter, l'examen clinique retrouve des signes francs de déshydratation avec une TA à 70/30 mm Hg. Le ionogramme sanguin montre une natrémie à 123 mmol/l avec une kaliémie à 6,0 mmol/l et une glycémie à 0,28 g/l.

- 4) **Quel est le diagnostic étiologique le plus probable, sur quels arguments ? Quel signe clinique recherchez-vous ?**
- 5) **Quelle est votre conduite à tenir diagnostique et thérapeutique en urgence ?**
- 6) **Expliquez lui les principes thérapeutiques à long terme de sa nouvelle maladie**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - SESSION 1 / JANVIER 2009 -  
Module 14 - Pr M. MICHALLET

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE-BLANCHE - DCEM 2 - SESSION 1/JANVIER 2009  
Module 14 - MERCREDI 07 JANVIER - 13H30-16H30  
Pr M. MICHALLET  
SANG ET METABOLISME - 1HEURE

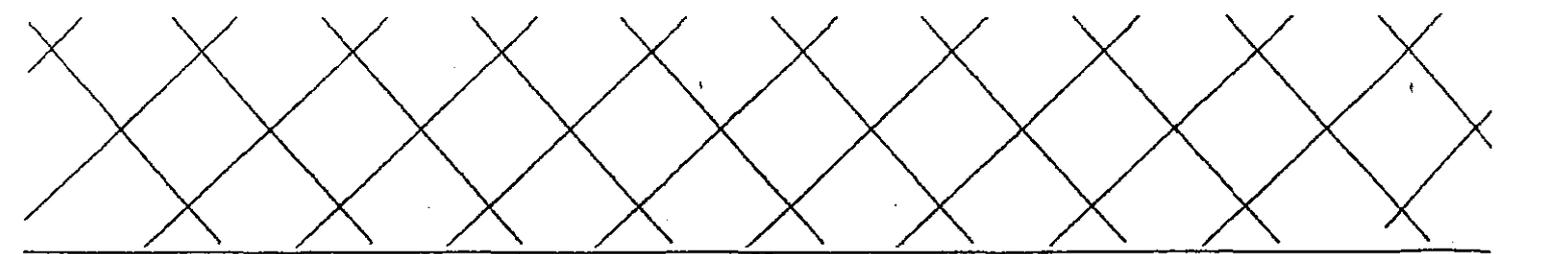
Réservé au  
Secrétariat

Un homme de 35 ans vient consulter aux urgences devant l'apparition d'ecchymoses spontanées sur les 4 membres. Il n' a pas d'antécédent particulier en dehors d'une automédication depuis quelques jours par aspirine devant un petit syndrome grippal.. Vous faites réaliser un hémogramme qui retrouve des leucocytes à 13 G/l, une hémoglobine à 94 g/l (VGM : 95 fl) et des plaquettes à 12 G/l.

1-Quels signes de gravité recherchez-vous à l'examen clinique devant le taux de plaquettes ?

Note

2-Quels diagnostics pouvez-vous envisager avec ces premiers résultats ?

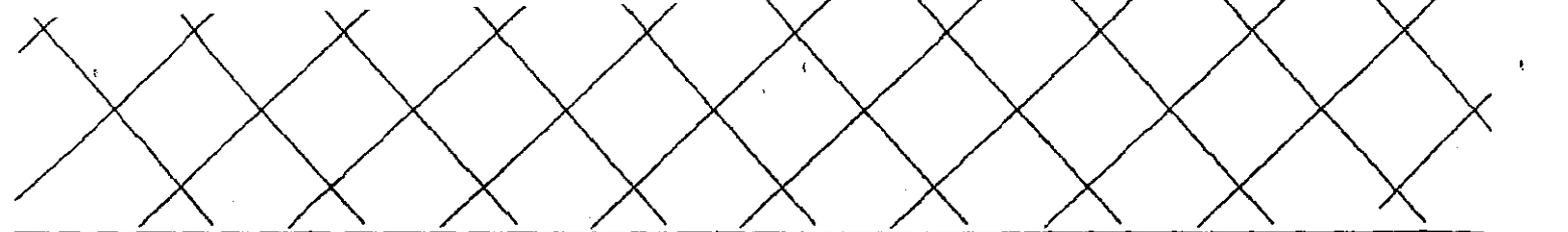


---

**3-La formule leucocytaire arrive : PNN à 3%, lymphocytes à 20%, monocytes à 15% et blastes à 62%. Par ailleurs, les réticulocytes sont à 20G/l. Décrivez entièrement l'hémogramme. Quel diagnostic est le plus probable ?**

**4-Quels examens réalisez-vous pour conforter votre diagnostic ?**

**5-Le cytologiste vous précise que l'aspect des blastes lui évoque la forme promyélocytaire. Décrivez brièvement l'aspect cytogique de ces cellules et quelles anomalies typiques vous attendez sur les examens réalisées à la question 4.**



---

**6-Quelle anomalie biologique souvent associée à cette maladie peut engager le pronostic vital à court terme ? Comment la mettre en évidence ?**

**7-Ce bilan est normal. Décrivez dans les grandes lignes votre prise en charge thérapeutique.**

**8-Votre patient demande si sa pathologie est de bon pronostic. Quel lui répondez vous ?**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 14 - NEPHROLOGIE  
Pr FOUQUE - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1**  
**MODULE 14 - Mercredi 07 janvier 2009 - 13h30**  
**Professeur FOUQUE - NEPHROLOGIE - 1heure**

**Réservé au  
Secrétariat**

Une patiente âgée de 70 ans est adressée par son médecin traitant en service de Néphrologie : elle présente depuis deux mois des oedèmes des jambes avec une prise de poids de 5 kg. Son poids habituel est de 50 kg. Elle vous dit avoir été soignée pour :

- un polype colique en voie de dégénérescence 2 ans auparavant
- un diabète insulino-dépendant depuis une quinzaine d'années, traité par deux injections d'insuline quotidiennes
- une hypertension artérielle découverte à la même époque, bien contrôlée par Catapressan® puis Coversyl® à dose modérée, 2 mg/j, un inhibiteur de l'enzyme de conversion introduit il y a 4 mois.

L'interrogatoire retient une asthénie, des troubles du transit et une toux sèche depuis 3 mois. A l'examen, on note d'importants oedèmes des chevilles mous, gardant le godet, non inflammatoires. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale, la pression artérielle est mesurée à 150/95 mmHg. La radiographie pulmonaire montre un épanchement pleural bilatéral modéré. L'échographie cardiaque est normale. L'échographie rénale montre deux reins de taille normale sans dilatation des voies urinaires.

Sur le plan biologique, on note :

Diurèse 2500 ml/j ; protéinurie : 2 g/l

Natrémie 140 mmol/l ; Kaliémie 3,3 mmol/l ; Albuminémie 18 g/l ;

Créatininémie 200 µmol/l ; Calcémie 2,0 mmol/l

**Questions**

- 1/ Décrivez en 5 lignes maximum le tableau clinique de la patiente
- 2/ Quelles anomalies sanguines retenez-vous ?
- 3/ Quelles étiologies de la néphropathie peut-on évoquer ?
- 4/ Estimez la fonction rénale à  $\pm 10$  ml/min près
- 5/ Y a-t-il une insuffisance rénale ? Si oui, de quel stade ANAES ?
- 6/ En dehors d'une biopsie rénale, citez 3 examens complémentaires à réaliser rapidement
- 7/ Citez deux étiologies possibles à la toux présentée par la patiente.
- 8/ Quel traitement symptomatique des oedèmes prescrivez vous ?
- 9/ Etes-vous satisfait(e) du contrôle tensionnel ? Que faites-vous ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 2 - Gynécologie - 2008-2009  
Pr MELLIER - Janvier 2009 - 1ère session

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 2 - Lundi 12 janvier 2009 - 13h30-16h30  
GYNECOLOGIE - 1h  
Pr Georges MELLIER

Réservé au  
Secrétariat

Une jeune femme âgée de 28 ans vous consulte pour des petits saignements de sang rouge.

Elle a arrêté sa pilule 3 mois avant cette consultation. A l'interrogatoire vous retrouvez des règles normales 5 semaines après l'arrêt de sa pilule. Elle décrit quelques épisodes nauséux et une certaine tension dans les seins évoquant une grossesse. Elle se plaint également de douleurs pelviennes peu intenses surtout localisées sur le côté droit. Il existe également une pollakiurie sans brûlure mictionnelle.

**Question 1**

Quels sont les diagnostics que vous pouvez évoquer ?

**Question 2**

Comment préciser ces diagnostics par l'interrogatoire ?

**Question 3**

Que recherchez vous à l'examen clinique ?

**Question 4**

Quels examens paracliniques proposez-vous ?

**Question 5**

**La grossesse se confirme.**

Quel sera son pronostic ?

Note

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** DCEM 2 - Module 2 - GENETIQUE- SESSION 1  
Pr GUERIN Jean-François - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

MODULE 2 - Lundi 12 janvier 2009 - 13h30-16h30

Pr GUERIN Jean-François - Génétique - 1 Heure

**Réservé au  
Secrétariat**

Un couple vient consulter pour difficulté à concevoir. L'homme a 45 ans, et 2 enfants de 17 et 20 ans issus d'une précédente union. Le couple actuel désire la venue d'un enfant depuis 18 mois environ.

**Précisez, pour chacun des membres du couple, puis pour le couple considéré comme une entité, les notions de fécondité, fertilité, fécondabilité.**

Le couple ne comprend pas l'absence de survenue d'une grossesse, dans la mesure où chacun a eu des enfants sans problème et sans délai d'attente dans le passé.

**Quelle(s) explication(s) pouvez-vous lui donner ?**

**Note**

A l'interrogatoire, les seuls éléments que vous relevez sont les suivants :

- Chez Madame : des cycles menstruels qui sont devenus un peu irréguliers depuis 2 ans, avec une tendance au raccourcissement de leur longueur (26-27 jours).
- Chez Monsieur : quelques épisodes de douleurs intra-scrotales, qui ont cédé spontanément au bout de quelques jours.

**Que vous évoquent ces données ?**

**Dans la liste des examens suivants, désignez ceux que vous demandez :**

- en 1ère intention ;
- en 2ème intention ;
- pas a priori
  
- Bilan hormonal chez la femme en début de cycle
- Bilan hormonal chez l'homme
- Hystéro-salpingographie
- Coelioscopie pelvienne
- Spermogramme
- Test post-coïtal
- Courbe ménothermique
- Biopsie testiculaire
- Biopsie ovarienne
- Bilan de réserve ovarienne

.../...

Le couple revient en consultation quelques mois plus tard, et a fait une partie du bilan prescrit, qu'il vous soumet :

- la courbe méno thermique montre un décalage de  $0,3^{\circ}\text{C}$  qui s'étale sur 3 jours, avec un plateau thermique de 9 jours
- le bilan hormonal montre un taux de FSH un peu augmenté par rapport aux normes (11,3 UI/l), et un taux d'inhibine B un peu diminué (65 pg/ml)
- l'hystéro salpingographie est normale
- le test post-coital est médiocre : mucus cervical peu abondant, peu filant, rares spermatozoides immobiles dans le mucus
- le spermogramme montre les caractéristiques suivantes :  
Volume : 3,3 ml  
Numération : 12 millions de spermatozoides / ml  
Mobilité : 35 % à la 1ère heure , (mobilité fléchante a+b : 20%)  
Anomalies morphologiques : 55 %

**Commentez l'ensemble de ce bilan.. Permet-il de préciser la ou les origines de l'infécondité ?**

**Quelle(s) stratégie(s) thérapeutique(s) proposez vous à ce couple ? Justifiez votre réponse, en tenant compte de l'ensemble des éléments dont vous disposez ( âge du couple, antécédents, bilan clinique et para-clinique).**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 2 - PEDIATRIE  
Pr CLARIS - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 2 - Lundi 12 janvier 2009 - 13h30-16h30  
PEDIATRIE - 1 Heure  
Pr Olivier CLARIS

**Réservé au  
Secrétariat**

Cette jeune femme de 27 ans, primigeste nullipare, se présente à votre cabinet alors qu'elle est à 5 mois de grossesse. Elle vient de la découvrir, et n'a donc encore fait ni la déclaration ni d'échographie. Elle vit seule, sans profession, est de groupe sanguin O rhésus négatif. Elle n'a pas d'antécédents particuliers, ne consomme pas d'alcool, mais admet un tabagisme à 15 cigarettes par jour, et une prise épisodique de cannabis.

**Question 1 :** Quels conseils lui donnez-vous vis-à-vis du tabac et du cannabis ? Justifier les.

**Question 2 :** Comment organisez-vous la surveillance de sa grossesse ?

**Question 3 :** L'examen clinique que vous effectuez est normal : Pression Artérielle 135/85 mm Hg, bandelette urinaire négative. Cependant la hauteur utérine est à 18 cm. Que suspectez-vous ? Quelle information devez-vous recueillir ? Que décidez-vous ?

**Question 4 :** Un mois plus tard, la vitesse de croissance fœtale ne s'est pas modifiée. Quelles sont vos hypothèses étiologiques, et pourquoi ?

**Question 5 :** Comment envisagez-vous la poursuite de la grossesse ?

**Question 6 :** Cette patiente se présente en salle d'accouchement à 37 semaines d'aménorrhée révolues en raison de douleurs abdominales régulières alors qu'elle « a perdu les eaux » depuis 4 à 5 heures. Que faut-il faire ?

**Question 7 :** Après un travail de 7 heures, et la réalisation d'une analgésie péridurale efficace, naît une petite fille pesant 2100 g, avec une taille de 44 cm et un périmètre crânien de 33 cm. Comment caractérisez-vous les mensurations ?

**Question 8 :** Quels sont les deux risques précoces auxquels est exposée cette petite fille et comment les prévenez-vous ?

**Question 9 :** L'allaitement maternel très fortement souhaité est-il possible ? Sous quelles conditions ? Comment le favorisez-vous dès la naissance ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** DCEM 2 - Module 3A - CAS CLINIQUE N° 1  
Pr D'AMATO - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

MODULE 3A - Vendredi 16 janvier 2009 - 14h00-16h00

Pr D'AMATO

**Réservé au  
Secrétariat**

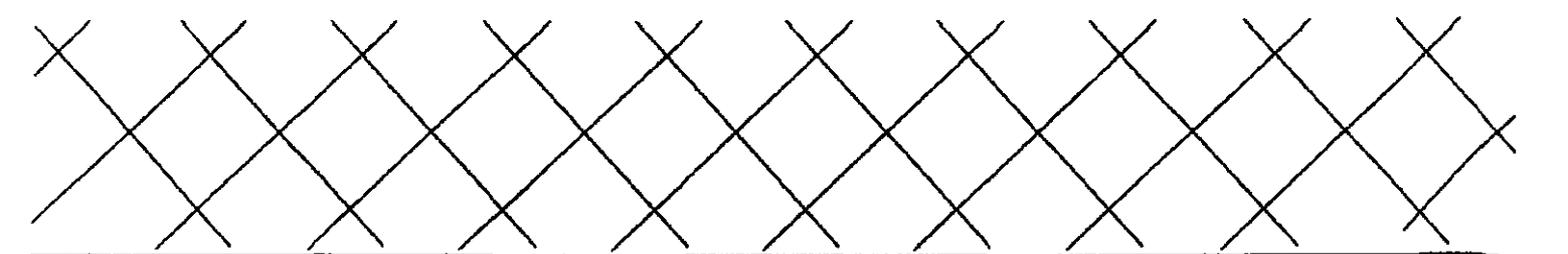
CAS CLINIQUE N° 1

Vous recevez aux urgences Philippe, un patient de 19 ans, amené par la directrice de son centre de formation en hôtellerie. En effet, depuis quelques temps déjà, les professeurs ont signalé des comportements bizarres de leur élève : il se lève en cours, tient des propos difficiles à suivre, et ils ont été obligés d'interrompre le stage qu'il suivait tous les soirs comme serveur dans un restaurant.

Lorsque vous le recevez, le patient est vêtu d'une chemisette alors que nous sommes en plein hiver. Il vous explique : « la fin du monde est proche, il n'y a pas de temps à perdre ». Puis, alors qu'il continue sur le même thème, il s'interrompt brusquement et regarde de côté. Après quelques secondes, il vous adresse un sourire : « Quel malheur : je vous l'avais bien dit que l'apocalypse arrivait à cause de toute cette criminalité ». Vous amenez le patient sur les difficultés rencontrées lors de son stage: « vous avez vu Ratatouille ? moi aussi au restaurant il parle en permanence pour me dire ce qu'il faut faire, me voler mes gestes et prédire ce que je vais penser. ». L'externe à côté de vous éclate de rire malgré lui. Le patient le regarde mais ne sourit pas en retour. Il conclut : « Tout ce qui m'arrive était prédit dans la Bible, de toute façon ».

Le frère aîné du patient vous contacte au téléphone. Il est soulagé de savoir Philippe à l'hôpital. Il vous décrit les événements suivants : à l'âge de 16 ans, son frère a commencé à se replier sur lui-même, à ne plus sortir et à passer ses journées à ne rien faire. Et puis en plein milieu de vacances en famille à l'étranger, il avait déjà présenté un épisode avec propos incohérents à peu près du même type que ceux que vous observez aujourd'hui. Rapidement, le traitement proposé aux urgences locales avait enrayé la symptomatologie, mais le patient avait toujours refusé d'aller voir son médecin à son retour en France pour renouveler l'ordonnance. Ces derniers mois, le patient avait recommencé à s'isoler. Le frère soupçonnait qu'il continuait à avoir des idées bizarres, mais qu'il les gardait pour lui. L'épisode présent semble remonter à quelques jours, car le patient, excité, ne voulait plus du tout voir ses proches et s'enfermait tout de suite dans sa chambre en rentrant au domicile parental. Les parents et le frère sont très inquiets et demandent à ce que le patient soit traité.

**Note**



---

1) Faites l'analyse sémiologique de cette observation

2) Quel diagnostic aigu proposez-vous pour l'épisode actuel (vous fondant uniquement sur ce que vous observez durant l'entretien aux urgences) ?

3) Quel diagnostic proposez-vous à présent pour l'ensemble du tableau (prise en compte des éléments anamnestiques amenés par le frère) ?

4) Quels sont les principes du traitement en urgence ?

5) Plusieurs mois plus tard, le patient revient vous voir et vous tient le discours suivant en montrant sa poitrine : « ça grouille de l'intérieur, je suis devenu une vraie vache à lait ». Il refuse d'être examiné. Proposez 2 hypothèses pour expliquer cette plainte.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** DCEM 2 - Module 3A - CAS CLINIQUE N° 2  
Pr D'AMATO - SESSION 1 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 3A - Vendredi 16 janvier 2009 - 14h00-16h00  
Pr T. D'AMATO

**Réservé au  
Secrétariat**

**Cas clinique 2**

Vous recevez une patiente de 28 ans amenée par les forces de l'ordre. Elle a été interpellée sur la voie publique alors qu'elle distribuait des billets de 50 € aux passants. Elle a violemment agressé plusieurs d'entre eux, qui refusaient ses dons.

La patiente marche de long en large et vous interpelle : « alors mon petit, quand est-ce que tu me reçois ? ». Elle fait de multiples clins d'œil. Puis, durant l'entretien, elle se justifie « c'est la crise financière, alors moi je donne ». A propos de son interpellation : « seul Obama peut me blamer », puis directement : « Obladiblada, vous connaissez les Beatles ? ». La patiente ne tient pas en place et arbore un sourire radieux, elle n'arrête pas de parler : « il y a trop d'amour à donner, pas le temps de dormir ».

**Note**

Vous contactez les proches de la patiente. Ils vous expliquent être habitués à ce type de manifestations. Ils vous parlent de 2 épisodes du même genre, avec pour le dernier : « A l'hôpital tout s'était inversé, ils l'avaient rendue triste. Nous ne voulons pas qu'elle y retourne. »

- 1) Faites l'analyse sémiologique de cette observation.
- 2) Quel diagnostic complet proposez-vous ?
- 3) Quelle mesure immédiate prenez-vous vis-à-vis des biens de la patiente ?
- 4) Quelles autres mesures sont à prendre (à court et à long terme) sur le plan thérapeutique ?

**SESSION I**

**MAI**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 1 - 2008-2009 - Session 1 - DCEM 2  
Dr GIRET - Cas clinique n° 1 - MAI 2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 1 - Lundi 04 mai 2009 - 13h30-16h30  
Dr GIRET Guillaume

Réservé au  
Secrétariat

CAS CLINIQUE 1 :

Mlle A., 20 ans, s'est précipitée du 5ème étage le 1er avril 2009, alors qu'elle était en permission d'HDT d'un hôpital psychiatrique où elle était hospitalisée depuis 3 mois. Elle est hospitalisée dans un service de chirurgie pour prise en charge d'un polytraumatisme aux conséquences principalement orthopédiques. Après plusieurs semaines de soins chirurgicaux puis de rééducation, la patiente est déclarée sortante sur le plan chirurgical. Le service de chirurgie fait appel au psychiatre des urgences pour l'évaluation de son état mental.

Lors de l'entretien psychiatrique, son regard, sa voix et sa posture sont rigides et fixes. Elle affirme à celui-ci avoir sauté dans le vide sous l'influence d'une pulsion interne qui lui semble pourtant étrangère à elle-même. Elle regrette son geste qu'elle essaye d'expliquer par une vie décevante aux plans professionnel et affectif. Elle accuse l'hôpital psychiatrique de l'avoir laissée prendre une permission.

Note

Le psychiatre, après s'être renseigné auprès de ses confrères de l'hôpital psychiatrique, constate que la patiente est, d'un point de vue administratif, toujours sous le régime de l'HDT.

**Question 1 :** Quelles en sont les conséquences ? Justifiez.

**Question 2 :** La patiente et sa famille s'opposent à un retour à l'hôpital psychiatrique. Ils demandent donc la levée de l'HDT. Décrivez les différents destins de cette HDT.

**Question 3 :** La famille dépose une plainte et se constitue partie civile, en demandant l'indemnisation du dommage subi par la patiente.

Dans ce cas, quelle type de responsabilité est mise en cause ? Justifier.

Quels sont les éléments constitutifs de ce type de responsabilité ?

**Question 4 :** On apprend qu'au moment du passage à l'acte suicidaire, la patiente avait seule la garde de son bébé de 3 mois ; cet enfant est actuellement hospitalisé pour un état de dénutrition.

Quelle est la conduite à tenir ?

**Question 5 :** Après plusieurs semaines, la patiente est toujours soignée en orthopédie pour ses fractures multiples. Son état psychiatrique est stabilisé. Elle demande à lire les observations médicales rédigées par le psychiatre qui s'est occupé d'elle dans le service.

Quelle est la conduite à tenir ?

NOM et Prénoms : .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de :

Module 1 - 2008-2009 - Session 1 - DCEM 2  
Dr GIRET - Cas clinique n° 2 - MAI 2009

N° de PLACE

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

MODULE 1 - Lundi 04 mai 2009 - 13h30-16h30

Dr GIRET Guillaume

Réservé au  
Secrétariat

CAS CLINIQUE 2:

Une patiente âgée de 40 ans est hospitalisée dans un service de chirurgie pour prise en charge d'une ostéite infectieuse sur matériel orthopédique posé quelques mois auparavant dans les suites d'une fracture tibia-péroné.

Elle est diabétique de type I, avec des complications ophtalmologiques, rénales et vasculaires liées à une très mauvaise observance du traitement antidiabétique.

L'insuffisance rénale s'aggrave rapidement dans le service et fait poser l'indication d'une hémodialyse. Les critères d'urgence de l'hémodialyse ne sont pas retenus mais le retard pris pour la mise en œuvre de la dialyse entraînerait un risque léthal à court ou moyen terme. Par ailleurs, cette patiente ainsi que sa sœur sont connues pour présenter des troubles psychiatriques de type paranoïaque : elles sont convaincues depuis des années d'être recherchées et menacées par leur père, qui selon elles serait membre des services secrets.

La patiente refuse l'amputation que prescrivent les chirurgiens ainsi que la dialyse. Elle demeure consciente du risque vital auquel l'expose son refus de soin.

Le psychiatre interpellé pour évaluer son état mental relève les éléments suivants :

« personnalité paranoïaque avec délire chronique de persécution, actuellement enkysté.

Actuellement sur le plan clinique, on ne note pas d'agitation, pas de signe dépressif ou anxieux patent, pas de signe dissociatif, pas d'idée suicidaire. »

**Question 1 :** Enoncez les conditions médico-légales nécessaires pour procéder à une hospitalisation à la demande d'un tiers et celles pour procéder à une hospitalisation d'office.

**Question 2 :** Les conditions sont-elle réunies dans le cas présent pour une hospitalisation à la demande d'un tiers ou d'office ? Justifiez.

**Question 3 :** La sœur de la patiente invective le psychiatre en critiquant le terme « paranoïaque », après qu'elle ait consulté le dossier de la patiente de façon impromptue au cours d'un transport pour un examen complémentaire. Que faut-il lui rappeler en ce qui concerne la confidentialité du dossier médical ?

Note

**.Question 4 :** La situation médico-chirurgicale s'aggrave avec un prurit généralisé et des lésions cutanées diffuses de grattage, qui se surinfectent.

La patiente demande de sortir du service pour rentrer chez elle, tout en continuant de refuser les actes médicaux curatifs, mais en acceptant passivement les soins de nursing et l'antibiothérapie intraveineuse.

Le chirurgien constate qu'une sortie exposerait la patiente à un risque de décès à moyen ou court terme.

Sa sœur s'oppose à une telle sortie, en pointant la gravité de l'état de sa sœur. Elle dit avoir constitué « un dossier » qu'elle menace d'utiliser en cas d'aggravation de la santé de sa sœur ou de décès.

La prise de décision est particulièrement difficile. Citez les principes déontologiques et légaux fondamentaux de l'exercice de la médecine entrant potentiellement ici en conflit.

**Question 5 :** Quelques jours plus tard, la patiente décède des suites d'un choc septique. Sa soeur revient armée d'un couteau dans le service où est décédée la patiente. Elle présente un état d'agitation, se montre menaçante et accuse les soignants d'avoir assassiné la patiente sur demande de la mafia. Elle crie que même si on l'arrête, elle possède des armes à feu cachées dans sa maison et qu'elle s'en servira un jour l'autre.

Quelle est la conduite à tenir ?

NOM et Prénoms : .....

(en caractère d'imprimerie)

Module 1 - 2008-2009 - Session 1 - DCEM 2

Epreuve de :

Dr LASSET- Cas clinique n° 3 - MAI 2009

N° de PLACE

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

MODULE 1 - Lundi 04 mai 2009 - 13h30-16h30

Dr LASSET Christine - Dr DUSSART Sophie

Réservé au  
Secrétariat

CAS CLINIQUE 3:

Enoncé

Un laboratoire a mis au point un test biologique permettant le diagnostic précoce du cancer du pancréas. Il a évalué les performances de ce test pour le dépistage du cancer du pancréas chez des sujets atteints de pancréatite chronique. La sensibilité et la spécificité de ce test ont été estimées respectivement à 90% et 90% dans cette population.

Le pronostic du cancer du pancréas est extrêmement sévère. Seuls 20% des patients ont une tumeur accessible à une intervention chirurgicale à type de pancréato-duodénectomie. Or la survie à un an est de 40% après cette chirurgie contre 10% sans chirurgie.

La prévalence du cancer du pancréas est estimée à 1 pour 500 chez les sujets atteints de pancréatite chronique (soit 20 fois plus que la prévalence en population générale).

La survie à 1 an chez les sujets atteints de pancréatite chronique, en l'absence de cancer du pancréas, est de 95%.

La conduite à tenir selon le résultat du test biologique de dépistage du cancer du pancréas est la suivante :

- un résultat positif du test conduit systématiquement à la réalisation d'une intervention chirurgicale. En effet le test permet la détection de tumeur de petite taille, parfois non visibles sur les examens classiques d'imagerie.
- un résultat négatif du test conduit systématiquement à l'abstention chirurgicale.

On souhaite utiliser ce test de dépistage du cancer du pancréas dans l'objectif d'augmenter la survie des patients atteints de pancréatite chronique.

Note

**QUESTION 1**

1a Définir la sensibilité et la spécificité.

1b Que pensez-vous de la spécificité du test proposé ? Que signifie-t-elle du point de vue des conséquences de l'utilisation clinique du test ?

1c L'évaluation des caractéristiques du test (sensibilité et spécificité) a été faite chez des sujets atteints de pancréatite chronique. Si l'évaluation est faite dans une population de sujets issue de la médecine du travail, les résultats seront-ils les mêmes ? Dîtes pourquoi ?

**QUESTION 2**

La probabilité que le test de dépistage du cancer du pancréas soit positif chez les sujets atteints de pancréatite chronique est de 0.102 (= arrondi de 0.1016).

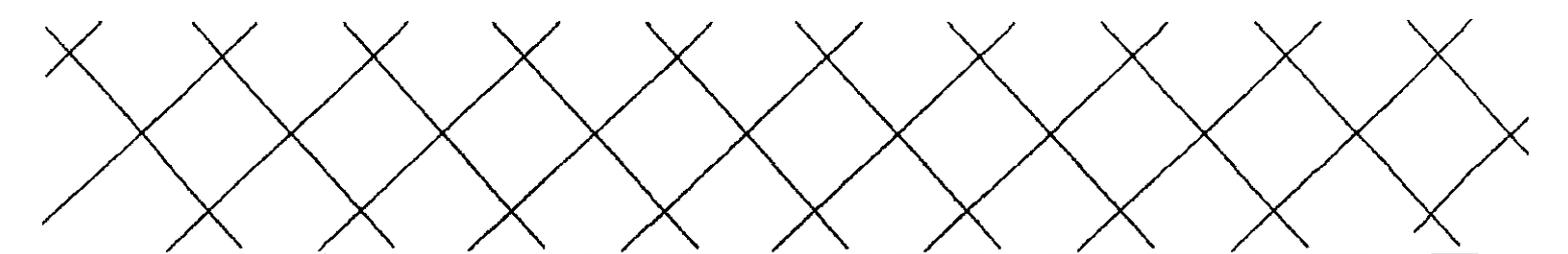
Détailler la formule qui a permis de calculer cette probabilité. Vous donnerez les paramètres utilisés dans la formule puis leurs valeurs chiffrées.

### QUESTION 3

Afin de connaître l'utilité du test dans l'objectif d'augmenter la survie des patients atteints de pancréatite chronique :

3-1 Construisez l'arbre de décision permettant de comparer les deux stratégies : test de dépistage versus pas de test de dépistage ;

3-2 Détailler la formule permettant de calculer le poids de chacune des deux stratégies (ne pas effectuer le calcul)



---

**QUESTION 4**

Les poids des deux stratégies « test de dépistage » et « pas de test de dépistage » sont respectivement de 94,84% et 94,90%.

Que pensez-vous de l'utilité du test de dépistage au vu de ces résultats ? Justifiez votre réponse.

**QUESTION 5**

Le CA 19-9 est un marqueur tumoral du cancer du pancréas qui a une sensibilité de 80% et une spécificité de 70% chez les sujets atteints de pancréatite chronique. On considère que le résultat du CA19-9 est indépendant du résultat du test biologique précédemment évalué. On envisage d'utiliser une stratégie de dépistage du cancer du pancréas combinant les 2 tests. Décrire les stratégies possibles d'utilisation des deux tests avec leur intérêt respectif.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** LECTURE CRITIQUE D'ARTICLES - 2008-2009 - SESSION 1 - **N° de PLACE**  
DCEM 2 - MAI 2009 - Pr GUEYFFIER

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
LECTURE CRITIQUE D'ARTICLES - Mercredi 06 mai 2009 - 13H30-16h30  
Pr François GUEYFFIER

Réservé au  
Secrétariat

A) Proposez un résumé de 250 mots de l'article en suivant les recommandations du CNCI pour l'épreuve LCA de l'ENC, sur la grille de résumé jointe.

B) Répondez aux questions de la façon la plus concise et précise possible, en 5 lignes maximum par question

1) Quels sont les avantages et les inconvénients du plan expérimental particulier de cette étude ?

2) Pourquoi les patients présentant une insuffisance cardiaque ont-ils été exclus de l'étude ?

3) L'étude a-t-elle été conduite au terme prévu initialement ? Quelle conséquence cela a-t-il en moyenne sur l'estimation de l'effet de la stratégie testée ?

4) Que signifie « composite » comme qualificatif du critère de jugement principal ? Pourquoi les décès non cardiovasculaires ne sont-ils pas inclus dans ce critère ?

5) Ce critère est-il cliniquement pertinent ? Justifiez votre réponse.

6) Comment interpréter la relation entre le mécanisme d'action du ramipril, la régulation de la pression artérielle et le bénéfice observé sur le critère principal ?

7) Les auteurs indiquent que le traitement de 1000 patients avec le ramipril pendant 4 ans prévient la survenue de 150 événements chez 70 patients : comment les auteurs ont-ils réalisé ce calcul ? N'ont-ils pas fait un erreur ?

Ce chiffre est-il extrapolable à tous les sous-groupes de patients de l'étude ?

Note

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						

## EFFETS DU RAMIPRIL, INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE, SUR LES ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES CHEZ DES PATIENTS À HAUT RISQUE

THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS

**B**ien que les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme et l'hypertension soient des facteurs de risque majeur de maladies cardio-vasculaires, ils n'expliquent pas à eux seuls ce risque. D'autres facteurs de risque doivent donc être identifiés pour permettre de diminuer la mortalité et la morbidité de façon plus importante. Des données épidémiologiques et expérimentales suggèrent que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle important dans l'augmentation du risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire.<sup>1</sup> Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine bloquent l'activation du système rénine-angiotensine et pourraient retarder la progression à la fois vers l'insuffisance cardiaque et de l'athérosclérose. Dans une méta-analyse de trois études<sup>1-3</sup> qui incluaient plus de 9 000 patients présentant une fraction d'éjection basse, les traitements par les IEC avaient diminué le risque d'infarctus du myocarde de 23 %. Ce résultat, qui n'est pas totalement accepté par tous, était indépendant de la fraction d'éjection, de l'étiologie de la cardiopathie, de l'utilisation concomitante de médicaments, du statut diabétique et de la pression artérielle, suggérant que les IEC peuvent jouer un rôle dans la prévention de l'infarctus du myocarde sur une large population de patients et pas seulement chez les patients présentant des fractions d'éjection basses. Les IEC peuvent également diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral, en réduisant la pression artérielle, et peuvent prévenir les complications associées au diabète.<sup>4</sup> Ces hypothèses demandent à être confirmées par des études cliniques prospectives et randomisées.

Nous avons donc évalué, sur une population à haut risque, l'efficacité du ramipril, un IEC, pour prévenir la survenue d'un critère principal de jugement, comprenant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux ainsi que la survenue de chaque événement considéré séparément. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les décès de toute cause, la nécessité d'une revascularisation, les hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque et les complications liées au diabète. Les autres critères d'évaluation comprenaient l'aggravation de l'angor, l'insuffisance cardiaque et le développement d'un diabète.

## MÉTHODES

## Schéma de l'étude

L'étude HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) était une étude en double aveugle, en plan factoriel 2 × 2 et randomisée, évaluant le ramipril et la vitamine E chez 9 541 patients. Une étude ancillaire comparait une faible dose de ramipril (2,5 mg/jour) à une dose optimale (10 mg/jour) ou un placebo. Chaque groupe comportait 244 patients. Les résultats de l'étude contrôlée ramipril à dose optimale contre placebo sont présentés ici. Les effets de la vitamine E sont rapportés dans un article associé.<sup>5</sup> Le schéma de l'étude a été décrit précédemment<sup>6</sup>; un bref résumé suit.

## Patients

Étaient éligibles dans l'étude les hommes et les femmes âgés d'au moins 55 ans, présentant des antécédents de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathies périphériques ou de diabète associé au moins à un autre facteur de risque cardio-vasculaire (hypertension, élévation du cholestérol total, faibles taux de HDL cholestérol, tabagisme ou micro-albuminurie documentée).<sup>6</sup> Étaient exclus les patients insuffisants cardiaques, connus pour avoir une faible fraction d'éjection ventriculaire gauche (< 0,40), les patients prenant un IEC ou de la vitamine E, les hypertendus non contrôlés ou les patients ayant une néphropathie clinique ou ayant présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral au cours des quatre semaines précédant le commencement de l'étude. Tous les patients ont signé un consentement éclairé écrit.

Dans cette étude à large échelle, il n'était pas faisable de mesurer la fonction ventriculaire gauche chez tous les patients. À la place, des échocardiographies ont été réalisées dans trois centres chez 496 patients inclus dans une étude ancillaire. Parmi ces patients, 2,6 % présentaient une fraction d'éjection inférieure à 0,40. La revue ultérieure des dossiers des patients randomisés a mis en évidence que la fonction ventriculaire avait été évaluée avant la randomisation chez 5 193 patients. Seuls 421 patients parmi ceux-ci (8,1 %) présentaient une fraction d'éjection basse et aucun n'avait d'insuffisance cardiaque avant la randomisation. Nous avons réalisé une analyse séparée des 4 772 patients documentés comme ayant une fraction d'éjection normale.

L'ensemble des 10 576 patients a participé à une phase de sélection au cours de laquelle ils ont reçu une fois par jour 2,5 mg de ramipril par voie orale pendant 7 à 10 jours suivis par un placebo apparié pendant 10 à 14 jours. Au total, 1 035 patients ont été ultérieurement exclus de la randomisation en raison d'une non observance (< 80 % des comprimés absorbés), des effets indésirables, d'une créatininémie ou d'une kaliémie anormales ou en raison d'un retrait du consentement éclairé. Parmi les 9 541 patients restants, 4 645 ont été randomisés en vue de recevoir 10 mg de ramipril une fois par jour, 4 652 vers un placebo apparié et 244 vers une faible dose de ramipril (2,5 mg par jour). Le traitement était programmé pour une période de cinq années.

À la randomisation, les patients étaient assignés en vue de recevoir du ramipril (ou le placebo apparié) à la dose de 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, 5 mg au cours des trois semaines suivantes puis 10 mg. De surcroît, tous les patients étaient randomisés en vue de recevoir 400 UI de vitamine E par jour ou un placebo apparié. Les consultations de suivi ont eu lieu à un mois et à 6 mois puis tous les six mois. À chaque consultation, des données étaient recueillies sur les événements évolutifs, l'observance et les effets indésirables ayant entraîné une interruption des médicaments à l'étude. Tous les événements primaires et secondaires étaient documentés et une classification centrale était réalisée en utilisant des définitions standardisées.<sup>5</sup>

## Organisation de l'étude

Les patients ont été inclus entre décembre 1993 et juin 1995 dans 129 centres au Canada, 27 centres aux États-Unis, 76 centres dans 14 pays de l'Europe de l'ouest, 30 centres en Argentine et au Brésil et 5 centres au Mexique. Le comité d'éthique de chaque centre avait approuvé le protocole. L'étude était organisée

et coordonnée par le Canadian Cardiovascular Project Office de l'université McMaster à Hamilton dans l'Ontario. Des centres coordinateurs supplémentaires étaient situés à Londres, Royaume-Uni ; São Paulo, Brésil et Rosario, Argentine. Un comité scientifique indépendant supervisait l'étude.

## Critères d'évolution

Le critère principal d'évolution était un critère composite qui comprenait les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'origine cardio-vasculaire. Chacun de ces critères était également analysé séparément. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les décès de toute cause, la nécessité d'une revascularisation, les hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque et les complications associées au diabète (avec ou pas de nécessité d'hospitalisation). Les autres critères d'évolution étaient l'aggravation de l'angor, les arrêts cardiaques, l'insuffisance cardiaque (avec ou sans nécessité d'hospitalisation), l'angor instable avec modifications électrocardiographiques et le développement d'un diabète. Ces critères sont définis dans un autre article associé.<sup>5</sup>

## Analyse statistique

L'étude était originellement conçue pour suivre les participants pendant une moyenne de 3,5 ans. Cependant, avant la fin de cette période, le comité de surveillance (dont les membres ignoraient les résultats) a recommandé d'augmenter la durée du suivi jusqu'à cinq années pour rendre compte de l'impact d'un possible délai avant que le traitement ait été pleinement efficace. En présumant d'un taux de survenue des événements de 4 % par an pendant cinq ans, nous avons calculé que 9 000 patients seraient nécessaires pour que l'étude ait une puissance de 90 % afin de détecter une réduction de 13,5 % du risque relatif avec un risque alpha bilatéral de 0,05 en analysant les données en intention de traiter. Les courbes de survie ont été évaluées selon la procédure de Kaplan-Meier et les traitements ont été comparés en utilisant un test du log-rank. En raison du plan factoriel, toutes les analyses ont été stratifiées pour ce qui concernait la randomisation vers la vitamine E ou le placebo. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées en utilisant des tests d'interaction avec un modèle de régression de Cox. Ce modèle a été utilisé pour évaluer les effets du traitement après stratification pour la randomisation vers la vitamine E ou le placebo.

Un comité indépendant de surveillance des données et de la tolérance a suivi l'évolution de tous les aspects de l'étude. Quatre analyses intermédiaires formelles étaient programmées. Les limites statistiques indiquant que le ramipril avait un effet bénéfique, étaient une différence dans la survenue du critère d'évaluation principal de 4 DS entre les groupes au cours de la première moitié de l'étude et de 3 DS au cours de la deuxième moitié. Les limites respectives indiquant que le ramipril avait un effet délétère étaient de 3 DS et de 2 DS. Le 22 mars 1999, le comité de surveillance de l'étude recommandait l'interruption de l'étude en raison de l'effet bénéfique évident du ramipril (dépassement des limites statistiques lors de deux analyses intermédiaires consécutives). À ce moment-là, les données mettaient en évidence une diminution de 20 % du risque relatif de survenue du critère d'évaluation principal (intervalle de confiance à 95 % : 12 à 28 % ; z statistique : -4,5 ; p < 0,001). Les résultats de l'étude ont été révélés aux investigateurs au cours de deux réunions les 17 et 24 avril 1999. La date limite pour l'ensemble des événements inclus dans l'analyse principale avait été fixée au 15 avril 1999 et les consultations finales étaient programmées pour être terminées le 30 juin 1999. Le statut vital a été vérifié chez 9 535 patients sur 9 541 patients randomisés (99,9 %) à la fin de l'étude.

## RÉSULTATS

## Caractéristiques des patients

Les caractéristiques initiales des 9 297 patients ayant été randomisés sont montrées dans le tableau 1. Il y avait 2 480 femmes, 5 128 patients âgés d'au moins

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES INITIALES DES PATIENTS.\*

CARACTÉRISTIQUES	GROUPE RAMIPRIL (N = 4645)	GROUPE PLACEBO (N = 4652)
Âge — années	66 ± 7	66 ± 7
Pression artérielle — mm Hg	139 ± 20/79 ± 11	139 ± 20/79 ± 11
Fréquence cardiaque — bpm	69 ± 11	69 ± 11
Index de masse corporelle	28 ± 4	28 ± 4
Sexe féminin — nb (%)	1 279 (27,5)	1 201 (25,8)
Antécédents de maladie coronarienne — nb (%)	3 691 (79,5)	3 786 (81,4)
Infarctus du myocarde	2 410 (51,9)	2 482 (53,4)
≤ 1 an	452 (9,7)	446 (9,6)
> 1 an	1 958 (42,2)	2 036 (43,8)
Angor stable	2 544 (54,8)	2 618 (56,3)
Angor instable	1 179 (25,4)	1 188 (25,5)
Pontage	1 192 (25,7)	1 207 (25,9)
Angioplastie	853 (18,4)	806 (17,3)
Accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire — nb (%)	500 (10,8)	513 (11,0)
Pathologie vasculaire périphérique — nb (%) †	1 966 (42,3)	2 085 (44,8)
Hypertension — nb (%)	2 212 (47,6)	2 143 (46,1)
Diabète — nb (%)	1 808 (38,9)	1 769 (38,0)
Hypercholestérolémie totale documentée — nb (%)	3 036 (65,4)	3 089 (66,4)
HDL cholestérol bas documenté — nb (%)	842 (18,1)	881 (18,9)
Tabagisme actuel — nb (%)	645 (13,9)	674 (14,5)
Médicaments — nb (%)		
Bêta-bloquant	1 820 (39,2)	1 853 (39,8)
Aspirine ou autres agents antiplaquettaires	3 497 (75,3)	3 577 (76,9)
Hypolipémiants	1 318 (28,4)	1 340 (28,8)
Diurétiques	713 (15,3)	706 (15,2)
Inhibiteurs calciques	2 152 (46,3)	2 228 (47,9)
Hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG — nb (%)	379 (8,2)	406 (8,7)
Micro-albuminurie — nb (%)	952 (20,5)	1 004 (21,6)

\* Les valeurs plus-moins sont les moyennes ± DS. L'index de masse corporelle a été calculé comme étant le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres. HDL correspond aux lipoprotéines de haute densité.

† Les pathologies vasculaires périphériques incluaient les claudications, les antécédents d'artériopathie ou un rapport pression artérielle de la cheville sur pression artérielle du bras < 0,90.

soixante-cinq ans, 8 162 patients ayant une maladie cardio-vasculaire, 4 355 patients hypertendus et 3 577 patients diabétiques.

#### Observance

Chez les patients randomisés dans le groupe ramipril, 87,4 % prenaient le ramipril ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion en ouvert à un an, 85 % à deux ans, 82,2 % à trois ans, 75,1 % à quatre ans et 78,8 % à la dernière consultation de suivi. Le pourcentage de patients recevant 10 mg de ramipril par jour était de 82,9 % à un an, 74,6 % à deux ans, 70,9 % à trois ans, 62,4 % à quatre ans et 65,0 % à la dernière consultation. Parmi les patients randomisés dans le groupe placebo, 3,4 % recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conver-

TABLEAU 2. RAISONS D'INTERRUPTION DU TRAITEMENT.

VARIABLES	GROUPE RAMIPRIL (N = 4645)	GROUPE PLACEBO (N = 4652)
	nb. de patients (%)	
Interruption à tout moment	1 511 (32,5)	1 430 (30,7)
Interruption permanente	1 343 (28,9)	1 268 (27,3)
Raisons d'interruption *		
Toux	340 (7,3)	85 (1,8)
Hypotension ou vertiges	88 (1,9)	70 (1,5)
Angio-œdème	17 (0,4)	7 (0,2)
Hypertension non contrôlée	109 (2,3)	183 (3,9)
Événements cliniques	309 (6,7)	418 (9,0)
Autres	1 101 (23,7)	1 074 (23,1)
Utilisation d'un IEC en ouvert à tout moment *†	648 (14,0)	839 (18,0)
Raisons d'utilisation		
Insuffisance cardiaque	249 (5,4)	335 (7,2)
Protéinurie	59 (1,3)	60 (1,3)
Hypertension	222 (4,8)	300 (6,4)
Autres	294 (6,3)	335 (7,2)

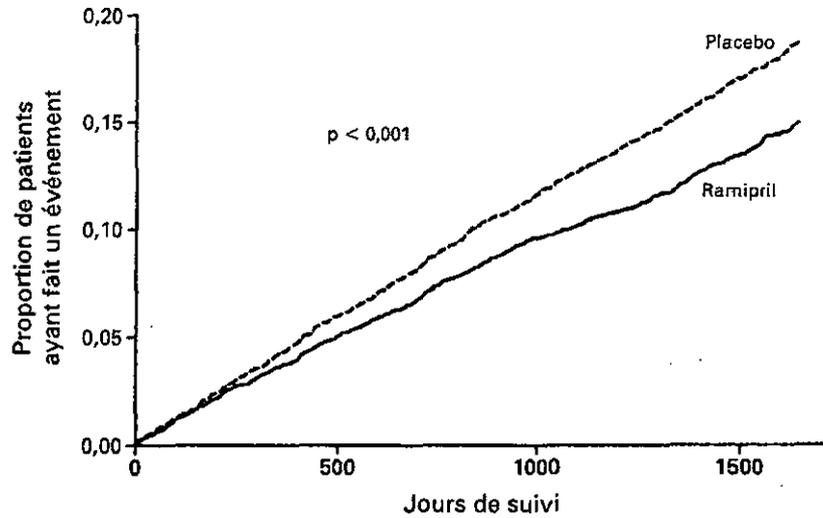
\* Les catégories ne sont pas mutuellement exclusives.

† La progression clinique de la maladie peut avoir entraîné la nécessité d'un traitement en ouvert par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

sion à un an, 6,0 % à deux ans, 8,1 % à trois ans, 10,8 % à quatre ans et 12,3 % à cinq ans. Les raisons les plus fréquentes d'interruption du traitement sont schématisées dans le tableau 2. Un nombre plus important de patients du groupe ramipril par rapport au groupe placebo a interrompu le traitement à la suite d'une toux (7,3 % versus 1,8 %), d'une hypotension ou de vertiges (1,9 % versus 1,5 %). En revanche, un nombre plus important de patients du groupe placebo par rapport au groupe ramipril a interrompu le traitement en raison d'une hypertension non contrôlée (3,9 % versus 2,3 %) ou en raison d'un événement clinique : survenue d'un critère d'évaluation principal ou secondaire (8,9 % versus 6,6 %). Le pourcentage de patients recevant un inhibiteur de l'enzyme de conversion n'appartenant pas à l'étude en raison d'une insuffisance cardiaque a été de 5,4 % dans le groupe ramipril et de 7,2 % dans le groupe placebo ; 1,3 % et 1,3 % ont reçu respectivement ces médicaments en raison d'une protéinurie et 4,8 % et 6,4 % pour contrôler une hypertension. L'utilisation en ouvert d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II a été faible dans les deux groupes (1,6 % dans le groupe ramipril et 1,8 % dans le groupe placebo), mais les raisons d'une telle utilisation ont été identiques à celles de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

#### Pression artérielle

À l'inclusion, la pression artérielle moyenne était de 139/79 mm Hg dans les deux groupes. Dans le groupe ramipril, la pression artérielle moyenne était de 133/76 mm Hg et dans le groupe placebo de



**Figure 1.** Évaluations de Kaplan-Meier du critère composite comprenant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les décès d'origine cardio-vasculaire dans le groupe ramipril et le groupe placebo.

Le risque relatif de survenue du critère composite dans le groupe ramipril comparé au groupe placebo était de 0,78 (intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,86).

**TABEAU 3.** INCIDENCE DE SURVENUE DU CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL ET DÉCÈS DE TOUTE CAUSE.

CRITÈRES	GRUPE RAMIPRIL (N = 4645)	GRUPE PLACEBO (N = 4652)	RISQUE RELATIF (IC 95 %)*	Z	P†
	nb. (%)				
Infarctus du myocarde, AVC ou décès d'origine cardio-vasculaire ‡	651 (14,0)	826 (17,8)	0,78 (0,70-0,86)	-4,87	< 0,001
Décès d'origine cardio-vasculaire §	282 (6,1)	377 (8,1)	0,74 (0,64-0,87)	-3,78	< 0,001
Infarctus du myocarde §	459 (9,9)	570 (12,3)	0,80 (0,70-0,90)	-3,63	< 0,001
Accidents vasculaires cérébraux §	156 (3,4)	226 (4,9)	0,68 (0,56-0,84)	-3,69	< 0,001
Décès d'origine non cardio-vasculaire	200 (4,3)	192 (4,1)	1,03 (0,85-1,26)	0,33	0,74
Décès de toute cause	482 (10,4)	569 (12,2)	0,84 (0,75-0,95)	-2,79	0,005

\* IC correspond à intervalle de confiance.

† Les valeurs de p ont été calculées en utilisant un test du log-rank.

‡ Dans l'étude ancillaire, 34 patients sur 244 (13,9 %) randomisés pour recevoir une faible dose de ramipril (2,5 mg par jour) ont fait un événement du critère d'évaluation composite comparés à 31 patients sur 244 randomisés pour recevoir 10 mg de ramipril par jour (12,7 %) et à 41 patients sur 244 recevant le placebo (16,8 %). L'inclusion des données du groupe ramipril à faible dose n'a pas modifié les résultats globaux (risque relatif de survenue du critère principal : 0,78 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,86).

§ Tous les patients avec ce critère ont été inclus.

137/78 mm Hg à un mois, respectivement de 135/76 mm Hg et de 138/78 mm Hg à deux ans et à la fin de l'étude respectivement de 136/76 mm Hg et de 139/77 mm Hg.

**Critère d'évaluation principal et décès de toute cause**

Au total, 651 patients du groupe ramipril (14,0 %) étaient décédés d'une étiologie cardio-vasculaire ou avaient eu un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, comparés à 826 patients du groupe placebo (17,8 % ; risque relatif : 0,78 ; intervalle de

confiance à 95 % : 0,70 à 0,86 ;  $p < 0,001$ ) (Figure 1 et Tableau 3). Le traitement avec le ramipril a également diminué le risque de survenue du critère d'évaluation principal chez les patients recevant la vitamine E (338 patients qui recevaient les deux médicaments, ont eu un événement du critère d'évaluation comparés à 421 patients qui ne recevaient que la vitamine E ; risque relatif : 0,79 ;  $p = 0,001$ ) ou son placebo (313 patients qui recevaient le ramipril et le placebo de vitamine E ont eu un événement du critère d'évaluation comparés à 405 patients qui recevaient le placebo de vitamine E

TABLEAU 4. INCIDENCE DE SURVENUE DES CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES ET DES AUTRES CRITÈRES.

CRITÈRES	GROUPE RAMIPRIL (N = 4645) nb. (%)	GROUPE PLACEBO (N = 4652)	RISQUE RELATIF (IC 95 %)*	Z	PT
Critères secondaires †					
Revascularisation	742 (16,0)	852 (18,3)	0,85 (0,77-0,94)	-3,17	0,002
Hospitalisation pour angor instable	554 (11,9)	565 (12,1)	0,98 (0,87-1,10)	-0,41	0,68
Complications associées au diabète §¶	299 (6,4)	354 (7,6)	0,84 (0,72-0,98)	-2,16	0,03
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	141 (3,0)	160 (3,4)	0,88 (0,70-1,10)	-1,16	0,25
Autres critères					
Insuffisance cardiaque §	417 (9,0)	535 (11,5)	0,77 (0,67-0,87)	-4,09	< 0,001
Arrêt cardiaque	37 (0,8)	59 (1,3)	0,62 (0,41-0,94)	-2,28	0,02
Aggravation de l'angor §	1 107 (23,8)	1 220 (26,2)	0,89 (0,82-0,96)	-2,91	0,004
Nouveau diagnostic de diabète	102 (3,6)	155 (5,4)	0,66 (0,51-0,85)	-3,31	< 0,001
Angor instable avec modifications électrocardiographiques ‡	175 (3,8)	180 (3,9)	0,97 (0,79-1,19)	-0,30	0,76

\* IC correspond à intervalle de confiance

† Les valeurs de p ont été calculées en utilisant un test du log-rank.

‡ Ces événements ont été classés de façon centralisée.

§ Tous les cas ont été inclus, avec ou sans nécessité d'une hospitalisation.

¶ Les complications associées au diabète incluent la néphropathie diabétique (définie par une excrétion urinaire d'albumine d'au moins 300 mg par jour ou une excrétion urinaire de protéines de 500 mg par jour), par la nécessité d'une dialyse rénale et par la nécessité d'un traitement par laser pour rétinopathie diabétique.

|| Le dénominateur dans le groupe ramipril est constitué par les 2 837 patients qui n'avaient pas initialement de diabète. Le dénominateur dans le groupe placebo est constitué par les 2 883 patients qui n'avaient pas initialement de diabète.

seul ; risque relatif : 0,76 ;  $p < 0,001$  ;  $p = 0,79$  pour la comparaison des deux risques relatifs). De plus, des réductions significatives du risque ont été observées lorsque chaque événement a été analysé séparément : 282 patients du groupe ramipril comparés à 377 patients du groupe placebo pour le critère décès d'origine cardio-vasculaire (risque relatif : 0,74 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,64 à 0,87 ;  $p < 0,001$ ) ; 459 patients du groupe ramipril ont eu un infarctus du myocarde comparés à 570 patients du groupe placebo (risque relatif : 0,80 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,90 ;  $p < 0,001$ ) et 156 patients du groupe ramipril ont fait un accident vasculaire cérébral comparés à 226 patients du groupe placebo (risque relatif : 0,68 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,56 à 0,84 ;  $p < 0,001$ ). Le risque de décès de toute cause a été également significativement diminué par le ramipril (risque relatif : 0,84 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,75 à 0,95 ;  $p = 0,005$ ).

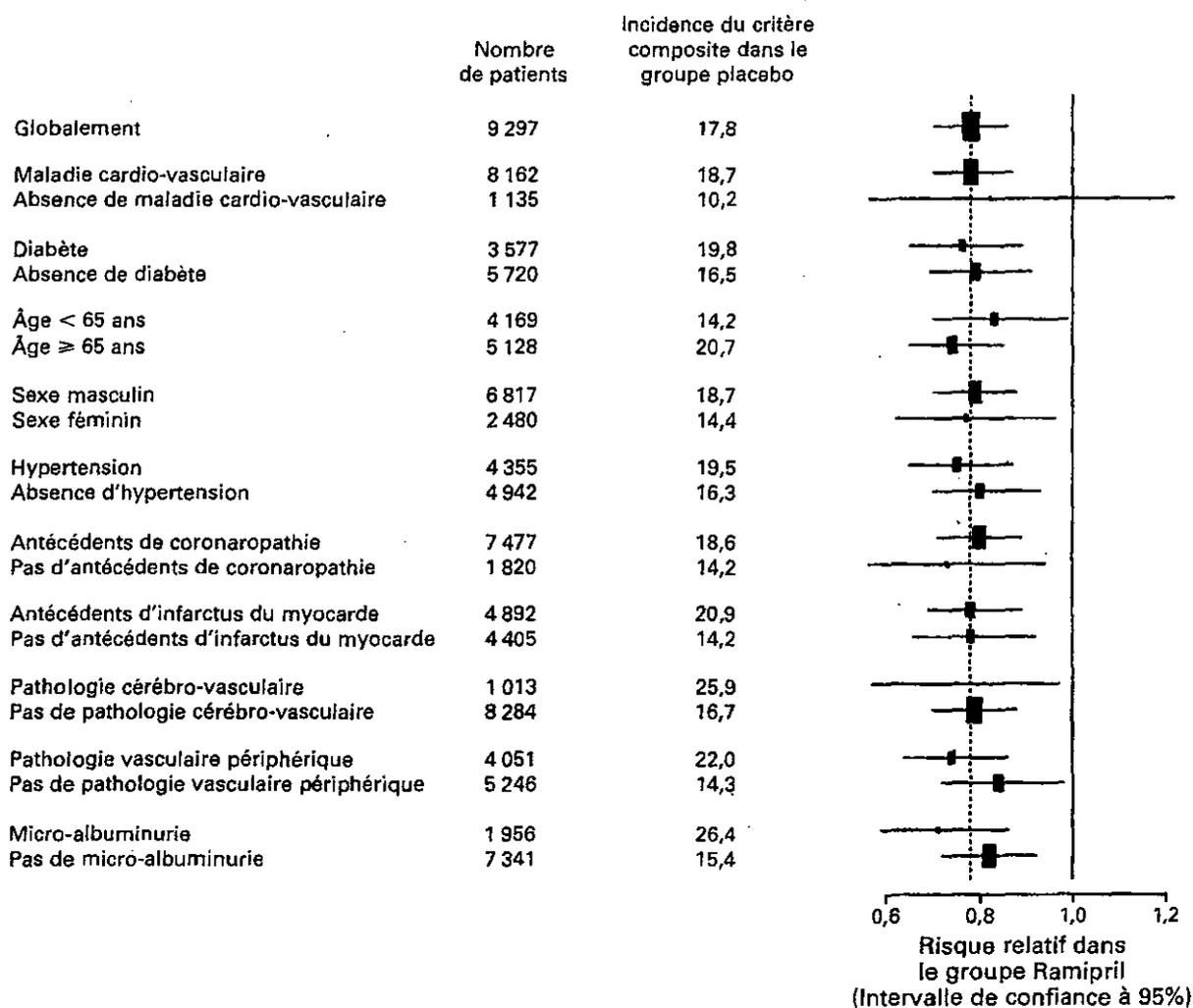
#### Critères secondaires et autres critères

Un nombre significativement moins important de patients dans le groupe ramipril par rapport au groupe placebo a subi une revascularisation (742 versus 852 patients ; risque relatif : 0,85 ;  $p = 0,002$ ) et une tendance à moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe ramipril (141 versus 160 patients ; risque relatif : 0,88 ;  $p = 0,25$ )

(Tableau 4). Cependant, le traitement avec le ramipril n'a eu aucun effet sur la probabilité d'hospitalisation pour angor instable. De plus, un nombre significativement moins important de patients dans le groupe ramipril par rapport au groupe placebo a eu un arrêt cardiaque (37 versus 59 ; risque relatif : 0,62 ;  $p = 0,02$ ), une aggravation de l'angor (1 107 versus 1 220 ; risque relatif : 0,89 ;  $p = 0,004$ ), une insuffisance cardiaque (417 versus 535 ; risque relatif : 0,77 ;  $p < 0,001$ ) un diagnostic récent de diabète (102 versus 155 ; risque relatif : 0,66 ;  $p < 0,001$ ) ou de complications associées au diabète (299 versus 354 ; risque relatif : 0,84 ;  $p = 0,03$ ).

#### Analyse des sous-groupes

L'effet bénéfique du traitement avec le ramipril sur la survenue du critère composite a été constamment observé dans les sous-groupes prédéfinis suivants : patients avec et sans diabète, femmes et hommes, patients présentant des signes de maladies cardio-vasculaires et patients ne présentant pas de signes, patients de moins de 65 ans et patients ayant 65 ans ou plus, patients hypertendus initialement et patients normotendus, patients avec micro-albuminurie et patients sans micro-albuminurie (Figure 2). De plus, un bénéfice net du ramipril a été observé chez les patients présentant initialement des signes de coronaropathie et chez les patients sans coronaropathie, chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et chez les



**Figure 2.** Effet bénéfique du ramipril sur la critère d'évaluation composite comprenant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les décès d'origine cardio-vasculaire globalement et dans différents sous groupes prédéfinis.

La pathologie cérébro-vasculaire était définie par les accidents vasculaires cérébraux ou ischémiques transitoires. La taille de chaque symbole est proportionnelle au nombre de patients de chaque groupe. La ligne en pointillé indique le risque relatif global.

patients sans antécédent et chez les patients avec une fraction d'éjection documentée de 0,40 ou supérieure (332 patients sur 2 379 ont eu événement du critère d'évaluation dans le groupe ramipril par rapport à 451 patients sur 2 393 dans le groupe placebo ; risque relatif : 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63 à 0,84 ;  $p < 0,001$ ). Ces bénéfices ont été également observés chez les patients avec ou sans aspirine ou autres agents antiplaquettaires, avec ou sans bêtabloquants, avec ou sans hypolipémiants ou avec ou sans antihypertenseurs à la randomisation.

#### Tendances évolutives avec le temps

La réduction du risque de survenue du critère composite avec le ramipril a été notée un an après la randomisation (169 patients ont fait un événement du critère

d'évaluation dans le groupe ramipril comparés à 198 dans le groupe placebo ; risque relatif : 0,85 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 1,05) et est devenue significative à deux ans (326 patients versus 398 patients ; risque relatif : 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,94). Le risque relatif était de 0,78 à la deuxième année, de 0,73 à la troisième année et de 0,74 à la quatrième année lorsque les données des patients encore vivants à la fin de l'année précédente ont été analysées.

#### DISCUSSION

Nos résultats montrent que le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, est bénéfique chez un grand nombre de patients sans signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche ou d'insuf-

fisance cardiaque et qui ont un risque élevé de survenue d'un événement cardio-vasculaire. Le ramipril a diminué les taux de décès, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de revascularisation coronaire, d'arrêt cardiaque et d'insuffisance cardiaque ainsi que le risque de complications associées au diabète et du diabète lui-même.

Nos résultats indiquent que le spectre de patients qui bénéficieraient du traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, est assez large et complètent les observations des études précédentes chez des patients présentant une fraction d'éjection basse<sup>3</sup> ou une insuffisance cardiaque et un infarctus du myocarde.<sup>7</sup> Le rationnel sous-jacent de notre étude était que l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine prévient la survenue des événements secondaires à l'ischémie et à l'athérosclérose, en plus des événements associés à l'insuffisance cardiaque et la dysfonction ventriculaire gauche (bien que les patients ayant ces deux pathologies aient été exclus de l'étude). Nous avons donc inclus un grand nombre de patients ayant une manifestation de la maladie coronarienne (par exemple, des antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation, d'angor instable ou stable), des antécédents de maladie cérébro-vasculaire ou vasculaire périphérique, ou de diabète avec un facteur de risque cardio-vasculaire ; le ramipril s'est avéré bénéfique dans tous ces sous-groupes.

Au total, dans notre étude, 3 577 patients étaient diabétiques, dont 1 135 présentaient des manifestations cliniques de maladies cardio-vasculaires et le taux de survenue d'un événement dans ce groupe a été environ la moitié du taux des autres patients (10,2 % contre 18,7 %). Néanmoins, globalement, le traitement avec le ramipril a été bénéfique chez les patients diabétiques.

Le bénéfice du traitement avec le ramipril pour ce qui concerne la survenue du critère principal a été au moins aussi important que celui observé avec d'autres mesures démontrées de prévention secondaire, telle que les traitements avec les bêtabloquants,<sup>8</sup> l'aspirine,<sup>9</sup> et les hypolipémiants,<sup>10</sup> au cours des quatre années de traitement. De surcroît, il y a eu des réductions des taux de revascularisation, d'insuffisance cardiaque, de complications associées au diabète et des nouveaux cas de diabète. L'effet rapide et soutenu du ramipril et la divergence continue des résultats entre le groupe ramipril et le groupe placebo indique que le traitement à long terme pourrait entraîner de meilleurs résultats. Le ramipril était également bien toléré.

Les bénéfices du ramipril ont été observés chez les patients qui prenaient déjà un certain nombre de traitements efficaces, tels que l'aspirine, les bêtabloquants et les hypolipémiants, indiquant que l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine apporte une stratégie supplémentaire à la prévention des complications de l'athéromatose. Seule une faible partie du bénéfice pourrait être attribuée à une diminution de la pression artérielle, car la majorité des patients n'avait

pas initialement d'hypertension (selon les définitions conventionnelles) et la diminution moyenne de la pression artérielle sous traitement a été extrêmement minime (3/2 mm Hg). Une diminution de 2 mm Hg de la pression artérielle diastolique pourrait expliquer au mieux environ 40 % de la réduction des taux d'accident vasculaire cérébral et environ d'un quart de la réduction des taux d'infarctus du myocarde.<sup>11</sup> Cependant, les résultats d'études récentes, telles que l'étude Hypertension Optimal Treatment Study,<sup>12</sup> suggèrent que chez les patients à risque élevé (tels que les patients diabétiques), la diminution de la pression artérielle peut être bénéfique même si elle est déjà dans les limites de la normale. De plus, une nouvelle analyse récente portant sur des données de surveillance de la pression artérielle au cours de vingt années provenant de la Framingham Heart Study<sup>13</sup> suggère que le degré de bénéfice attendu d'une diminution de la pression artérielle peut avoir été sous-estimé. En dépit de ces considérations, il est probable que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine exercent des mécanismes directs supplémentaires sur le cœur ou sur la vascularisation qui sont importants. Ces mécanismes peuvent inclure un antagonisme de l'effet direct de l'angiotensine II sur la vasoconstriction,<sup>1</sup> de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires,<sup>1</sup> et de la rupture des plaques<sup>14</sup> ; mais également, l'amélioration de la fonction endothéliale vasculaire,<sup>1</sup> la diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'augmentation de la fibrinolyse.<sup>1</sup>

Nous avons également observé une diminution de l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les patients sans signe d'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. Ces données complètent celles d'une étude chez des patients présentant une fraction d'éjection basse<sup>15</sup> et celles d'études chez des patients après infarctus du myocarde,<sup>1-3,7,16,17</sup> qui démontraient que le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine prévient l'insuffisance cardiaque ; elles complètent également les données d'études chez des patients ayant une fraction d'éjection basse documentée et une insuffisance cardiaque qui indiquaient que les IEC diminuent les taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.<sup>17</sup> Ces résultats et nos observations suggèrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont bénéfiques aux patients présentant un risque élevé d'insuffisance cardiaque, indépendamment du degré de dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Nous pensons que l'inclusion de patients avec une fraction d'éjection basse non diagnostiquée a eu très peu d'impact sur les résultats de notre étude, car une étude ancillaire importante portant sur 496 patients consécutifs dans 3 centres a mis en évidence que seulement 2,6 % des patients avaient une fraction d'éjection inférieure à 0,40 ; une revue complète des dossiers n'a identifié avant la randomisation que seulement 8,1 % des patients avec fraction d'éjection basse, et le traite-

ment a été nettement bénéfique dans le sous-groupe de 4 772 patients documentés avec une fonction ventriculaire intacte (risque relatif : 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63 à 0,84 ;  $p < 0,001$ ) et chez les patients sans antécédent d'infarctus du myocarde (risque relatif : 0,77 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,65 à 0,91 ;  $p = 0,002$ ).

Nous avons observé une réduction marquée de l'incidence des complications associées au diabète et des nouveaux cas de diabète. Ces effets peuvent être médiés par une amélioration de la sensibilité à l'insuline, par une diminution de la clairance hépatique de l'insuline, par un effet anti-inflammatoire, par une amélioration du flux sanguin vers le pancréas,<sup>18</sup> ou par un effet sur la graisse abdominale.<sup>19</sup> Les résultats sont également cohérents avec les résultats de l'étude récente Captopril Prevention Project,<sup>20</sup> qui démontrent une diminution du taux des nouveaux diagnostics de diabète chez les patients randomisés dans le groupe captopril par rapport aux patients randomisés dans les groupes diurétiques ou bêtabloquants ainsi qu'avec les résultats d'autres études qui rapportaient que les traitements avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ralentissaient la progression de la néphropathie chez les patients présentant un diabète de type 2<sup>21</sup> ainsi que chez les patients non diabétiques.<sup>22</sup>

Nos observations démontrent clairement que le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à longue durée d'action, diminue les taux de survenue des décès, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des revascularisations, des arrêts cardiaques, de l'insuffisance cardiaque, les complications associées au diabète et les nouveaux cas de diabète au sein d'une large population de patients à risque élevé. Le traitement de 1 000 patients avec le ramipril pendant quatre ans prévient la survenue de 150 événements environ chez 70 patients.

Soutenu par le Medical Research Council of Canada, Hoechst-Marion Roussel, AstraZeneca, King Pharmaceuticals, Natural Source Vitamin E Association et Negma, et the Heart and Stroke Foundation of Ontario. Le Dr Yusuf était soutenu par une bourse Senior Scientist Award of the Medical Research Council of Canada et du Heart and Stroke Foundation of Ontario Research Chair.

*Nous remercions N. Bender, B. Rangoonwala, A. Ljunggren, G. Olsson, W. Whitehill, J.C. Davron, J. Ghadiali, B. Carren, J.P. St. Pierre, W. Schulz, M. Jensen, L. Rios-Nogales, M. Bravo, J. Bourgonin, C. Vint-Reed, et F. Schutze pour leur soutien et Karin Dearness pour son aide dans la réalisation de ce manuscrit*

## ANNEXE

Les personnes suivantes ont participé à la Heart Outcomes Prevention Evaluation Study : International Steering Committee : S. Yusuf, P. Sleight, G. Dagenais, T. Montague, J. Bosch, J. Pogue, W. Taylor, L. Sardo ; Canada : M. Arnold, R. Baigrie, R. Davies, H. Gerstein, P. Jha, D. Johnstone, C. Joyner, R. Kuritzky, E. Lonn, B. Mitchell, A. Morris, B. Sussex, K. Teo, R. Tsuyuki, B. Zinman ; United States : J. Probstfeld, J. Young ; Argentina : R. Diaz, E. Paolasso ; Brazil : A. Avezum, L. Piegas ; Europe : J. Mann, B. Wolfenbuttel, J. Ostergren ; Mexico : E. Meaney ; Canadian Regional Coordinators : M. Aprile, D. Bedard, J. Cossett, G. Ewart, L. Harris, J. Kellen, D. LaForge, A. Magi, J. Skanes, P. Squires, K. Stevens ; Coordination : J. Bosch, F. Cherman, I. Holadyk-Gris, P. Kalkbrenner,

E. Lonn, F. Mazur, M. McQueen, M. Micks, S. Mondy, J. Pogue, L. Sardo, K. Thompson, L. Westfall, S. Yusuf, L. Richardson, N. Raw, M. Genisans, R. Diaz, E. Paolasso, A. Avezum, L. Piegas ; Diabetic Subcommittee : H. Gerstein, B. Zinman ; Events Adjudication Committee : G. Dagenais, M. Arnold, Auger, A. Avezum, I. Bata, V. Bernstein, M. Bourassa, R. Diaz, B. Fisher, Grover, C. Gun, M. Gupta, C. Held, R. Hoeschen, S. Kouz, E. Lonn, Mann, J. Mathew, E. Meaney, D. Meldrum, C. Pilon, R. Ramos, R. Roccaforte, R. Sarra, M. Trivi ; Substudies - Publication Committee : R. Davies, D. Johnstone, E. Lonn, J. Probstfeld, M. McQueen ; Data Safety and Monitoring Board : D. Sackett, R. Collins, E. Davis, C. Furberg, C. Hennekens, B. Pitt, R. Turner ; Investigators : Argentina : J. Braver, C. Cunco, M. Diaz, C. Dizco, L. Guzman, S. Lipshtiz, S. Llanos, J. Lopez, A. Lorenzatti, R. Machado, C. Mackey, M. Mancini, M. Marino, F. Martinez, A. Matrone, R. Nordaby, A. Orlandini, G. Romero, M. Ruiz, M. Ruscalleda, S. Saavedra, J. San Damaso, J. Serra, E. Tuero, G. Zapata, A. Zavala ; Austria : M. Grisold, W. Klein, E. Brosch ; Belgium : H. Bruselemans, P. Baumans, A. Bodson, J. Boland, J. Cano, J.-M. Chaudron, J.-P. Degaute, D. Duprez, G. Heyndrickx, G. Krzentowski, M. Kocel, J. Wautrecht ; Brazil : E. Alexandre, C. Amodeo, D. Armaganijan, J. Ayub, M. Bertolami, L. Bodanesc, J. Borges, B. Caramelli, A. Carvalho, O. Coelho, G. Dioguardi, A. Faludi, J. Ferreira Braga, M. Fichino, R. Franken, N. Ghorayeb, M. Goncalves de Souza, G. Greque, A. Guedes, T. Kadri, T. Kawamura, A. Labrunic, F. Malheiros, L. Marafon, M. Nakamura, N. Nonohay, C. Ogawa, R. Pavanello, P. Pucich-Leao, J. Ramires, F. Ramires, M. Sampaio, L. Saraiva, F. Savioli, A. Seixas, M. Shibata, A. Souza, L. Tanajura, O. Ueti, D. Vitola ; Canada : Alberta : F. Armstrong, W. Armstrong, B. Baptie, M. Basinger, N. Bell, P. Beresford, W. Black, N. Brass, M. Browne, K. Browne, R. Brownoff, G. Chaytors, W. Cottier, R. Donnelly, V. Dzavik, A. Edwards, P. Felker, P. Giannoccaro, M. Goeres, P. Greenwood, M. Grose, S. Gulamhussein, W. Hui, F. Hutchison, A. Irving, L. Kasian, L. Kasza, L. Korner, L. Kvill, Z. Lakhani, S. Lam, R. Lesoway, P. Ma, V. Martinez, D. Meldrum, B. Mitchell, D. Mitchell, T. Montague, A. Musseau, T. Muzyka, C. Neffgen, J. Neffgen, R. Nichol, M. O'Beirne, J. Paradis, D. Paterson, A. Plesko, A. Prosser, N. Radomsky, D. Roth, E. Ryan, M. Senaratne, M. Simon, P. Stenerson, J. Stone, T. Talibi, R. Wedel, D. Wyse ; British Columbia : F. Altwasser, T. Ashrou, J. Askew, V. Bernstein, W. Bishop, G. Bloomberg, J. Boone, L. Breakwell, L. Buller, K. Calvert, G. Carere, M. Dahl, K. Dawson, A. Dodek, J. Duffton, R. Gerdis, S. Ghosh, J. Heath, D. Hilton, J. Imric, D. Jay, M. Kiess, P. Klink, J. Kornder, P. Lee, W. Leong, Lewis, N. Lounsbury, L. MacDonal, K. MacDonald, A. MacNeil, D. MacRitchie, L. McGee, L. Mitchell, K. Mulcahy, S. O'Donoghue, A. Pearce, L. Perreault, P. Polasek, S. Rabkin, M. Reilly, P. Richardson, E. Scofield, R. Sweeney, M. Terwiel, C. Thompson, K. Wagner, J. Webb, K. Wedding, K. Woo, M. Wright, A. Zutz ; Manitoba : L. Briol, R. Hoeschen, Mehta, I. Mohammed, A. Ong, G. Ong ; New Brunswick : R. Bessoudo, L. O'Brien, L. McLellan, J. Milton ; Newfoundland : F. Elgar, C. Joyce, D. O'Keefe, M. Parsons, M. Ravalia, G. Sherman, R. Smith, G. Worrall ; Nova Scotia : A. Atkinson, S. Barnhill, I. Bata, L. Crossman, D. Folkins, R. Hatheway, B. Johnson, M. MacFarlane, T. Machel, J. Morash, W. Sheridan, M. Shirley ; Ontario : I. Anderson, M. Arnold, R. Baigrie, M. Baird, Baitz, A. Barrie, M. Basta, J. Blakely, B. Bozek, W. Bradley, K. Brown, G. Burnham, W. Cameron, M. Cann, S. Carroll, R. Carter, Y. Chan, N. Chan, J. Charles, M. Cheung, C. Cina, L. Cleghorn, G. Curnew, P. Currado, R. Davies, S. DeGagne, P. DeYoung, R. Dhaliwal, H. Dowell, M. Drobac, J. Dubbin, K. Duffield, M. Edmonds, E. Fallin, D. Feldman, D. Fell, C. Ferguson, L. Finkelstein, G. Fong, R. Fowlis, M. Fraser, L. Frenette, J. Fulop, F. Ganjoui, A. Glanz, E. Goode, M. Gupta, A. Hanna, K. Harris, A. Hcss, P. Hierlihy, R. Houlden, I. Hramiak, B. Hrycyszyn, R. Iwanochko, I. Janzen, P. Kannampuzha, E. Keely, R. Kennedy, A. Kenshole, E. Kent, S. Khan, W. Kosruk, M. Kowalewski, M. Krupa, G. Kumar, G. Kuruvilla, K. Kwok, C. Lai, A. Langer, J. Laor, D. Lau, T. LaVallee, B. Lent, P. Liu, H. Lochnan, M. Lovell, D. Lowe, T. Mabb, S. Maclean, K. Man, L. Marois, D. Massel, E. Matthews, R. McManus, E. McPhee, M. McQueen, J. McSherry, D. Millar, F. Miller, L. Miners, J. Misterski, G. Moc, C. Mulaisho, C. Munoz, S. Nawaz, C. Noseworthy, H. O'Keefe, L. Oosterveld, A. Panju, H. Paquette, M. Parkovnick, R. Paterson, P. Pflugfelder, S. Powers, T. Rebanc, A. Redda, E. Reeves, J. Ricci, Z. Sasson, M. Sayles, M. Scott, M. Sibbick, N. Singh, R. Southern, D. Spence, L. Sternberg, J. Stewart, S. Styliug, B. Sullivan, H. Sullivan, M. Sullivan, J. Swan, J. Taichman, K. Tan, P. Tanser, C. Tartaglia, K. Taylor, D. Thomson, M. Turck,

- T. Vakani, A. vanWalraven, M. Varcy, R. Vexler, J. Walters, A. Weeks, M. Weingert, S. Westmore, P. Whitsitt, J. Willing, C. Wilson, J. Wilson, G. Wisenberg, M. Wolfe, B. Wolter, L. Yao; Prince Edward Island : G. Cosrain, E. Hickey, E. MacMillan; Quebec : N. Aris-Jilwan, P. Auger, P. Banville, J. Beaudoin, A. Belanger, N. Belanger, L. Belleville, N. Bilo-deau, P. Bogaty, M. Boulianne, M. Bourassa, J. Brophy, M. Brouillette, J. Ruithieu, C. Calve, J. Campeau, P. Carmichael, S. Carrier, J. Chiasson, B. Coutu, D. Coutu, S. Croteau, G. D'Amours, N. Dagenais, F. Delage, J. Deschamps, D. Dion, Y. Douville, F. Dumont, R. Dupuis, L. Frchette, S. Gauthier, P. Gervais, G. Giguere, R. Giroux, D. Gossard, G. Gosselin, G. Goulet, F. Grondin, J. Halle, L. Henri, G. Houde, M. Joyal, N. Kandalaf, A. Karabatsos, G. Kiwan, S. Kouz, R. Labbe, M. Langlais, C. Lauzon, M. LeBlanc, J. Lenis, S. Leroux, R. Loisel, K. MacLellan, A. Morissette, H. Noel, F. Ouimet, L. Pedneault, J. Piche, C. Pilon, P. Plourde, C. Poirier, D. Poisson, L. Primeau, G. Pruneau, C. Remillard, B. Roberge, M. Robert, M. Rodrigue, C. Roy, L. Roy, M. Ruel, M. Samson, D. Saulnier, D. Savard, A. Serpa, F. Sestier, M. Smilovitch, R. Starra, R. St-Hilaire, P. Theroux, A. Toupin-Halle, J. Tremblay, H. Truchon, J. Turcotte, S. Vachon, R. Vienneau, P. Wilson; Saskatchewan : M. Habib, N. Habib, S. Ahmed, M. Hart, J. Walker, M. Walker, G. Thomasse, L. Meunier, Z. Sayeed, J. Lopez; Denmark : H. Juhl, K. Kolendorf; Finland : T. Hamalainen; France : H. Gin, V. Rigclau; Germany : M. Bohm, E. Erdmann, A. Gordalla, R. Hampel, C. Hartmann, G. Hasslacher, H. Henrichs, J. Hensen, R. Hopf, E. Kromer, T. Martin, J. Maus, B. Mayer, S. Miedlich, A. Moeller, H. Nasr, R. Oehmen-Britsch, R. Paschke, B. Prehn, G. Riegger, R. Riel, C. Rosak, C. Schroeder, B. Schulze-Schleppinghoff, H. Schunkert, R. Schweda, A. Stablein, U. Stein, H. Truchon, H. Unger, H. Wetzel; Ireland : P. Crean, U. White; Italy : F. Aina, C. Balzan, F. Barbaraci, R. Brancaloni, M. Brunazzi, C. Brunelli, A. Cambiano, S. Caponnetto, M. Casaccia, P. Centofante, C. Cernigliaro, A. Cerni Goi, C. Ciciarello, A. Cotogni, U. DeJoannon, P. Dellavessa, L. di Gerogio, S. Di Luzio, A. Fava, G. Frigeni, B. Gatto, P. Giani, D. Giorgi-Pierfranceschi, C. Imparato, M. Landoni, B. Magnani, E. Manicardi, B. Mantovani, M. Marini, U. Martini, S. Mazzantini, M. Merni, E. Miglierina, E. Minelli, G. Molinari, D. Nanni, E. Paciaroni, P. Pareschi, M. Pasqualini, F. Perazzoli, A. Polse, F. Polerti, I. Portoli, S. Provasoli, S. Reperto, G. Rigatelli, R. Roccaforte, F. Romano, E. Rossi, M. Rugolotto, F. Rusticali, G. Saccomanno, C. Simoni, N. Stucci, P. Terranova, C. Tortu, M. Velussi, M. Vincenzi, P. Vincenzi, D. Zavaroni; Mexico : F. Cardona-Munoz, L. Elizondo, M. Fausto, R. Galindo, F. Gloria-Breceda, H. Hernandez-Garcia, M. Ibarra-Flores, J. Illescas-Diaz, A. Lopez-Alvarado, E. Meaney, R. Olvera-Ruiz, J. Rivera-Capello, M. Romero-Soltero, V. Samaniego-Mendez, M. Vidrio-Velazquez; the Netherlands : A. Kruseman, H. Mulder, J. Sels, L. van Doorn, N. Vogel; Norway : E. Hjerking, A. Reikvam; Spain : X. Albert, A. Alvarez, M. Cardona, F. Garcia Cosio, R. Gilabert, A. Karoni, L. Lopez-Bescos, R. Masia, L. Saenz, G. Sauz; Sweden : K. Ahnberg, O. Andersson, K. Andersson, L. Astrom, L. Bergsten, H. Bjorkman, C. Borgman, P. Cervin, C. Dahlgren, L. Ekholm, U.-B. Ericsson, C. Eriksson, B. Fagher, O. Gertow, P. Gillberg, A. Hagg, A. Hallberg, B. Hansson, P. Hansson, C. Held, M. Heinoonen, R. Henning, L. Jacobsson, C. Jagren, T. Jonasson, T. Kahan, P. Katzman, B. Kristensson, K. Krogager, B. Leijd, P. Lennert-hagen, L. Ljungdahl, H. Menyecs, P. Ohman, P.-O. Olsson, U. Rosenqvist, L. Ryden, G. Sartor, P. Sjostedt, L. Smith, G. Spinass, L. Stahl, A. Svensson, K. Svensson, A. Taghavi, T. Thulin, E. Torebo, P. Weber, M. Wysocki; Switzerland : A. Anesini, P. Boman, R. Cozzi, P. Gerber, R. Honcgger, A. Kick, W. Kiowski, R. Lehmann, B. Lull, T. Moccetti, E. Pasotti, J. Rojas, A. Rossi, M. Rossi, E. Safvan, R. Schindler, F. Sessa, G. Spinass; United Kingdom : B. Allan, L. Cumming, B. Fisher, S. Heller, J. Kennedy, C. Kesson, R. Lochiel, J. Manns, E. McGroarty, K. Raeburn, M. Small, S. Struthers, I. Wilkinson; United States : Alabama : E. Brown, J. Holt, G. Perry; California : B. Singh, Y. Szlachcic, M. Vlachou, E. Yee; Colorado : L. Clegg, L. Horwitz, M. St. John; Connecticut : J. Anderson, A. Rashkowsky, K. Schwartz; Florida : L. Abercrombie, G. Citron, D. Garrett, J. McHale, A. Miller, J. Sullebarger, G. Tripp, R. Zoble; Georgia : P. Oran-der, M. Sridharan, V. Sridharan; Illinois : S. Berger, M. Davidson, J. Geohas, N. Islam, R. Rajanahally, K. Seikel, A. Susmano, M. Wentworth; Iowa : S. Advani, R. Rough, W. Wickemeyer, N. Young; Maryland : M. Goldstein; Minnesota : S. Dinncen, M. Farkouh, P. Helgemoe, T. Miller, M. Parkulo, G. Pierpont, J. Weigenant; Missouri : M. Rich, P. Schmidt; New Mexico : J. Abrams, D. Robbins; New York : M. Bonora, G. Cohen, M. Constantinou, A. Dimova, P. Fitzpatrick, L. Gage, S. Graham, R. Kohn, E. Lader, J. Powers, P. Reiter, N. Witt; Ohio : R. Buchsbaum, B. Donese, S. Gupta, B. Hoogwerf, P. Suhan, A. Suryaprasad, D. Williams; Oklahoma : K. Danisa, M. Lowery, K. Lyon, C. Rac; Oregon : B. Gandara, M. Gramberg, J. Grover; Pennsylvania : M. Amidi, M. Bell, M. DiTommaso; Texas : J. Day, J. Durand, J. Farmer, G. Torrc, M. Vooletich; Washington : J. Gorham, B. Gowing, C. Kingry, K. Lehmann, R. Lettrecr, G. Lorch, S. Lwai, R. Mack, J. Nemanich, R. Primm, R. Udey, L. Vaughn; Monitors : S. Keays, N. Masterton, R. Moore, D. Plouffe, L. Styner, A. Bergentoft, C. Borgman, E. Brosch, A. Engbers, M. Flores, P. Forst, L. Frisenda, S. Gerle, D. Huber, S. La Tour, R. Lehtonen, C. Luca, J. Penson, C. Persson, C. Pina, J. Reglier, J. Riley, T. Rolstad, P. Ronsted, P. Spinewine, N. van den Boom, S. Yuki-Miyakoshi, J. Morales-Virgen.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90 : 2056-69.
2. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340 : 1173-8.
3. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction : results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N. Engl J Med* 1992; 327 : 669-77.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329 : 1456-62. [Erratum, *N Engl J Med* 1993; 330 : 152.]
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342 : 154-60.
6. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study : the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996; 12 : 127-37.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342 : 821-8.
8. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction : an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27 : 335-71.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308 : 81-106. [Erratum, *BMJ* 1994; 308 : 1540.]
10. Law M. Lipids and cardiovascular disease. In : Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, eds. Evidence based cardiology. London : BMJ Books, 1998 : 191-205.
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335 : 827-38.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351 : 1755-62.
13. Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150 : 341-53.
14. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques : potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* (in press).
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327 : 685-91. [Erratum, *N Engl J Med* 1992; 327 : 1768.]
16. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1670-6.

17. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995 ; 273 : 1450-6. [Erratum, *JAMA* 1995 ; 274 : 462.]
18. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas : effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 127-33.
19. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *Hypertens* 1999 ; 17 : 555-60.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-6.
21. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril : REIN follow-up trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1252-6.
22. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 ; 354 : 359-64.

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 15A - 2008-2009 - SESSION 1 - DCEM 2  
Pr TRUY- Cas clinique n° 2 - MAI 2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 15A - Mardi 12 mai 2009 - 13H30-15h00  
Pr Eric TRUY - Cas clinique n° 2

**Réservé au  
Secrétariat**

Cas clinique otologie

Un patient sans antécédent personnel vous appelle au téléphone à son chevet car il présente un grand « vertige ». Vous êtes son médecin traitant et vous vous présentez à son domicile.

- 1) Sur l'interrogatoire, comment établissez-vous qu'il s'agit d'un vertige ou d'un faux vertige ?
- 2) Quels arguments vous orientent vers un syndrome vestibulaire périphérique droit ?
- 3) En urgence, quelle thérapeutique proposez-vous à ce patient pour le soulager ?
- 4) Quel(s) diagnostic(s) différentiel(s) devez-vous évoquer qui pourrait(aient) conduire à ce que ce patient soit hospitalisé en urgence ?
- 5) Le patient guérit complètement de cet épisode aigu. Devez-vous faire des examens complémentaires ?
- 6) Le patient guérit complètement du vertige mais se plaint d'un bourdonnement d'oreille droite et à l'impression d'un peu moins entendre de cette oreille. Devez-vous poursuivre le bilan ? Quels examens paracliniques faites-vous ?
- 7) Comment faites-vous la différence entre atteinte endo- et rétro-cochléaire ?
- 8) Quel diagnostic évoquez-vous en cas d'atteinte rétro-cochléaire

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 15A- 2008-2009 - SESSION 1 -DCEM 2  
Pr P, FROEHLICH- Cas clinique n° 2 - MAI 2009

**N° de PLACE**

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1**

**MODULE 15A - Mardi 12 mai 2009 - 13H30-15h00**

**Pr Patrick FROEHLICH - CAS CLINIQUE N° 1**

**Réservé au  
Secrétariat**

Un patient de 61 ans d'origine algérienne vous est adressé pour une dysphagie qui évolue depuis 3 mois.

Il a comme antécédents une artériopathie des membres inférieurs et une bronchite chronique.

Il a déjà vu son médecin traitant à deux reprises qui a diagnostiqué une angine récidivante traitée par antibiothérapie et corticothérapie avec une amélioration de la dysphagie pendant la durée du traitement.

**1 :** quels sont les facteurs de risques de carcinomes de l'hypopharynx qu'il faudra rechercher à l'interrogatoire chez ce patient ?

**2 :** l'incidence des cancers des VADS est en baisse en France, sauf chez les femmes, expliquez les raisons les plus probables de ces évolutions selon le sexe.

**3 :** Quels sont les autres signes fonctionnels qui peuvent être associés à un cancer de l'hypopharynx

**4 :** A quels moyens cliniques et/ou paracliniques recourez-vous pour visualisation de la tumeur de l'hypopharynx ? Précisez les autres intérêts de ces examens auxquels vous recourez

**5 :** Quelle est la nature histologique la plus fréquente des cancers de l'hypopharynx ?

**4 :** quels sont les moyens médicaux à disposition pour le traitement de ces cancer ?

**6 :** Les cancers de l'hypopharynx sont de moins bon pronostic que les cancers du larynx, en expliquer brièvement la ou les raisons

**7 :** Quels sont les autres facteurs pronostic de cette pathologie ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 7 - 2008-2009 - SESSION 1 - DCEM 2  
Pr PEYRAMOND - Cas clinique n° 1 - MAI 2009

**N° de PLACE**

Réservé au  
Secrétariat

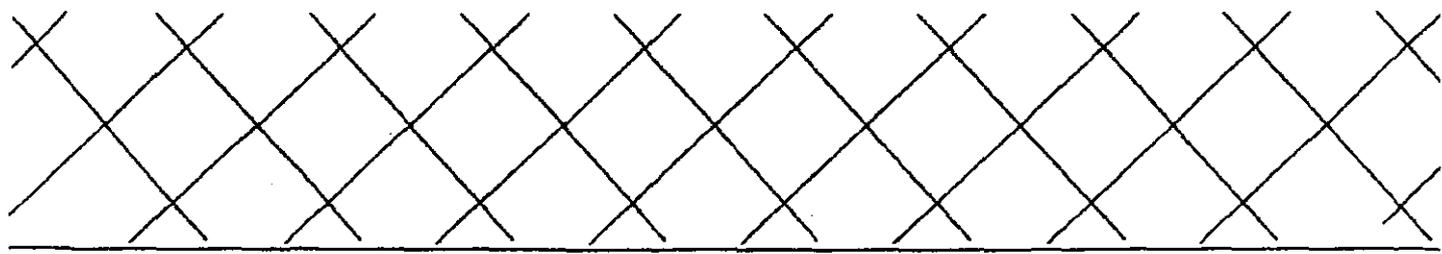
Note

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 7 - Vendredi 15 mai 2009 - 13H30-16h30  
INFECTIEUX - Dominique PEYRAMOND  
CAS CLINIQUE N° 1 - 1 heure

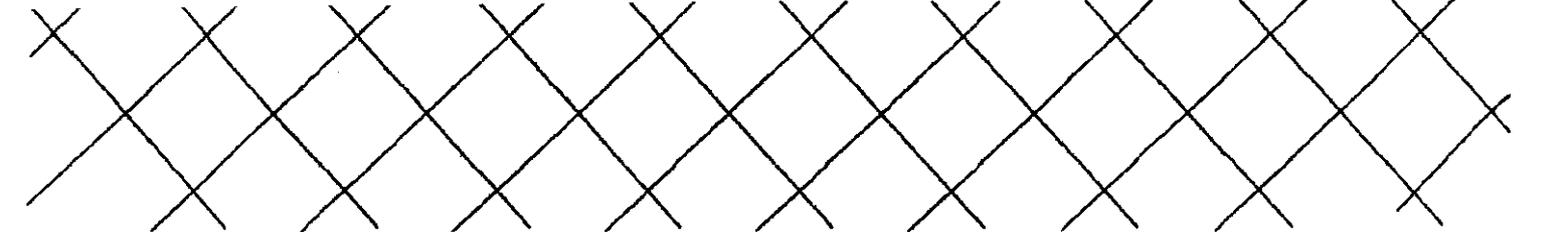
Une femme de 65 ans, cultivatrice, est hospitalisée car elle développe, quelques jours après s'être fait griffer la jambe droite par des ronces, une infiltration inflammatoire et douloureuse du mollet. La fièvre d'installation brutale atteint 39 °C, accompagnées de frissons, de céphalées et d'une sensation de malaises avec état nauséux. La jambe est oedématisée avec un placard rouge vif, luisant, dur, chaud, finement vésiculé, mal limité en périphérie mais centré par la plaie initiale d'où sourd un peu de sérosités purulentes. Il existe une adénopathie inguinale douloureuse. Cette patiente obèse (P = 80 kg; T = 1,60 m) et discrètement hypertendue (TA = 160/105 mmHg) est connue pour être porteuse d'un rétrécissement aortique modéré et hémodynamiquement stable.

Dans ses antécédents, il faut retenir 2 épisodes de phlébite des MI, lors de ses maternités, une phlébectomie bilatérale des réseaux superficiels des MI, une réaction toxidermique après prise d'ampicilline donnée pour une angine 10 ans auparavant. Son état vaccinal ne peut être précisé. Elle prend quotidiennement un anti-inflammatoire non stéroïdien et des dérivés de paracétamol pour des arthralgies d'origine arthrosique.

Le diagnostic d'érysipèle, très probable cliniquement est confirmé quelques jours plus tard par l'isolement d'un streptocoque du groupe A au niveau de la lésion suppurée initiale.

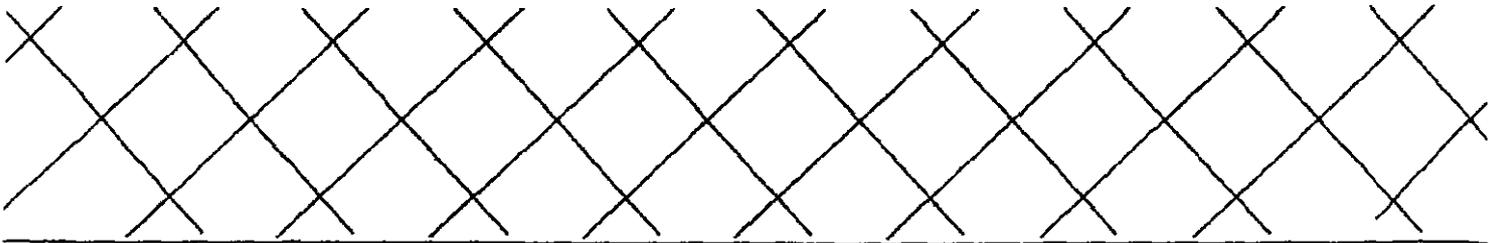


1 - Quel traitement antibiotique allez vous donner à cette patiente en première intention? Justifiez votre choix. Quelles en sont les modalités (posologies non demandées).



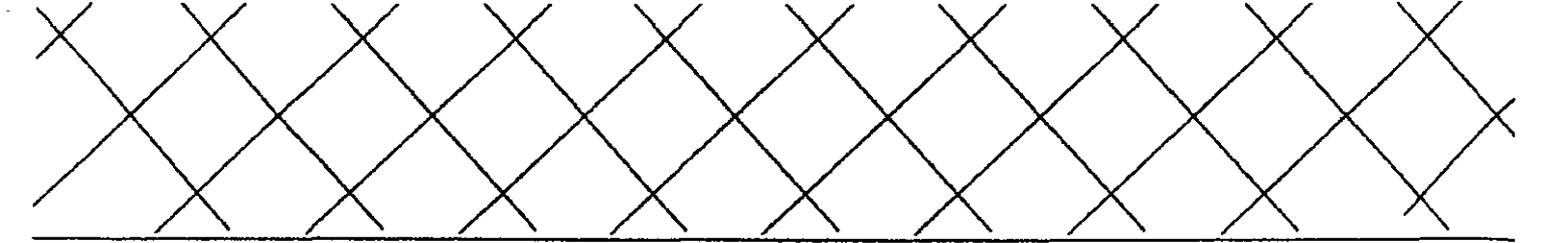
---

2 - Outre l'antibiothérapie, quelle(s) autre(s) mesure(s) à visée anti-infectieuse doit(doivent) être appliquée(s) en urgence et de quelles façons ?



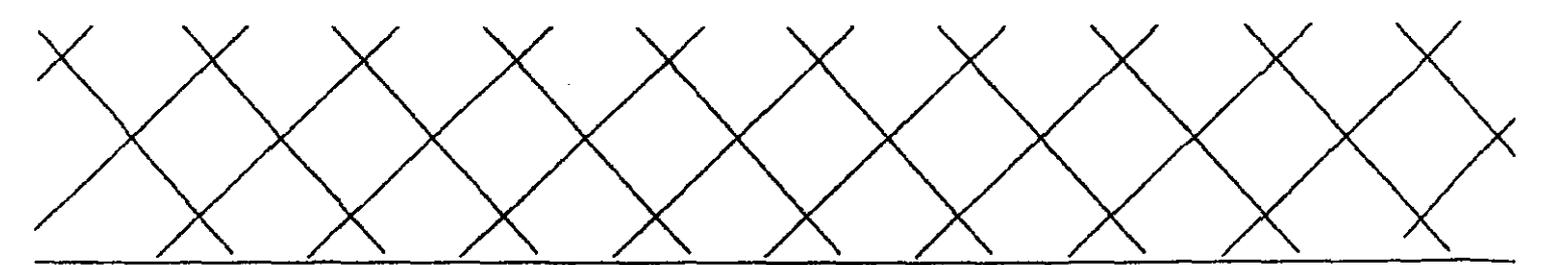
---

**3** – Quelle(s) autre(s) mesures thérapeutiques doit(doivent) être ici discutée(s) ?  
Pour quelle(s) raison(s) ?



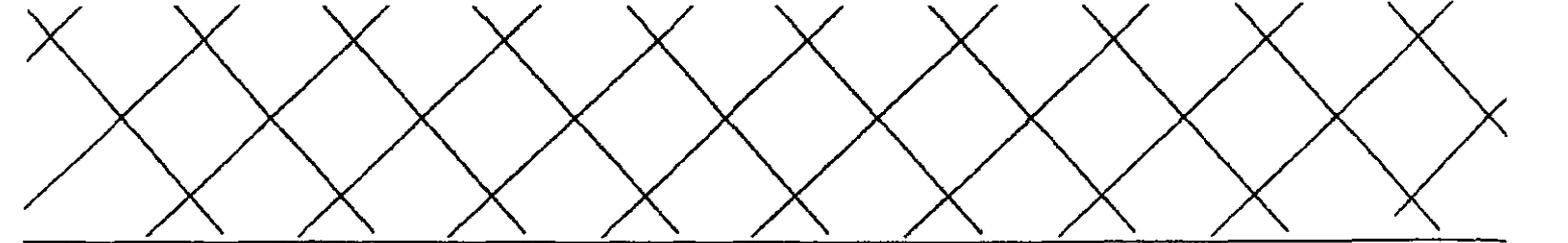
---

4 - Quelle durée prévoyez-vous pour le traitement antibiotique et comment allez-vous le conduire jusqu'à la guérison ?



---

5 - Quelles complications devez-vous craindre chez cette patiente comment en surveiller l'apparition?



---

6 – Grâce à vos soins l'évolution est favorable.

Quels conseils allez-vous donner à la patiente, avant son retour à domicile ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** Module 7 - 2008-2009 - SESSION 1 - DCEM 2  
Pr PICOT - Parasitologie - MAI 2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1  
MODULE 7 - Vendredi 15 mai 2009 - 13H30-16h30  
Pr Stéphane PICOT - PARASITOLOGIE - 1 heure

**Réservé au  
Secrétariat**

**ENONCE**

Madame B, âgée de 29 ans, sans antécédent particulier, présente après 2 semaines de séjour au Mali (Afrique de l'Ouest) en octobre 2008 (saison des pluies) une fièvre croissante en plusieurs jours. De retour à son domicile en France, la patiente se plaint d'une poussée de fièvre supérieure à 39° C accompagnée de céphalées et de diarrhée. La sévérité des troubles amène la patiente à consulter aux urgences de son hôpital. L'examen clinique retrouve alors une température à 38,9° C et une splénomégalie à 3 travers de doigts. Le reste de l'examen clinique est normal.

**QUESTION n° 1**

Proposez 4 diagnostics à évoquer, en donnant pour chaque hypothèse 2 arguments en faveur de ces diagnostics.

**QUESTION n° 2**

Quelles sont les informations importantes que vous attendez des examens que vous avez demandé et quels sont les indicateurs de gravité que vous allez retenir ?

**QUESTION n° 3**

En fonction du diagnostic que vous reprenez en priorité (un seul diagnostic), vous décidez de débuter un traitement. Quels sont les modalités spécifiques du traitement que vous instituez : DCI, durée, voie d'administration ?

**QUESTION n° 4**

Quels sont les principes de surveillance clinique et biologique à organiser ?

**QUESTION n° 5**

Vous apprenez après 24 heures de traitement, que votre patiente est enceinte depuis 3 mois. Quelle est votre attitude ?

**Note**

NOM et Prénoms : .....  
(en caractères d'imprimerie)

Epreuve de : Module 7 – DCEM 2 – Infectieux – Pr Daniel FLORET -  
Session 1 - MAI 2009

N° de PLACE

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1**  
**MODULE 7 - Vendredi 15 mai 2009 - 13H30-16h30**  
**Pr Daniel FLORET - INFECTIEUX**  
**CAS CLINIQUE N° 2 - 1 heure**

Jérémy, un enfant de 3 ans est amené à votre cabinet pour fièvre et éruption.  
Il s'agit du second enfant d'un couple en bonne santé. La sœur, âgée de 4 ans est également en bonne santé.

L'histoire a débuté il y a 3 jours par une fièvre à 39°C. Un premier médecin consulté le jour même a diagnostiqué une conjonctivite et prescrit un traitement antithermique et des gouttes dans les yeux. Le lendemain sont apparus une toux sèche et un écoulement nasal clair. Par ailleurs, l'enfant reste très fébrile, entre 39° et 40°C en dépit du traitement, la toux s'est accentuée et ce matin une éruption est apparue (Figure). La mère vous apprend que le camarade de classe de Jérémy a présenté il y a une dizaine de jours une histoire semblable attribuée à une allergie aux antibiotiques.

L'examen du carnet de santé de Jérémy montre qu'il a reçu un vaccin pentavalent (diphtérie-tétanos- polio- coqueluche- haemophilus) à 3 mois, 4 mois, 5 mois et un rappel à 18 mois.

Note :



**1°) Décrire l'éruption : quel est son type, quel diagnostic évoquez vous ? Quels éléments de l'anamnèse ou quels signes d'examen pourraient appuyer votre hypothèse diagnostique principale ?**

**2°) Que pensez vous des vaccinations reçues par cet enfant au regard des recommandations du calendrier vaccinal français ?**

**3°) Quelle est votre conduite en matière de confirmation du diagnostic et de respect de la réglementation ?**

**4°) Quel traitement prescrivez vous ?**

Compte tenu du diagnostic suspecté, l'investigation plus poussée de la famille vous apprend que :

-la sœur a reçu une seule dose de vaccin ROR à l'âge de 18 mois. Cette vaccination a été suivie d'une forte réaction fébrile compliquée d'une convulsion hyperthermique. De ce fait, la famille a refusé d'administration d'une 2<sup>o</sup> dose de vaccin et refusé de faire vacciner Jérémy contre ces maladies. La sœur a passé seule les 3 derniers jours chez ses grands parents et n'est revenue à la maison que ce matin.

-le père affirme avoir eu la rougeole dans l'enfance et que ceci est mentionné dans son carnet de santé

-la mère âgée de 27 ans est enceinte. Elle pense ne pas avoir eu la rougeole et ne sait pas si elle a été vaccinée. Elle ne dispose pas de son carnet de santé.

**5°) Que proposez vous dans l'immédiat:**

-pour la sœur : argumentez et justifiez votre proposition vis-à-vis des parents

-pour la mère

**6°) Vous obtenez 48h plus tard la confirmation du diagnostic suspecté et du fait que la mère est réceptive à la maladie. Quelle est votre conduite :**

-pour la mère

-informations de la famille concernant la maladie de Jérémy et les complications possibles

-vis-à-vis des autorités sanitaires

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** Module 5 - 2008-2009 - SESSION 1 - DCEM 2  
Dr Krolak-Salmon - Cas clinique n° 1 - MAI 2009

**N° de PLACE**

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1**  
**MODULE 5 - Mardi 19 mai 2009 - 13H30-15h00**  
**Dr KROLAK-SALMON**

**Réservé au  
Secrétariat**

**Dossier n° 1**

Un homme de 78 ans est amené par sa famille car il tient des propos délirants, il parle à des personnes qui n'existent pas. Sa famille a remarqué depuis environ une année un ralentissement global de son niveau d'activité. Il s'investit peu dans les tâches domestiques, dans les discussions familiales. Son sommeil est agité depuis deux ans, il parle beaucoup la nuit. Il se néglige au niveau hygiène et vestimentaire, il est parfois très familier avec des personnes qu'il connaît peu, parfois même grivois. Il a une tendance aussi à gloutonner. Il s'est perdu plusieurs fois dans son quartier en allant chercher son journal, et une fois au supermarché qu'il connaît bien. Il présente également des difficultés de mémoire portant sur les événements récents. Il sort beaucoup moins, il marche mal, à petits pas. Il a chuté deux fois. Sa famille estime qu'il ne peut plus rester seul car tout cela ne fait que s'aggraver depuis un an, même si parfois, on constate des améliorations spectaculaires de son état..

**Note**

Ce patient a pour antécédents principaux une hypertrophie bénigne de prostate et un infarctus du myocarde survenu il y a deux ans. Il présente un tabagisme évalué à 25 paquets années sevré depuis deux ans. Il est traité par aspirine, bêtabloquant, statine, alors qu'un renforcement de son traitement par oxybutynine a été récemment prescrit par son urologue.

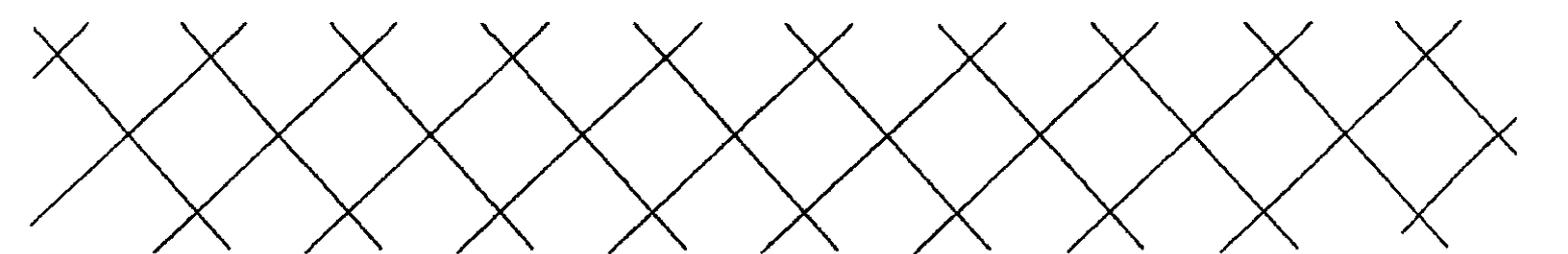
Votre examen révèle une agitation, des propos incohérents. Le patient lève souvent les yeux ou se tourne brutalement. Il est désorienté dans le temps et l'espace, son langage parlé est correct et il comprend bien les ordres. Il est opposant ce qui limite l'examen des fonctions supérieures. Il n'y a pas de déficit sensitivo-moteur focal apparent, pas de syndrome méningé, pas d'ataxie majeure. Sa tension artérielle systolique chute de 35 mmHg en position debout.

1- Quels secteurs cognitifs paraissent altérés ? pourquoi ?

2- Quels autres secteurs cognitifs faut-il explorer systématiquement ? Citer les échelles et tests aidant ce type d'exploration.

3- Quel syndrome neurologique pourrait expliquer ses difficultés de marche ?

... / ...



---

4- Que faut-il rechercher à l'examen clinique pour étayer ce syndrome ?

5- Quel syndrome neurologique pourrait expliquer ses troubles cognitifs et comportementaux ?

6- Quel est votre diagnostic étiologique ? Pourquoi ?

7- Quels examens complémentaires faut-il prévoir ?

8- Quelle classe thérapeutique faut-il éviter dans le traitement des symptômes l'ayant amené en consultation ?

**NOM et Prénoms :** .....  
 (en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 5 - 2008-2009 - SESSION 1 - DCEM 2  
 Dr Krolak-Salmon - Cas clinique n° 2 - MAI 2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 1

MODULE 5 - Mardi 19 mai 2009 - 13H30-15h00

Dr KROLAK-SALMON

Réservé au  
 Secrétariat

Dossier n° 2

Un homme de 82 ans est amené par les pompiers pour alternance d'une agitation avec agressivité envers son épouse et somnolence diurne depuis 48 heures. Il paraît perplexe, il ne répond pas de façon cohérente aux questions de l'entourage et du médecin. Ses phrases sont mal construites, certains mots sont déformés ou remplacés par d'autres, il a du mal à articuler, ce qui rend son langage peu compréhensible. Il crie parfois en se retournant brutalement.

A l'examen clinique, le patient est opposant. Il est apyrétique, pèse 62 kg pour 1m78. L'examen neurologique proprement dit est difficile, mais vous remarquez de moindres mouvements de l'hémicorps droit et des réflexes ostéo-tendineux plus vifs à droite.

Note

Ce patient a pour antécédents principaux une arythmie complète par fibrillation auriculaire traitée par AVK, une dépression grave ayant nécessité une hospitalisation au moment de sa retraite, une pneumopathie il y a un mois ayant nécessité un alitement de quelques jours après de nombreuses chutes à domicile. Le bromazepam qu'il prenait alors avait été arrêté.

1- Quel diagnostic syndromique faites vous ? Pourquoi ?

2- Quelle étiologie neurologique faut-il éliminer en priorité ? Pourquoi ?

3- Quelles autres étiologies faut-il évoquer dans ce contexte ?

4- Quels examens biologiques demandez-vous en urgence ?

5- Avez-vous besoin d'autres examens paracliniques en urgence ? Si oui lesquels ?

6- Le diagnostic ayant été porté rapidement et le traitement adéquat délivré en urgence, le patient se rétablit progressivement mais reste fragile. Quelle est votre prise en charge secondaire ?

**SESSION II**  
**AOÛT**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** DCEM 2 - LECTURE CRITIQUE D'ARTICLES-  
Pr GUEYFFIER - SESSION 2 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE - Mardi 25 août 2009 - 9H  
Pr F. GUEYFFIER - 3 Heures

**Réservé au  
Secrétariat**

**A) Proposez un résumé de 250 mots de l'article en suivant les recommandations du CNCI pour l'épreuve LCA de l'ENC, sur la grille de résumé jointe.**

**B) Répondez aux questions de la façon la plus concise et précise possible, en 5 lignes maximum par question**

**1) Quels sont les avantages et les inconvénients du plan factoriel ? Donnez-en la définition, et indiquez si dans les résultats de l'étude HOPE il existe une interaction.**

**2) Comment justifiez-vous l'inclusion de patients non hypertendus pour tester les effets d'un antihypertenseur ? Les résultats donnent-ils raison aux investigateurs sur ce point ? Au vu de ce résultat que pouvez-vous dire sur l'intérêt de la définition de l'hypertension pour prédire un bénéfice du traitement antihypertenseur ?**

**3) Traduisez pour un patient que vous voyez en consultation ce que signifie l'intervalle de confiance à 95% de 0,70 à 0,86 pour le bénéfice sur le critère principal.**

**4) Traduisez pour un patient que vous voyez en consultation ce que signifie le  $p < 0,0001$ .**

**5) Si les auteurs avaient inclus les décès non cardiovasculaires dans le critère de jugement composite, leur analyse aurait-elle été plus ou moins puissante ?**

**6) Les auteurs utilisent des estimateurs de type relatif et de type absolu au long du texte. Donner un exemple de chaque. Indiquer, en vous aidant de la figure 2, si l'extrapolation des résultats doit reposer sur l'estimateur absolu ou relatif.**

**7) Les auteurs développent différents arguments en faveur de l'hypothèse que le ramipril réduit l'incidence du diabète. SANS lister ces arguments eux-mêmes, indiquer les trois grandes catégories méthodologiques de ces arguments.**

**Note**

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						

EFFETS DU RAMIPRIL, INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE, SUR LES ÉVÉNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES CHEZ DES PATIENTS À HAUT RISQUE

THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS

**B**ien que les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme et l'hypertension soient des facteurs de risque majeur de maladies cardio-vasculaires, ils n'expliquent pas à eux seuls ce risque. D'autres facteurs de risque doivent donc être identifiés pour permettre de diminuer la mortalité et la morbidité de façon plus importante. Des données épidémiologiques et expérimentales suggèrent que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle important dans l'augmentation du risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire.<sup>1</sup> Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine bloquent l'activation du système rénine-angiotensine et pourraient retarder la progression à la fois vers l'insuffisance cardiaque et de l'athérosclérose. Dans une méta-analyse de trois études<sup>1-3</sup> qui incluaient plus de 9 000 patients présentant une fraction d'éjection basse, les traitements par les IEC avaient diminué le risque d'infarctus du myocarde de 23 %. Ce résultat, qui n'est pas totalement accepté par tous, était indépendant de la fraction d'éjection, de l'étiologie de la cardiopathie, de l'utilisation concomitante de médicaments, du statut diabétique et de la pression artérielle, suggérant que les IEC peuvent jouer un rôle dans la prévention de l'infarctus du myocarde sur une large population de patients et pas seulement chez les patients présentant des fractions d'éjection basses. Les IEC peuvent également diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral, en réduisant la pression artérielle, et peuvent prévenir les complications associées au diabète.<sup>4</sup> Ces hypothèses demandent à être confirmées par des études cliniques prospectives et randomisées.

Nous avons donc évalué, sur une population à haut risque, l'efficacité du ramipril, un IEC, pour prévenir la survenue d'un critère principal de jugement, comprenant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux ainsi que la survenue de chaque événement considéré séparément. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les décès de toute cause, la nécessité d'une revascularisation, les hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque et les complications liées au diabète. Les autres critères d'évaluation comprenaient l'aggravation de l'angor, l'insuffisance cardiaque et le développement d'un diabète.

## MÉTHODES

## Schéma de l'étude

L'étude HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) était une étude en double aveugle, en plan factoriel  $2 \times 2$  et randomisée, évaluant le ramipril et la vitamine E chez 9 541 patients. Une étude ancillaire comparait une faible dose de ramipril (2,5 mg/jour) à une dose optimale (10 mg/jour) ou un placebo. Chaque groupe comportait 244 patients. Les résultats de l'étude contrôlée ramipril à dose optimale contre placebo sont présentés ici. Les effets de la vitamine E sont rapportés dans un article associé.<sup>5</sup> Le schéma de l'étude a été décrit précédemment<sup>6</sup>; un bref résumé suit.

## Patients

Étaient éligibles dans l'étude les hommes et les femmes âgés d'au moins 55 ans, présentant des antécédents de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathies périphériques ou de diabète associé au moins à un autre facteur de risque cardio-vasculaire (hypertension, élévation du cholestérol total, faibles taux de HDL cholestérol, tabagisme ou micro-albuminurie documentée).<sup>6</sup> Étaient exclus les patients insuffisants cardiaques, connus pour avoir une faible fraction d'éjection ventriculaire gauche ( $< 0,40$ ), les patients prenant un IEC ou de la vitamine E, les hypertendus non contrôlés ou les patients ayant une néphropathie clinique ou ayant présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral au cours des quatre semaines précédant le commencement de l'étude. Tous les patients ont signé un consentement éclairé écrit.

Dans cette étude à large échelle, il n'était pas faisable de mesurer la fonction ventriculaire gauche chez tous les patients. À la place, des échocardiographies ont été réalisées dans trois centres chez 496 patients inclus dans une étude ancillaire. Parmi ces patients, 2,6 % présentaient une fraction d'éjection inférieure à 0,40. La revue ultérieure des dossiers des patients randomisés a mis en évidence que la fonction ventriculaire avait été évaluée avant la randomisation chez 5 193 patients. Seuls 421 patients parmi ceux-ci (8,1 %) présentaient une fraction d'éjection basse et aucun n'avait d'insuffisance cardiaque avant la randomisation. Nous avons réalisé une analyse séparée des 4 772 patients documentés comme ayant une fraction d'éjection normale.

L'ensemble des 10 576 patients a participé à une phase de sélection au cours de laquelle ils ont reçu une fois par jour 2,5 mg de ramipril par voie orale pendant 7 à 10 jours suivis par un placebo apparié pendant 10 à 14 jours. Au total, 1 035 patients ont été ultérieurement exclus de la randomisation en raison d'une non observance ( $< 80$  % des comprimés absorbés), des effets indésirables, d'une créatininémie ou d'une kaliémie anormales ou en raison d'un retrait du consentement éclairé. Parmi les 9 541 patients restants, 4 645 ont été randomisés en vue de recevoir 10 mg de ramipril une fois par jour, 4 652 vers un placebo apparié et 244 vers une faible dose de ramipril (2,5 mg par jour). Le traitement était programmé pour une période de cinq années.

À la randomisation, les patients étaient assignés en vue de recevoir du ramipril (ou le placebo apparié) à la dose de 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine, 5 mg au cours des trois semaines suivantes puis 10 mg. De surcroît, tous les patients étaient randomisés en vue de recevoir 400 UI de vitamine E par jour ou un placebo apparié. Les consultations de suivi ont eu lieu à un mois et à 6 mois puis tous les six mois. À chaque consultation, des données étaient recueillies sur les événements évolutifs, l'observance et les effets indésirables ayant entraîné une interruption des médicaments à l'étude. Tous les événements primaires et secondaires étaient documentés et une classification centrale était réalisée en utilisant des définitions standardisées.<sup>5</sup>

## Organisation de l'étude

Les patients ont été inclus entre décembre 1993 et juin 1995 dans 129 centres au Canada, 27 centres aux États-Unis, 76 centres dans 14 pays de l'Europe de l'ouest, 30 centres en Argentine et au Brésil et 5 centres au Mexique. Le comité d'éthique de chaque centre avait approuvé le protocole. L'étude était organisée

et coordonnée par le Canadian Cardiovascular Project Office de l'université MacMaster à Hamilton dans l'Ontario. Des centres coordinateurs supplémentaires étaient situés à Londres, Royaume-Uni ; São Paulo, Brésil et Rosario, Argentine. Un comité scientifique indépendant supervisait l'étude.

## Critères d'évolution

Le critère principal d'évolution était un critère composite qui comprenait les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'origine cardio-vasculaire. Chacun de ces critères était également analysé séparément. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient les décès de toute cause, la nécessité d'une revascularisation, les hospitalisations pour angor instable ou insuffisance cardiaque et les complications associées au diabète (avec ou pas de nécessité d'hospitalisation). Les autres critères d'évolution étaient l'aggravation de l'angor, les arrêts cardiaques, l'insuffisance cardiaque (avec ou sans nécessité d'hospitalisation), l'angor instable avec modifications électrocardiographiques et le développement d'un diabète. Ces critères sont définis dans un autre article associé.<sup>5</sup>

## Analyse statistique

L'étude était originellement conçue pour suivre les participants pendant une moyenne de 3,5 ans. Cependant, avant la fin de cette période, le comité de surveillance (dont les membres ignoraient les résultats) a recommandé d'augmenter la durée du suivi jusqu'à cinq années pour rendre compte de l'impact d'un possible délai avant que le traitement ait été pleinement efficace. En présumant d'un taux de survenue des événements de 4 % par an pendant cinq ans, nous avons calculé que 9 000 patients seraient nécessaires pour que l'étude ait une puissance de 90 % afin de détecter une réduction de 13,5 % du risque relatif avec un risque alpha bilatéral de 0,05 en analysant les données en intention de traiter. Les courbes de survie ont été évaluées selon la procédure de Kaplan-Meier et les traitements ont été comparés en utilisant un test du log-rank. En raison du plan factoriel, toutes les analyses ont été stratifiées pour ce qui concernait la randomisation vers la vitamine E ou le placebo. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées en utilisant des tests d'interaction avec un modèle de régression de Cox. Ce modèle a été utilisé pour évaluer les effets du traitement après stratification pour la randomisation vers la vitamine E ou le placebo.

Un comité indépendant de surveillance des données et de la tolérance a suivi l'évolution de tous les aspects de l'étude. Quatre analyses intermédiaires formelles étaient programmées. Les limites statistiques indiquant que le ramipril avait un effet bénéfique, étaient une différence dans la survenue du critère d'évaluation principal de 4 DS entre les groupes au cours de la première moitié de l'étude et de 3 DS au cours de la deuxième moitié. Les limites respectives indiquant que le ramipril avait un effet délétère étaient de 3 DS et de 2 DS. Le 22 mars 1999, le comité de surveillance de l'étude recommandait l'interruption de l'étude en raison de l'effet bénéfique évident du ramipril (dépassement des limites statistiques lors de deux analyses intermédiaires consécutives). À ce moment-là, les données mettaient en évidence une diminution de 20 % du risque relatif de survenue du critère d'évaluation principal (intervalle de confiance à 95 % : 12 à 28 % ; z statistique : -4,5 ;  $p < 0,001$ ). Les résultats de l'étude ont été révélés aux investigateurs au cours de deux réunions les 17 et 24 avril 1999. La date limite pour l'ensemble des événements inclus dans l'analyse principale avait été fixée au 15 avril 1999 et les consultations finales étaient programmées pour être terminées le 30 juin 1999. Le statut vital a été vérifié chez 9 535 patients sur 9 541 patients randomisés (99,9 %) à la fin de l'étude.

## RÉSULTATS

## Caractéristiques des patients

Les caractéristiques initiales des 9 297 patients ayant été randomisés sont montrées dans le tableau 1. Il y avait 2 480 femmes, 5 128 patients âgés d'au moins

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES INITIALES DES PATIENTS.\*

CARACTÉRISTIQUES	GRUPE RAMIPRIL (N = 4645)	GRUPE PLACEBO (N = 4652)
Âge — années	66 ± 7	66 ± 7
Pression artérielle — mm Hg	139 ± 20/79 ± 11	139 ± 20/79 ± 11
Fréquence cardiaque — bpm	69 ± 11	69 ± 11
Index de masse corporelle	28 ± 4	28 ± 4
Sexe féminin — nb (%)	1 279 (27,5)	1 201 (25,8)
Antécédents de maladie coronarienne — nb (%)	3 691 (79,5)	3 786 (81,4)
Infarctus du myocarde	2 410 (51,9)	2 482 (53,4)
≤ 1 an	452 (9,7)	446 (9,6)
> 1 an	1 958 (42,2)	2 036 (43,8)
Angor stable	2 544 (54,8)	2 618 (56,3)
Angor instable	1 179 (25,4)	1 188 (25,5)
Pontage	1 192 (25,7)	1 207 (25,9)
Angioplastie	853 (18,4)	806 (17,3)
Accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire — nb (%)	500 (10,8)	513 (11,0)
Pathologie vasculaire périphérique — nb (%) †	1 966 (42,3)	2 085 (44,8)
Hypertension — nb (%)	2 212 (47,6)	2 143 (46,1)
Diabète — nb (%)	1 808 (38,9)	1 769 (38,0)
Hypercholestérolémie totale documentée — nb (%)	3 036 (65,4)	3 089 (66,4)
HDL cholestérol bas documenté — nb (%)	842 (18,1)	881 (18,9)
Tabagisme actuel — nb (%)	645 (13,9)	674 (14,5)
Médicaments — nb (%)		
Bêta-bloquant	1 820 (39,2)	1 853 (39,8)
Aspirine ou autres agents antiplaquettaires	3 497 (75,3)	3 577 (76,9)
Hypolipémiants	1 318 (28,4)	1 340 (28,8)
Diurétiques	713 (15,3)	706 (15,2)
Inhibiteurs calciques	2 152 (46,3)	2 228 (47,9)
Hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG — nb (%)	379 (8,2)	406 (8,7)
Micro-albuminurie — nb (%)	952 (20,5)	1 004 (21,6)

\* Les valeurs plus-moins sont les moyennes ± DS. L'index de masse corporelle a été calculé comme étant le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres. HDL correspond aux lipoprotéines de haute densité.

† Les pathologies vasculaires périphériques incluaient les claudications, les antécédents d'artériopathie ou un rapport pression artérielle de la cheville sur pression artérielle du bras < 0,90.

soixante-cinq ans, 8 162 patients ayant une maladie cardio-vasculaire, 4 355 patients hypertendus et 3 577 patients diabétiques.

#### Observance

Chez les patients randomisés dans le groupe ramipril, 87,4 % prenaient le ramipril ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion en ouvert à un an, 85 % à deux ans, 82,2 % à trois ans, 75,1 % à quatre ans et 78,8 % à la dernière consultation de suivi. Le pourcentage de patients recevant 10 mg de ramipril par jour était de 82,9 % à un an, 74,6 % à deux ans, 70,9 % à trois ans, 62,4 % à quatre ans et 65,0 % à la dernière consultation. Parmi les patients randomisés dans le groupe placebo, 3,4 % recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conver-

TABLEAU 2. RAISONS D'INTERRUPTION DU TRAITEMENT.

VARIABLES	GRUPE RAMIPRIL (N = 4645)	GRUPE PLACEBO (N = 4652)
	nb. de patients (%)	
Interruption à tout moment	1 511 (32,5)	1 430 (30,7)
Interruption permanente	1 343 (28,9)	1 268 (27,3)
Raisons d'interruption *		
Toux	340 (7,3)	85 (1,8)
Hypotension ou vertiges	88 (1,9)	70 (1,5)
Angio-œdème	17 (0,4)	7 (0,2)
Hypertension non contrôlée	109 (2,3)	183 (3,9)
Événements cliniques	309 (6,7)	418 (9,0)
Autres	1 101 (23,7)	1 074 (23,1)
Utilisation d'un IEC en ouvert à tout moment †	648 (14,0)	839 (18,0)
Raisons d'utilisation		
Insuffisance cardiaque	249 (5,4)	335 (7,2)
Protéinurie	59 (1,3)	60 (1,3)
Hypertension	222 (4,8)	300 (6,4)
Autres	294 (6,3)	335 (7,2)

\* Les catégories ne sont pas mutuellement exclusives.

† La progression clinique de la maladie peut avoir entraîné la nécessité d'un traitement en ouvert par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

sion à un an, 6,0 % à deux ans, 8,1 % à trois ans, 10,8 % à quatre ans et 12,3 % à cinq ans. Les raisons les plus fréquentes d'interruption du traitement sont schématisées dans le tableau 2. Un nombre plus important de patients du groupe ramipril par rapport au groupe placebo a interrompu le traitement à la suite d'une toux (7,3 % versus 1,8 %), d'une hypotension ou de vertiges (1,9 % versus 1,5 %). En revanche, un nombre plus important de patients du groupe placebo par rapport au groupe ramipril a interrompu le traitement en raison d'une hypertension non contrôlée (3,9 % versus 2,3 %) ou en raison d'un événement clinique : survenue d'un critère d'évaluation principal ou secondaire (8,9 % versus 6,6 %). Le pourcentage de patients recevant un inhibiteur de l'enzyme de conversion n'appartenant pas à l'étude en raison d'une insuffisance cardiaque a été de 5,4 % dans le groupe ramipril et de 7,2 % dans le groupe placebo ; 1,3 % et 1,3 % ont reçu respectivement ces médicaments en raison d'une protéinurie et 4,8 % et 6,4 % pour contrôler une hypertension. L'utilisation en ouvert d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II a été faible dans les deux groupes (1,6 % dans le groupe ramipril et 1,8 % dans le groupe placebo), mais les raisons d'une telle utilisation ont été identiques à celles de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

#### Pression artérielle

À l'inclusion, la pression artérielle moyenne était de 139/79 mm Hg dans les deux groupes. Dans le groupe ramipril, la pression artérielle moyenne était de 133/76 mm Hg et dans le groupe placebo de

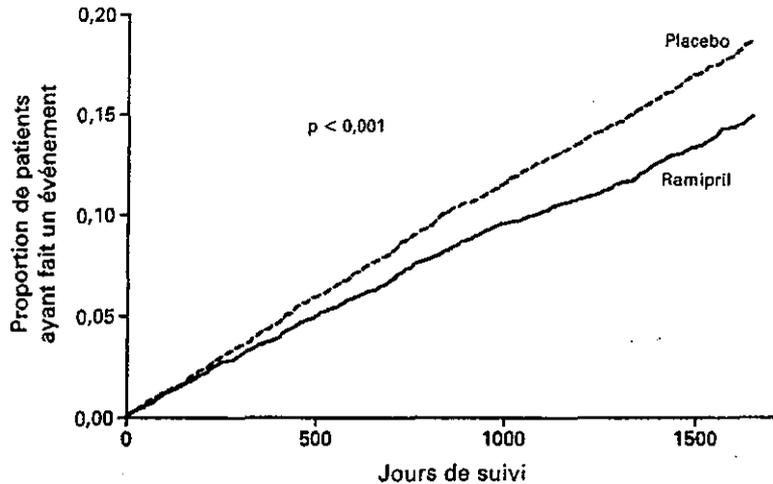


Figure 1. Évaluations de Kaplan-Meier du critère composite comprenant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les décès d'origine cardio-vasculaire dans le groupe ramipril et le groupe placebo.

Le risque relatif de survenue du critère composite dans le groupe ramipril comparé au groupe placebo était de 0,78 (intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,86).

TABLEAU 3. INCIDENCE DE SURVENUE DU CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL ET DÉCÈS DE TOUTE CAUSE.

CRITÈRES	GRUPE RAMIPRIL (N = 4645) nb. (%)	GRUPE PLACEBO (N = 4852)	RISQUE RELATIF (IC 95 %)*	Z	P†
Infarctus du myocarde, AVC ou décès d'origine cardio-vasculaire ‡	651 (14,0)	826 (17,8)	0,78 (0,70-0,86)	-4,87	< 0,001
Décès d'origine cardio-vasculaire §	282 (6,1)	377 (8,1)	0,74 (0,64-0,87)	-3,78	< 0,001
Infarctus du myocarde §	459 (9,9)	570 (12,3)	0,80 (0,70-0,90)	-3,63	< 0,001
Accidents vasculaires cérébraux §	156 (3,4)	226 (4,9)	0,68 (0,56-0,84)	-3,69	< 0,001
Décès d'origine non cardio-vasculaire	200 (4,3)	192 (4,1)	1,03 (0,85-1,26)	0,33	0,74
Décès de toute cause	482 (10,4)	569 (12,2)	0,84 (0,75-0,95)	-2,79	0,005

\* IC correspond à intervalle de confiance.

† Les valeurs de p ont été calculées en utilisant un test du log-rank.

‡ Dans l'étude ancillaire, 34 patients sur 244 (13,9 %) randomisés pour recevoir une faible dose de ramipril (2,5 mg par jour) ont fait un événement du critère d'évaluation composite comparés à 31 patients sur 244 randomisés pour recevoir 10 mg de ramipril par jour (12,7 %) et à 41 patients sur 244 recevant le placebo (16,8 %). L'inclusion des données du groupe ramipril à faible dose n'a pas modifié les résultats globaux (risque relatif de survenue du critère principal : 0,78 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,86).

§ Tous les patients avec ce critère ont été inclus.

137/78 mm Hg à un mois, respectivement de 135/76 mm Hg et de 138/78 mm Hg à deux ans et à la fin de l'étude respectivement de 136/76 mm Hg et de 139/77 mm Hg.

**Critère d'évaluation principal et décès de toute cause**

Au total, 651 patients du groupe ramipril (14,0 %) étaient décédés d'une étiologie cardio-vasculaire ou avaient eu un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, comparés à 826 patients du groupe placebo (17,8 % ; risque relatif : 0,78 ; intervalle de

confiance à 95 % : 0,70 à 0,86 ;  $p < 0,001$ ) (Figure 1 et Tableau 3). Le traitement avec le ramipril a également diminué le risque de survenue du critère d'évaluation principal chez les patients recevant la vitamine E (338 patients qui recevaient les deux médicaments, ont eu un événement du critère d'évaluation comparés à 421 patients qui ne recevaient que la vitamine E ; risque relatif : 0,79 ;  $p = 0,001$ ) ou son placebo (313 patients qui recevaient le ramipril et le placebo de vitamine E ont eu un événement du critère d'évaluation comparés à 405 patients qui recevaient le placebo de vitamine E

TABLEAU 4. INCIDENCE DE SURVENUE DES CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES ET DES AUTRES CRITÈRES.

CRITÈRES	GRUPE RAMIPRIL (N = 4845)	GRUPE PLACEBO (N = 4652)	RISQUE RELATIF (IC 95 %)*	Z	P†
	nb. (%)				
<b>Critères secondaires ‡</b>					
Revascularisation	742 (16,0)	852 (18,3)	0,85 (0,77-0,94)	-3,17	0,002
Hospitalisation pour angor instable	554 (11,9)	565 (12,1)	0,98 (0,87-1,10)	-0,41	0,68
Complications associées au diabète §¶	299 (6,4)	354 (7,6)	0,84 (0,72-0,98)	-2,16	0,03
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	141 (3,0)	160 (3,4)	0,88 (0,70-1,10)	-1,16	0,25
<b>Autres critères</b>					
Insuffisance cardiaque §	417 (9,0)	535 (11,5)	0,77 (0,67-0,87)	-4,09	< 0,001
Arrêt cardiaque	37 (0,8)	59 (1,3)	0,62 (0,41-0,94)	-2,28	0,02
Aggravation de l'angor §	1 107 (23,8)	1 220 (26,2)	0,89 (0,82-0,96)	-2,91	0,004
Nouveau diagnostic de diabète ¶	102 (3,6)	155 (5,4)	0,66 (0,51-0,85)	-3,31	< 0,001
Angor instable avec modifications électrocardiographiques ‡	175 (3,8)	180 (3,9)	0,97 (0,79-1,19)	-0,30	0,76

\* IC correspond à intervalle de confiance

† Les valeurs de p ont été calculées en utilisant un test du log-rank.

‡ Ces événements ont été classés de façon centralisée.

§ Tous les cas ont été inclus, avec ou sans nécessité d'une hospitalisation.

¶ Les complications associées au diabète incluent la néphropathie diabétique (définie par une excrétion urinaire d'albumine d'au moins 300 mg par jour ou une excrétion urinaire de protéines de 500 mg par jour), par la nécessité d'une dialyse rénale et par la nécessité d'un traitement par laser pour rétinopathie diabétique.

|| Le dénominateur dans le groupe ramipril est constitué par les 2 837 patients qui n'avaient pas initialement de diabète. Le dénominateur dans le groupe placebo est constitué par les 2 883 patients qui n'avaient pas initialement de diabète.

seul ; risque relatif : 0,76 ;  $p < 0,001$  ;  $p = 0,79$  pour la comparaison des deux risques relatifs). De plus, des réductions significatives du risque ont été observées lorsque chaque événement a été analysé séparément : 282 patients du groupe ramipril comparés à 377 patients du groupe placebo pour le critère décès d'origine cardio-vasculaire (risque relatif : 0,74 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,64 à 0,87 ;  $p < 0,001$ ) ; 459 patients du groupe ramipril ont eu un infarctus du myocarde comparés à 570 patients du groupe placebo (risque relatif : 0,80 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,90 ;  $p < 0,001$ ) et 156 patients du groupe ramipril ont fait un accident vasculaire cérébral comparés à 226 patients du groupe placebo (risque relatif : 0,68 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,56 à 0,84 ;  $p < 0,001$ ). Le risque de décès de toute cause a été également significativement diminué par le ramipril (risque relatif : 0,84 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,75 à 0,95 ;  $p = 0,005$ ).

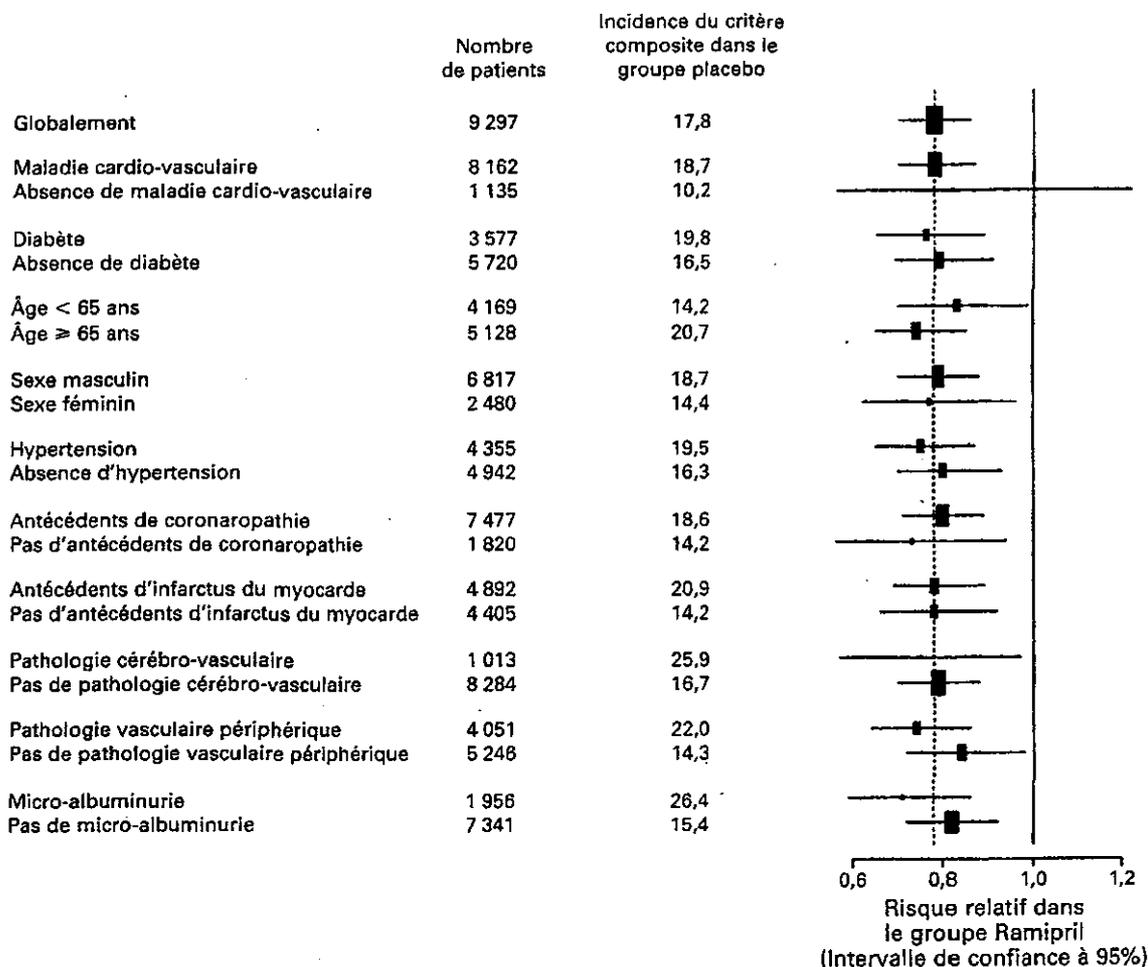
#### Critères secondaires et autres critères

Un nombre significativement moins important de patients dans le groupe ramipril par rapport au groupe placebo a subi une revascularisation (742 versus 852 patients ; risque relatif : 0,85 ;  $p = 0,002$ ) et une tendance à moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe ramipril (141 versus 160 patients ; risque relatif : 0,88 ;  $p = 0,25$ )

(Tableau 4). Cependant, le traitement avec le ramipril n'a eu aucun effet sur la probabilité d'hospitalisation pour angor instable. De plus, un nombre significativement moins important de patients dans le groupe ramipril par rapport au groupe placebo a eu un arrêt cardiaque (37 versus 59 ; risque relatif : 0,62 ;  $p = 0,02$ ), une aggravation de l'angor (1 107 versus 1 220 ; risque relatif : 0,89 ;  $p = 0,004$ ), une insuffisance cardiaque (417 versus 535 ; risque relatif : 0,77 ;  $p < 0,001$ ) un diagnostic récent de diabète (102 versus 155 ; risque relatif : 0,66 ;  $p < 0,001$ ) ou de complications associées au diabète (299 versus 354 ; risque relatif : 0,84 ;  $p = 0,03$ ).

#### Analyse des sous-groupes

L'effet bénéfique du traitement avec le ramipril sur la survenue du critère composite a été constamment observé dans les sous-groupes prédéfinis suivants : patients avec et sans diabète, femmes et hommes, patients présentant des signes de maladies cardio-vasculaires et patients ne présentant pas de signes, patients de moins de 65 ans et patients ayant 65 ans ou plus, patients hypertendus initialement et patients normotendus, patients avec micro-albuminurie et patients sans micro-albuminurie (Figure 2). De plus, un bénéfice net du ramipril a été observé chez les patients présentant initialement des signes de coronaropathie et chez les patients sans coronaropathie, chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et chez les



**Figure 2.** Effet bénéfique du ramipril sur le critère d'évaluation composite comprenant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les décès d'origine cardio-vasculaire globalement et dans différents sous groupes prédéfinis. La pathologie cérébro-vasculaire était définie par les accidents vasculaires cérébraux ou ischémiques transitoires. La taille de chaque symbole est proportionnelle au nombre de patients de chaque groupe. La ligne en pointillé indique le risque relatif global.

patients sans antécédent et chez les patients avec une fraction d'éjection documentée de 0,40 ou supérieure (332 patients sur 2 379 ont eu événement du critère d'évaluation dans le groupe ramipril par rapport à 451 patients sur 2 393 dans le groupe placebo ; risque relatif : 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63 à 0,84 ;  $p < 0,001$ ). Ces bénéfices ont été également observés chez les patients avec ou sans aspirine ou autres agents antiplaquettaires, avec ou sans bêtabloquants, avec ou sans hypolipémiants ou avec ou sans antihypertenseurs à la randomisation.

**Tendances évolutives avec le temps**

La réduction du risque de survenue du critère composite avec le ramipril a été notée un an après la randomisation (169 patients on fait un événement du critère

d'évaluation dans le groupe ramipril comparés à 198 dans le groupe placebo ; risque relatif : 0,85 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 1,05) et est devenue significative à deux ans (326 patients versus 398 patients ; risque relatif : 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,70 à 0,94). Le risque relatif était de 0,78 à la deuxième année, de 0,73 à la troisième année et de 0,74 à la quatrième année lorsque les données des patients encore vivants à la fin de l'année précédente ont été analysées.

**DISCUSSION**

Nos résultats montrent que le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, est bénéfique chez un grand nombre de patients sans signes de dysfonction systolique ventriculaire gauche ou d'insuf-

fisance cardiaque et qui ont un risque élevé de survenue d'un événement cardio-vasculaire. Le ramipril a diminué les taux de décès, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de revascularisation coronaire, d'arrêt cardiaque et d'insuffisance cardiaque ainsi que le risque de complications associées au diabète et du diabète lui-même.

Nos résultats indiquent que le spectre de patients qui bénéficieraient du traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, est assez large et complètent les observations des études précédentes chez des patients présentant une fraction d'éjection basse<sup>3</sup> ou une insuffisance cardiaque et un infarctus du myocarde.<sup>7</sup> Le rationnel sous-jacent de notre étude était que l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine préviendrait la survenue des événements secondaires à l'ischémie et à l'athérosclérose, en plus des événements associés à l'insuffisance cardiaque et la dysfonction ventriculaire gauche (bien que les patients ayant ces deux pathologies aient été exclus de l'étude). Nous avons donc inclus un grand nombre de patients ayant une manifestation de la maladie coronarienne (par exemple, des antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation, d'angor instable ou stable), des antécédents de maladie cérébro-vasculaire ou vasculaire périphérique, ou de diabète avec un facteur de risque cardio-vasculaire ; le ramipril s'est avéré bénéfique dans tous ces sous-groupes.

Au total, dans notre étude, 3 577 patients étaient diabétiques, dont 1 135 présentaient des manifestations cliniques de maladies cardio-vasculaires et le taux de survenue d'un événement dans ce groupe a été environ la moitié du taux des autres patients (10,2 % contre 18,7 %). Néanmoins, globalement, le traitement avec le ramipril a été bénéfique chez les patients diabétiques.

Le bénéfice du traitement avec le ramipril pour ce qui concerne la survenue du critère principal a été au moins aussi important que celui observé avec d'autres mesures démontrées de prévention secondaire, telle que les traitements avec les bêtabloquants,<sup>8</sup> l'aspirine,<sup>9</sup> et les hypolipémiants,<sup>10</sup> au cours des quatre années de traitement. De surcroît, il y a eu des réductions des taux de revascularisation, d'insuffisance cardiaque, de complications associées au diabète et des nouveaux cas de diabète. L'effet rapide et soutenu du ramipril et la divergence continue des résultats entre le groupe ramipril et le groupe placebo indique que le traitement à long terme pourrait entraîner de meilleurs résultats. Le ramipril était également bien toléré.

Les bénéfices du ramipril ont été observés chez les patients qui prenaient déjà un certain nombre de traitements efficaces, tels que l'aspirine, les bêtabloquants et les hypolipémiants, indiquant que l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine apporte une stratégie supplémentaire à la prévention des complications de l'athéromatose. Seule une faible partie du bénéfice pourrait être attribuée à une diminution de la pression artérielle, car la majorité des patients n'avait

pas initialement d'hypertension (selon les définitions conventionnelles) et la diminution moyenne de la pression artérielle sous traitement a été extrêmement minime (3/2 mm Hg). Une diminution de 2 mm Hg de la pression artérielle diastolique pourrait expliquer au mieux environ 40 % de la réduction des taux d'accident vasculaire cérébral et environ un quart de la réduction des taux d'infarctus du myocarde.<sup>11</sup> Cependant, les résultats d'études récentes, telles que l'étude Hypertension Optimal Treatment Study,<sup>12</sup> suggèrent que chez les patients à risque élevé (tels que les patients diabétiques), la diminution de la pression artérielle peut être bénéfique même si elle est déjà dans les limites de la normale. De plus, une nouvelle analyse récente portant sur des données de surveillance de la pression artérielle au cours de vingt années provenant de la Framingham Heart Study<sup>13</sup> suggère que le degré de bénéfice attendu d'une diminution de la pression artérielle peut avoir été sous-estimé. En dépit de ces considérations, il est probable que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine exercent des mécanismes directs supplémentaires sur le cœur ou sur la vascularisation qui sont importants. Ces mécanismes peuvent inclure un antagonisme de l'effet direct de l'angiotensine II sur la vasoconstriction,<sup>1</sup> de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires,<sup>1</sup> et de la rupture des plaques<sup>14</sup> ; mais également, l'amélioration de la fonction endothéliale vasculaire,<sup>1</sup> la diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'augmentation de la fibrinolyse.<sup>1</sup>

Nous avons également observé une diminution de l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les patients sans signe d'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. Ces données complètent celles d'une étude chez des patients présentant une fraction d'éjection basse<sup>15</sup> et celles d'études chez des patients après infarctus du myocarde,<sup>1-3,7,16,17</sup> qui démontraient que le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine prévient l'insuffisance cardiaque ; elles complètent également les données d'études chez des patients ayant une fraction d'éjection basse documentée et une insuffisance cardiaque qui indiquaient que les IEC diminuent les taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.<sup>17</sup> Ces résultats et nos observations suggèrent que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont bénéfiques aux patients présentant un risque élevé d'insuffisance cardiaque, indépendamment du degré de dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Nous pensons que l'inclusion de patients avec une fraction d'éjection basse non diagnostiquée a eu très peu d'impact sur les résultats de notre étude, car une étude ancillaire importante portant sur 496 patients consécutifs dans 3 centres a mis en évidence que seulement 2,6 % des patients avaient une fraction d'éjection inférieure à 0,40 ; une revue complète des dossiers n'a identifié avant la randomisation que seulement 8,1 % des patients avec fraction d'éjection basse, et le traite-

ment a été nettement bénéfique dans le sous-groupe de 4 772 patients documentés avec une fonction ventriculaire intacte (risque relatif : 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,63 à 0,84 ;  $p < 0,001$ ) et chez les patients sans antécédent d'infarctus du myocarde (risque relatif : 0,77 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,65 à 0,91 ;  $p = 0,002$ ).

Nous avons observé une réduction marquée de l'incidence des complications associées au diabète et des nouveaux cas de diabète. Ces effets peuvent être médiés par une amélioration de la sensibilité à l'insuline, par une diminution de la clairance hépatique de l'insuline, par un effet anti-inflammatoire, par une amélioration du flux sanguin vers le pancréas,<sup>18</sup> ou par un effet sur la graisse abdominale.<sup>19</sup> Les résultats sont également cohérents avec les résultats de l'étude récente Captopril Prevention Project,<sup>20</sup> qui démontrent une diminution du taux des nouveaux diagnostics de diabète chez les patients randomisés dans le groupe captopril par rapport aux patients randomisés dans les groupes diurétiques ou bêtabloquants ainsi qu'avec les résultats d'autres études qui rapportaient que les traitements avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ralentissaient la progression de la néphropathie chez les patients présentant un diabète de type 2<sup>21</sup> ainsi que chez les patients non diabétiques.<sup>22</sup>

Nos observations démontrent clairement que le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à longue durée d'action, diminue les taux de survenue des décès, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des revascularisations, des arrêts cardiaques, de l'insuffisance cardiaque, les complications associées au diabète et les nouveaux cas de diabète au sein d'une large population de patients à risque élevé. Le traitement de 1 000 patients avec le ramipril pendant quatre ans prévient la survenue de 150 événements environ chez 70 patients.

Soutenu par le Medical Research Council of Canada, Hoechst-Marion Roussel, AstraZeneca, King Pharmaceuticals, Natural Source Vitamin E Association et Negma, et the Heart and Stroke Foundation of Ontario. Le Dr Yusuf était soutenu par une bourse Senior Scientist Award of the Medical Research Council of Canada et du Heart and Stroke Foundation of Ontario Research Chair.

*Nous remercions N. Bender, B. Rangoonwala, A. Ljunggren, G. Olsson, W. Whitehill, J.C. Dairon, J. Ghadiali, B. Carter, J.P. St. Pierre, W. Schulz, M. Jensen, L. Rios-Nogales, M. Bravo, J. Bourgoin, C. Vint-Reed, et F. Schurze pour leur soutien et Karin Dearness pour son aide dans la réalisation de ce manuscrit*

#### ANNEXE

Les personnes suivantes ont participé à la Heart Outcomes Prevention Evaluation Study : International Steering Committee : S. Yusuf, P. Sleight, G. Dagenais, T. Montague, J. Bosch, J. Pogue, W. Taylor, L. Sardo ; Canada : M. Arnold, R. Baigrie, R. Davies, H. Gerstein, P. Jha, D. Johnstone, C. Joyner, R. Kuritzky, E. Lonn, B. Mitchell, A. Morris, B. Sussex, K. Teo, R. Tsuyuki, B. Zinman ; United States : J. Probstfield, J. Young ; Argentina : R. Diaz, E. Paolasso ; Brazil : A. Avcum, L. Piegas ; Europe : J. Mann, B. Wolfenbittel, J. Ostergren ; Mexico : E. Meaney ; Canadian Regional Coordinators : M. Aprile, D. Bedard, J. Cossett, G. Ewart, L. Harris, J. Kellen, D. LaForge, A. Magi, J. Skanes, P. Squires, K. Stevens ; Coordination : J. Bosch, F. Cherian, I. Holadyk-Gris, P. Kalkbrenner,

E. Lonn, F. Mazur, M. McQueen, M. Micks, S. Monti, J. Pogue, L. Sardo, K. Thompson, L. Westfall, S. Yusuf, L. Richardson, N. Raw, M. Genisans, R. Diaz, E. Paolasso, A. Avcum, L. Piegas ; Diabetic Subcommittee : H. Gerstein, B. Zinman ; Events Adjudication Committee : G. Dagenais, M. Arnold, Auger, A. Avcum, I. Bata, V. Bernstein, M. Bourassa, R. Diaz, B. Fisher, Grover, C. Gun, M. Gupta, C. Held, R. Hoeschen, S. Kouz, E. Lonn, Mann, J. Mathew, E. Meaney, D. Meldrum, C. Pilon, R. Ramos, R. Roccaforte, R. Starra, M. Trivi ; Substudies - Publication Committee : R. Davies, D. Johnstone, E. Lonn, J. Probstfield, M. McQueen ; Data Safety and Monitoring Board : D. Sackett, R. Collins, E. Davis, C. Furberg, C. Hennekens, B. Pitt, R. Turner ; Investigators : Argentina : J. Braver, C. Cuneo, M. Diaz, C. Dizco, L. Guzman, S. Lipshitz, S. Llanos, J. Lopez, A. Lorenzatti, R. Machado, C. Mackey, M. Mancini, M. Marino, F. Martinez, A. Matrone, R. Nordaby, A. Orlandini, G. Romero, M. Ruiz, M. Ruscalleda, S. Saavedra, J. San Damaso, J. Serra, E. Turo, G. Zapata, A. Zavala ; Austria : M. Grisold, W. Klein, E. Brosch ; Belgium : H. Brusclemans, P. Baumans, A. Bodson, J. Boland, J. Cano, J.-M. Chaudron, J.-P. Degaute, D. Duprez, G. Heyndrickx, G. Krzentowski, J. Mockel, J. Wautrecht ; Brazil : E. Alexandre, C. Anodco, D. Armaganjian, J. Ayub, M. Bertolami, L. Bodancsc, J. Borges, B. Caramelli, A. Carvalho, O. Coelho, G. Dioguardi, A. Faludi, J. Ferreira Braga, M. Fichino, R. Franken, N. Ghorayeb, M. Goncalves de Souza, G. Greque, A. Guedes, T. Kadri, T. Kawamura, A. Labrunie, F. Malheiros, L. Marafon, M. Nakamura, N. Nonohay, C. Ogawa, R. Pavanello, P. Pucch-Leao, J. Ramircs, F. Ramires, M. Sampaio, L. Saraiva, F. Savioli, A. Seixas, M. Shibata, A. Souza, L. Tanajura, O. Ueti, D. Vitola ; Canada : Alberta : F. Armstrong, W. Armstrong, B. Bapic, M. Basinger, N. Bell, P. Beresford, W. Black, N. Brass, M. Browne, K. Browne, R. Brownoff, G. Chaytors, W. Cotter, R. Donnelly, V. Dzavik, A. Edwards, P. Felker, P. Giannoccaro, M. Goeres, P. Greenwood, M. Grose, S. Gulamhussein, W. Hui, F. Hutchison, A. Irving, L. Kasian, L. Kasza, L. Korner, L. Kville, Z. Lakhaol, S. Lam, R. Lesoway, P. Ma, V. Martinez, D. Meldrum, B. Mitchell, D. Mitchell, T. Montague, A. Musseau, T. Muzyka, C. Neffgen, J. Neffgen, R. Nichol, M. O'Beirne, J. Paradis, D. Paterson, A. Plesko, A. Prosser, N. Radonsky, D. Roth, E. Ryan, M. Scenaratne, M. Simon, P. Stenerson, J. Stone, T. Talibi, R. Wedel, D. Wyse ; British Columbia : F. Altwasser, T. Ashton, J. Askew, V. Bernstein, W. Bishop, G. Bloomberg, J. Boone, L. Breakwell, L. Buller, K. Calvert, G. Carere, M. Dahl, K. Dawson, A. Dodek, J. Dufton, R. Geddis, S. Ghosh, J. Heath, D. Hilton, J. Irmic, D. Jay, M. Kiess, P. Kijne, J. Kornder, P. Lee, W. Leong, Lewis, N. Lounsbury, L. MacDonald, K. MacDonald, A. MacNeil, D. MacRitchie, L. McGee, L. Mitchell, K. Mulcahy, S. O'Donoghue, A. Pearce, L. Perreault, P. Polasek, S. Rabkin, M. Reilly, P. Richardson, E. Scofield, R. Sweeney, M. Terwiel, C. Thompson, K. Wagner, J. Webb, K. Wedding, K. Woo, M. Wright, A. Zutz ; Manitoba : L. Briol, R. Hoeschen, Mehta, I. Mohammed, A. Ong, G. Ong ; New Brunswick : R. Bessouido, L. O'Brien, L. McLellan, J. Milton ; Newfoundland : F. Elgar, C. Joyce, D. O'Keefe, M. Parsons, M. Ravalia, G. Sherman, R. Smith, G. Wortall ; Nova Scotia : A. Atkinson, S. Barnhill, I. Bata, L. Crossman, D. Folkins, R. Hatheway, B. Johnson, M. MacFarlane, T. Machel, J. Morash, W. Sheridan, M. Shirley ; Ontario : I. Anderson, M. Arnold, R. Baigrie, M. Baird, Baitz, A. Barnie, M. Basta, J. Blakely, B. Bozek, W. Bradley, K. Brown, G. Burnham, W. Cameron, M. Cann, S. Carroll, R. Carter, Y. Chan, N. Chan, J. Charles, M. Cheung, C. Cina, L. Cleghorn, G. Curnew, P. Currado, R. Davies, S. DeGagne, P. DeYoung, R. Dhaliwal, H. Dowell, M. Drobac, J. Dubbin, C. Duffield, M. Edmonds, E. Fallen, D. Feldman, D. Fell, C. Ferguson, L. Finkelstein, G. Fong, R. Fowles, M. Fraser, L. Frenette, J. Fulop, F. Ganjoui, A. Glanz, E. Goodie, M. Gupta, A. Hanna, K. Harris, A. Hess, P. Hierlihy, R. Houlden, I. Hramiak, B. Hryciyshyn, R. Iwanochko, J. Janzen, P. Kannampuzha, E. Keely, R. Kennedy, A. Kenshole, E. Kent, S. Khan, W. Kostuk, M. Kowalewski, M. Krupa, G. Kumar, G. Kuruvilla, K. Kwok, C. Lai, A. Langer, J. Laor, D. Lau, T. LaVallee, B. Lent, P. Liu, H. Lochman, M. Lovell, D. Lowe, T. Mabb, S. Maclean, K. Man, L. Marois, D. Massel, E. Matthews, R. McManus, E. McPhee, M. McQueen, J. McSherry, D. Millar, F. Miller, L. Miners, J. Misterski, G. Moc, C. Mulaisho, C. Munoz, S. Nawaz, C. Noseworthy, H. O'Keefe, L. Oosterveld, A. Panju, H. Paquette, M. Parkovnick, R. Paterson, P. Pfugfelder, S. Powers, T. Rebane, A. Redda, E. Reeves, J. Ricci, Z. Sassou, M. Sayles, M. Scott, M. Sibbick, N. Singh, R. Southern, D. Spence, L. Sternberg, J. Stewart, S. Stelling, B. Sullivan, H. Sullivan, M. Sullivan, J. Swan, J. Taichman, K. Tan, P. Tanser, C. Tartaglia, K. Taylor, D. Thomson, M. Turck,

T. Vakani, A. vanWalraven, M. Varcy, R. Vexler, J. Walters, A. Weeks, M. Weingert, S. Wetmore, P. Whitsitt, J. Willing, C. Wilson, J. Wilson, G. Wisenberg, M. Wolfe, B. Wolter, L. Yao ; Prince Edward Island : G. Costain, E. Hickey, E. MacMillan ; Quebec : N. Aris-Jilwan, P. Auger, P. Banville, J. Beaudoin, A. Belanger, N. Belanger, L. Belleville, N. Bilo-deau, P. Bogaty, M. Boulianne, M. Bourassa, J. Brophy, M. Brouillette, J. Ruithieu, C. Calve, J. Campeau, P. Carmichael, S. Carrier, J. Chiasson, B. Coutu, D. Coutu, S. Croteau, G. D'Amours, N. Dagenais, F. Delage, J. Deschamps, D. Dion, Y. Douville, F. Dumont, R. Dupuis, L. Frechette, S. Gauthier, P. Gervais, G. Giguere, R. Giroux, D. Gossard, G. Gosselin, G. Goulet, F. Grondin, J. Halle, L. Henri, G. Houde, M. Joyal, N. Kandalaf, A. Karabatos, G. Kiwan, S. Kouz, R. Labbe, M. Langlais, C. Lauzon, M. LeBlanc, J. Lenis, S. Leroux, R. Loisel, K. MacLellan, A. Morissette, H. Noel, F. Ouimet, L. Pedneault, J. Piche, C. Pilon, P. Plourde, C. Poirier, D. Poisson, L. Primeau, G. Pruneau, C. Remillard, B. Roberge, M. Robert, M. Rodrigue, C. Roy, L. Roy, M. Rucl, M. Samson, D. Saulnier, D. Savard, A. Serpa, F. Sestier, M. Smilovitch, R. Starra, R. St-Hilaire, P. Theroux, A. Toupin-Halle, J. Tremblay, H. Truchon, J. Turcotte, S. Vachon, R. Viennet, P. Wilson ; Saskatchewan : M. Habib, N. Habib, S. Ahmed, M. Hart, J. Walker, M. Walker, G. Thomasse, L. Meunier, Z. Sayeed, J. Lopez ; Denmark : H. Juhl, K. Kolendorf ; Finland : T. Hamalainen ; France : H. Gin, V. Rigellau ; Germany : M. Bohm, E. Erdmann, A. Gordalla, R. Hampel, C. Hartmann, G. Hasslacher, H. Heinrichs, J. Hensen, R. Hopf, E. Kromer, T. Martin, J. Maus, B. Mayer, S. Miedlich, A. Moeller, H. Nast, R. Oehmen-Britsch, R. Paschke, B. Pehn, G. Riegger, R. Riel, C. Rusak, C. Schroeder, B. Schulz-Schleppinghoff, H. Schunkert, R. Schweda, A. Stablein, U. Stein, H. Truchon, H. Unger, H. Wetzcl ; Ireland : P. Crean, U. White ; Italy : F. Aina, C. Balzan, F. Barbaraci, R. Brancaloni, M. Brunazzi, C. Brunelli, A. Cambiano, S. Caponnetto, M. Casaccia, P. Centofante, C. Cernigliaro, A. Cerni Goi, C. Ciacciarello, A. Cotogni, U. Dejoannou, P. Dellavasa, L. di Gregorio, S. Di Luzio, A. Fava, G. Frigeni, E. Gatto, P. Giani, D. Giorgi-Pierfranceschi, C. Imperato, M. Landoni, B. Magnani, E. Manicardi, B. Mantovani, M. Marini, U. Martini, S. Mazzantini, M. Merni, E. Miglierina, E. Minelli, G. Molinari, D. Nanni, E. Paciaroni, P. Pareschi, M. Pasqualini, F. Perazzoli, A. Polcse, F. Poleri, I. Portioli, S. Provasoli, S. Repetto, G. Rigatelli, R. Roccaforte, E. Romano, E. Rossi, M. Rugolotto, F. Rusticali, G. Saccomanno, C. Simoni, N. Stucci, P. Terranova, C. Tortul, M. Velussi, M. Vincenzi, P. Vincenzi, D. Zavaroni ; Mexico : E. Cardona-Muoz, L. Elizondo, M. Fausto, R. Galindo, F. Gloria-Breceda, H. Hernandez-Garcia, M. Ibarra-Flores, J. Illescas-Diaz, A. Lopez-Alvarado, E. Meaney, R. Olvera-Ruiz, J. Rivera-Capello, M. Romero-Soltero, V. Samaniego-Mendez, M. Vidrio-Velazquez ; the Netherlands : A. Kruseman, H. Mulder, J. Sels, L. van Doorn, N. Vogel ; Norway : E. Hjertinn, A. Reikvam ; Spain : X. Albert, A. Alvarez, M. Cardona, F. Garcia Cosio, R. Gilabert, A. Karoni, L. Lopez-Bescos, R. Masia, L. Saenz, G. Sanz ; Sweden : K. Ahlberg, O. Andersson, K. Andersson, L. Astrom, L. Bergsten, L. Bjorkman, C. Borgman, P. Cervin, C. Dahlgren, L. Ekholm, U.-B. Ericsson, C. Eriksson, B. Fagher, O. Gertow, P. Gillberg, A. Hagg, A. Hallberg, B. Hansson, P. Hansson, C. Held, M. Heinonen, R. Henning, L. Jacobsson, C. Jagren, T. Jonasson, T. Kahan, P. Katzman, B. Kristensson, K. Krogager, B. Leijd, P. Lennerhagen, L. Ljungdahl, H. Menyces, P. Ohman, P.-O. Olsson, U. Rosenqvist, L. Ryden, G. Sartor, P. Sjostedt, L. Smith, G. Spinas, L. Stahl, A. Svensson, K. Svensson, A. Taghavi, T. Thuilin, E. Torebo, P. Weber, M. Wysocki ; Switzerland : A. Anesini, P. Boman, R. Cozzi, P. Gerber, R. Honegger, A. Kick, W. Kiowski, R. Lehmann, B. Lull, T. Moccetti, E. Pasotti, J. Rojas, A. Rossi, M. Rossi, E. Safwan, R. Schindler, F. Sessa, G. Spinas ; United Kingdom : B. Allan, L. Cumming, B. Fisher, S. Heller, J. Kennedy, C. Kesson, R. Lochiel, J. Manns, E. McGroarty, K. Raeburn, M. Small, S. Struthers, I. Wilkinson ; United States : Alabama : E. Brown, J. Holt, G. Pezry ; California : B. Singh, Y. Szlachcic, M. Vlachou, F. Yee ; Colorado : L. Clegg, L. Horwitz, M. St. John ; Connecticut : J. Anderson, A. Rashkoff, K. Schwartz ; Florida : L. Abecrombie, G. Cintron, D. Garrett, J. McHale, A. Miller, J. Sulfcbarger, G. Tripp, R. Zoble ; Georgia : P. Orander, M. Sridharan, V. Sridharan ; Illinois : S. Berger, M. Davidson, J. Geohas, N. Islam, R. Rajanahally, K. Seikel, A. Susniano, M. Wentworth ; Iowa : S. Advani, R. Rough, W. Wickemeyer, N. Young ; Maryland : M. Goldstein ; Minnesota : S. Dinneen, M. Farkouh, P. Helgemoe, T. Miller, M. Parkulo, G. Pierpont, J. Weigenant ; Missouri : M. Rich, P. Schmidt ; New Mexico : J. Abrams, D. Robbins ; New York : M. Bonora,

G. Cohen, M. Constantinou, A. Dimova, P. Fitzpatrick, L. Gage, S. Graham, R. Kohn, E. Lader, J. Powers, P. Reiter, N. Witt ; Ohio : R. Buchsbaum, B. Donese, S. Gupta, B. Hoogwerf, P. Suhan, A. Suryaprasad, D. Williams ; Oklahoma : K. Danisa, M. Lowery, K. Lyon, C. Rac ; Oregon : B. Gandara, M. Gramberg, J. Grover ; Pennsylvania : M. Anidi, M. Bell, M. DiTommaso ; Texas : J. Day, J. Durand, J. Farmer, G. Torro, M. Vooletich ; Washington : J. Gorham, B. Gowing, C. Kingry, K. Lehmann, R. Letterer, G. Lorch, S. Lwai, R. Mack, J. Nemanich, R. Primm, R. Utley, L. Vaughn ; Monitors : S. Keays, N. Masterton, R. Moore, D. Plouffe, L. Styner, A. Bergentoft, C. Borgman, E. Brosch, A. Engbers, M. Flores, P. Forst, L. Frisenda, S. Gerle, D. Huber, S. La Tour, R. Lehro-nen, C. Luca, J. Penson, C. Persson, C. Pina, J. Regier, J. Riley, T. Rolstad, P. Ronsted, P. Spinewine, N. van den Boom, S. Yuki-Miyakoshi, J. Morales-Virgen.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994 ; 90 : 2056-69.
2. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992 ; 340 : 1173-8.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction : results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 669-77.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62. [Erratum, *N Engl J Med* 1993 ; 330 : 152.]
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 154-60.
6. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study : the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996 ; 12 : 127-37.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993 ; 342 : 821-8.
8. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction : an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985 ; 27 : 335-71.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106. [Erratum, *BMJ* 1994 ; 308 : 1540.]
10. Law M. Lipids and cardiovascular disease. In : Yusuf S, Cairns JA, Cannon AJ, Fallen EL, Gersh BJ, eds. Evidence based cardiology. London : BMJ Books, 1998 : 191-205.
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-38.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62.
13. Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 : 341-53.
14. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques : potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* (in press).
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 685-91. [Erratum, *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1768.]
16. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1670-6.

17. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273 : 1450-6. [Erratum, *JAMA* 1995; 274 : 462.]
18. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas : effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998; 41 : 127-33.
19. Engeli S, Gorzelnik K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *Hypertens* 1999; 17 : 555-60.
20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353 : 611-6.
21. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril : REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352 : 1252-6.
22. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354 : 359-64.

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

NOM et Prénoms : .....

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de :

DCEM 2 - Module 7 - Parasitologie - Pr PICOT  
Session 2 - 2008-2009

N° de PLACE

Réservé au  
Secrétariat

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009**  
**MODULE 7 - Mardi 25 août 2009 -14h**  
**Pr Stéphane PICOT**

**Cas Parasitologie – Mycologie Médicale**

**EPREUVE DE DOSSIERS : 1 cas noté sur 18 points**

Une femme et un homme de 25 ans se présentent à votre cabinet 1 mois avant leur voyage au Cameroun où ils vont participer à un chantier en milieu forestier en Aout 2009, pendant la saison des pluies. Vous devez leur expliquer les risques principaux, leur donner des conseils de prévention, et leur donner une ordonnance à chacun.

Attention, lisez toutes les questions avant de commencer à répondre. 3 points par question – phrases inutiles – notation des mots-clés attendus – pénalité si réponse iatrogène (ayant une conséquence néfaste pour les patients) -

**QUESTION n° 1**

Indiquez 3 principales causes de mortalité pour les voyageurs dans ces conditions.

**QUESTION n° 2**

Quelles sont les informations importantes que vous donnez à vos patients afin qu'ils ne contractent pas de maladies infectieuses ?

**QUESTION n° 3**

Quelles sont les vaccinations que vous pensez indispensables ou obligatoires pour ces patients et que vous allez leur prescrire ?

**QUESTION n° 4**

Quelle est la composition de la trousse médicale qu'ils devront emporter ?

**QUESTION n° 5**

Comment ces patients devront agir en cas de diarrhée ?

**QUESTION n° 6**

Quelle est votre ordonnance pour la prévention du paludisme ?

Note

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** Module 7 - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr PEYRAMOND - INFECTIEUX - Cas clinique n° 1 -

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 7 - INFECTIEUX - Mardi 25/08/2009  
Pr PEYRAMOND

Réservé au  
Secrétariat

**DOSSIER N°1**

Orgon, âgé de 66 ans, sans antécédent notable, vivant seul, vous appelle un matin, car il est bien mal en point depuis la nuit précédente. La veille, il était en pleine forme et avait passé une excellente soirée au restaurant avec un couple d'amis. Fort bon repas du reste, composé d'un soufflé de légume, d'une viande en sauce, de fromage et d'un succulent gâteau au chocolat. ("Je n'aurai pas du en reprendre, Docteur").

Cela a commencé brutalement vers 1 heure du matin par des vomissements abondants, d'abord alimentaires puis bilieux suivis par une diarrhée d'apparition explosive, rapidement afécale. Il a eu au cours de la nuit une dizaine d'exonérations "comme de l'eau" et paradoxalement, peu douloureuses. Les vomissements ont secondairement disparu.

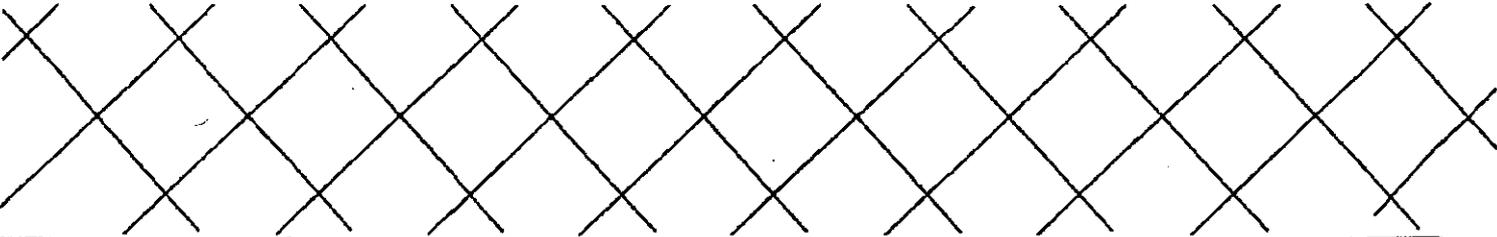
Du premier coup d'œil, vous notez le faciès grisâtre, le nez pincé. A l'examen : absence de fièvre, présence d'un pli cutané et d'une sécheresse des muqueuses. Palpation abdominale douloureuse mais sans anomalie. Tachycardie à 110/mn. TA = 90/60.

La perte de poids, 10 heures après le début du tableau, atteint 5 kg (poids habituel = 62 kg). Le reste de l'examen clinique est normal.

Note

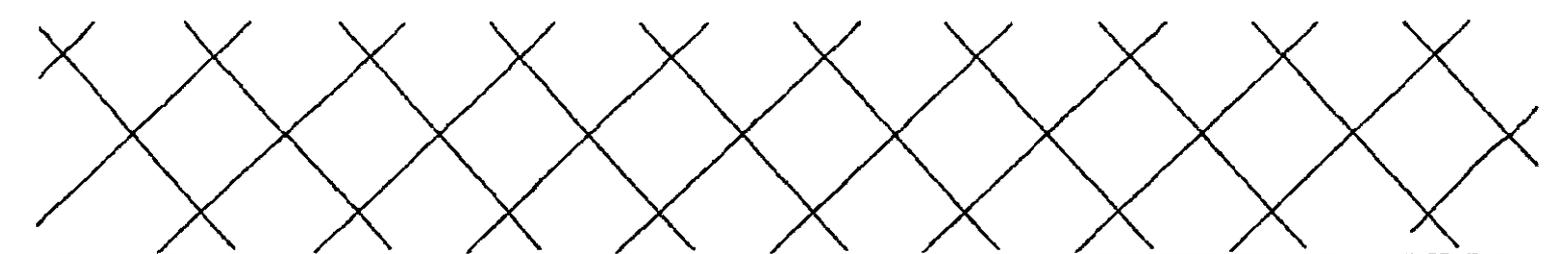
**QUESTIONS :**

*Répondre aux questions sur ce cahier*



---

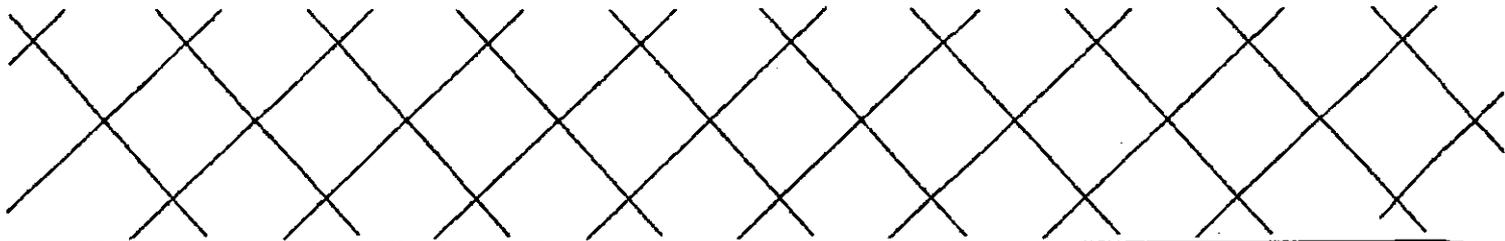
1) Quel est le type physiopathologique de ce syndrome diarrhéique? Quels arguments tirez vous de l'anamnèse pour l'affirmer cette proposition ?



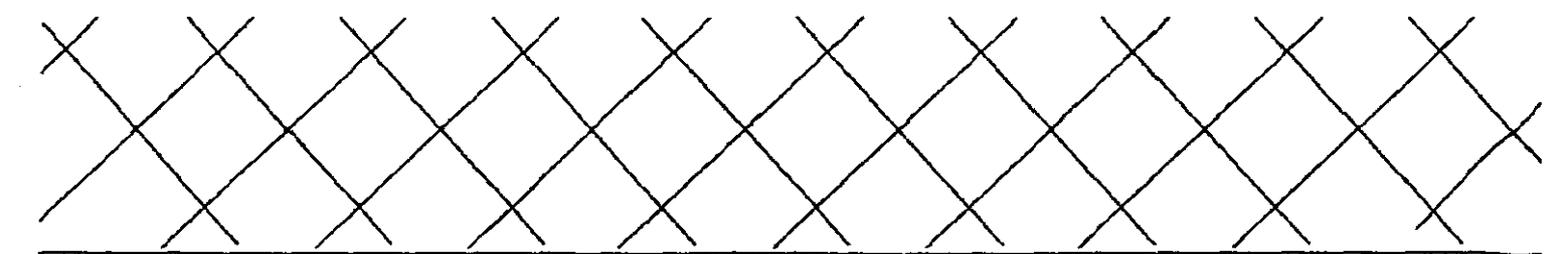
---

---

2) Selon ces mêmes critères, Quel pourrait être l'agent causal ? Quel est alors le mécanisme en cause ?



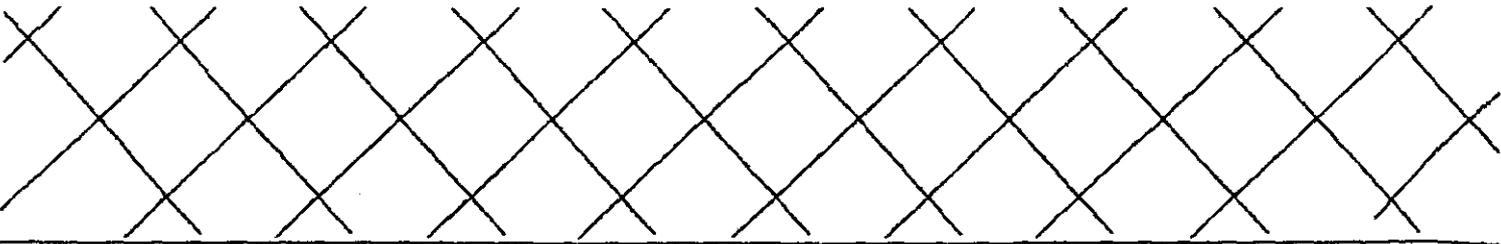
3) Quelle décision doit être prise immédiatement ? Pour quelle(s) raison(s) ?



---

---

4) Quelles sont vos propositions thérapeutiques ?

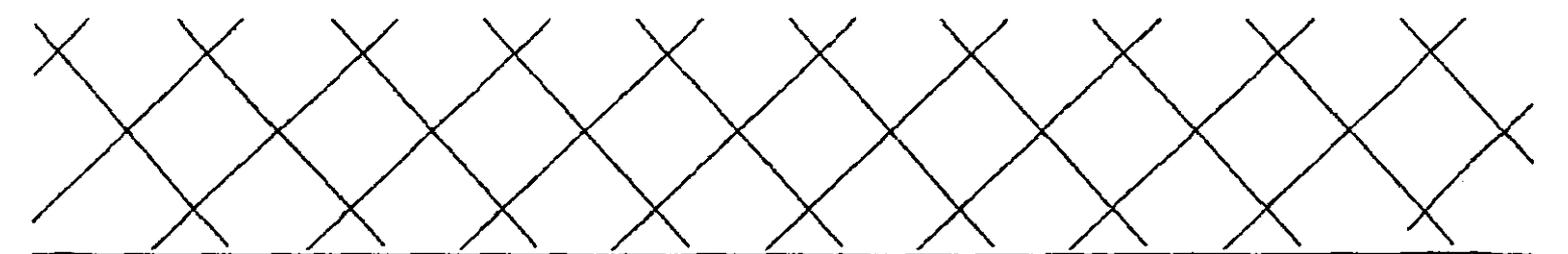


---

5) Une coproculture réalisée, à la 12ème heure, fournit plus tard les résultats suivants :

*Escherichia coli* muqueux, *Enterobacter cloacae*, *Entérocooccus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

Quelle(s) conclusions(s) pouvez-vous tirer de cet examen quant à la cause de cette diarrhée? Quel est son intérêt ?



---

**6** – A la 48ème heure, vous informez votre patient sur l'origine de son infection et il s'inquiète pour ses amis. Que pouvez-vous lui dire?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 7 - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr PEYRAMOND - INFECTIEUX - Cas clinique n° 2-

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 7 - INFECTIEUX - Mardi 25/08/2009  
Pr PEYRAMOND

**Réservé au  
Secrétariat**

**DOSSIER N°2**

Bruno L., 45 ans, chef de rayon dans une grande surface, vous appelle à son domicile ce matin d'octobre 2009 parce qu'il ne sent pas bien.  
La veille, il a dû quitter son travail dans l'après-midi en raison d'un malaise d'installation rapide comportant des frissons intenses, des maux de tête frontaux et rétro-orbitaires, ainsi que des douleurs musculaires et articulaires diffuses.  
Dans la soirée, la température était à 39.5°C et ce matin elle atteint 39.9°C. Il a vomi dans la nuit et se plaint d'une toux sèche et douloureuse et de maux de gorge.  
Vous connaissez bien ce sujet sportif, sans antécédent particulier aussi vous êtes étonné de le trouver aussi abattu.  
Par contre votre examen ne vous révèle que peu de signes : hyperémie conjonctivale, pharyngite, tachycardie à 120/min.

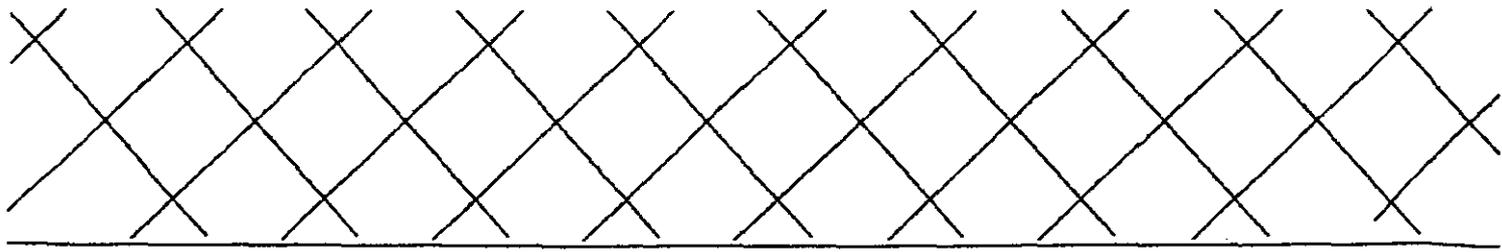
Il vous apprend que depuis quelques jours, plusieurs collègues de travail sont absents, présentant un tableau identique. Ceci ne vous étonne pas puisque vous êtes sollicités en permanence par ce type de patient depuis quelques semaines

Il vit avec sa mère âgée de 70 ans, porteuse d'une bronchopathie obstructive, séquelle d'un asthme sévère.

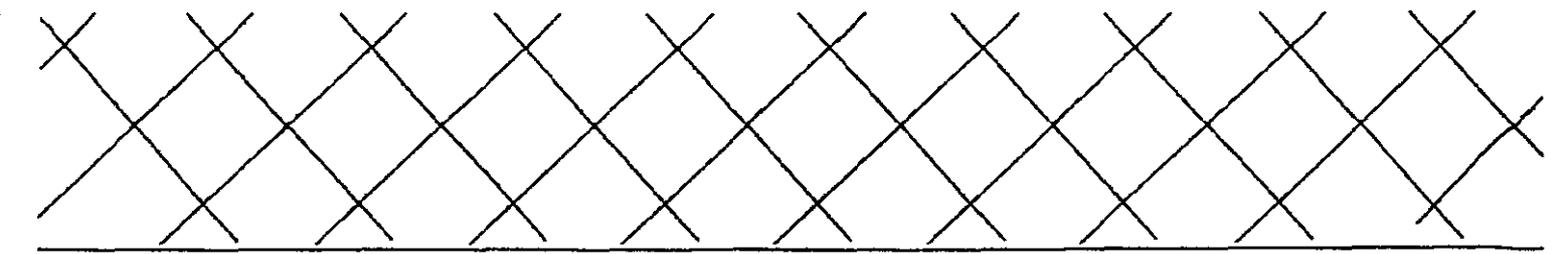
**QUESTIONS :**

*Répondre aux questions sur ce cahier,*

**Note**

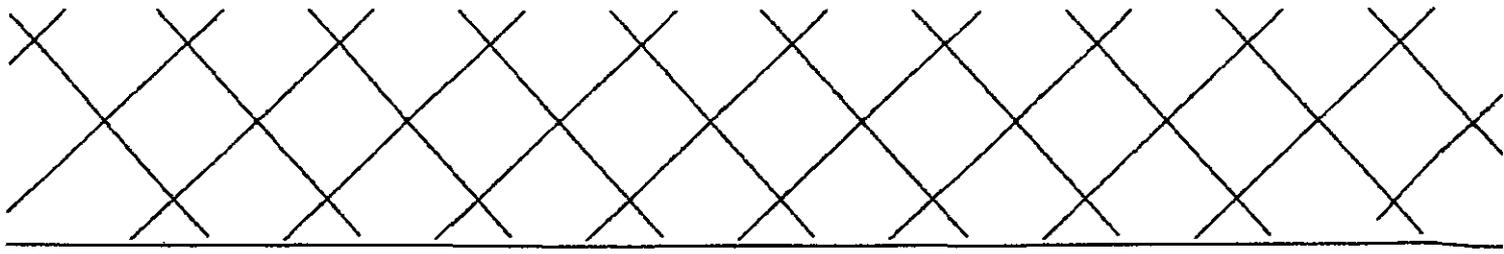


1) D'après l'anamnèse, quel diagnostic évoque l'histoire de ce patient ? Sur quels arguments.

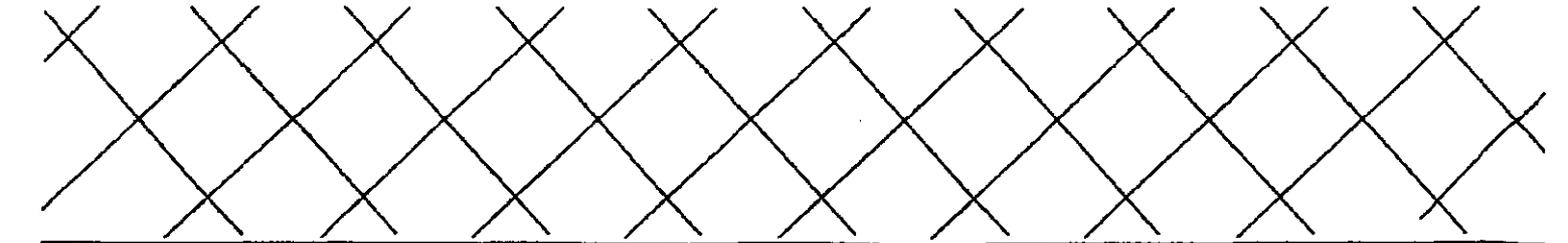


---

**2) Quel(s) est(sont) les agents en cause ? A quelle famille appartiennent-ils ? Quelles caractéristiques expliquent leurs modalités épidémiologiques particulières ?**

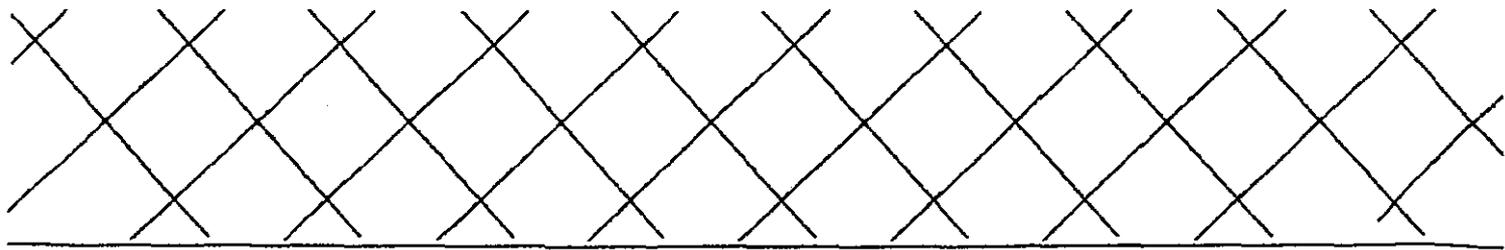


**3) Enumérer les principales complications de la maladie.**

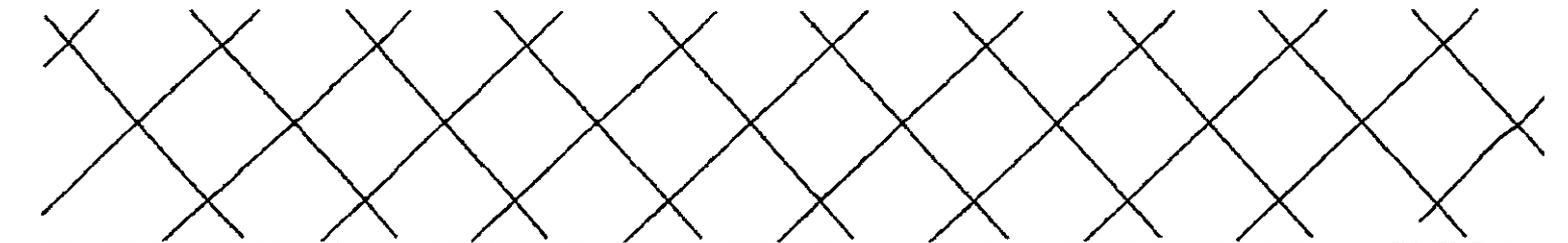


---

4) Quel est le contenu de l'(des) ordonnance(s) que vous allez laisser au patient ?



5) Conscient de l'importance de votre rôle d'acteur de Santé Publique, quels conseils allez vous donner au patient, outre vos prescriptions ?



---

---

6) Bruno L. est inquiet pour sa mère, très fragile. Qu'allez vous lui dire et éventuellement proposer à cette dame ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 5 -  
Dr KROLAK SALMON - SESSION 2 - 2008-2009

**N° de PLACE**

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2**  
**MODULE 5 - Mercredi 26 Août 2009 - 9h30**  
**Dr KROLAK SALMON - CAS CLINIQUE**

**Réservé au  
Secrétariat**

Vous recevez en consultation une femme de 82 ans qui présente un oubli à mesure et des difficultés pour assumer ses activités domestiques alors qu'elle vit seule. Elle est veuve. Elle est accompagnée par son fils car elle est plutôt réticente à la consultation. Son fils signale qu'elle a du mal à s'exprimer depuis environ une année, mais que les troubles ont débuté par l'oubli des faits récents, alors qu'elle conserve bien les souvenirs très anciens. Elle a également du mal à comprendre les phrases complexes, elle se perd facilement dans son quartier, elle ne peut plus gérer ses comptes, ni même régler correctement ses courses. Son fils signale enfin qu'elle commence à se négliger, son domicile est sale, elle grignote toute la journée mais ne prépare plus ses repas. Elle ne sait plus prendre le bus pour aller faire ses courses. La patiente prétend que tout va très bien, et veut rentrer chez elle.

Ses antécédents sont marqués par une hypertension artérielle traitée par diurétique thiazidique, un diabète de type 2 traité par metformine, une dépression ayant nécessité une hospitalisation il y a 5 ans au moment du décès de son époux.

**Note**

1- Qu'allez-vous rechercher plus précisément à l'interrogatoire de la patiente et de l'entourage ?

2- Quel diagnostic évoquez-vous en priorité ? Pourquoi ?

3- Votre examen clinique confirme votre première impression. Quel(s) examen(s) de biologie demandez-vous ?

4- D'autres examens complémentaires sont-ils nécessaires ?

5- Quelle est votre prise en charge non médicamenteuse si ces examens confirment votre diagnostic ?

**NOM et Prénoms :** .....  
 (en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM<sup>2</sup> - Module 15A - ORL (1)  
 Pr TRUY ET FROELICH - SESSION 2 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
 MODULE 15 A - ORL - Jeudi 27 août 2009 - 9h00  
 Pr FROELICH ET Pr TRUY

**Réservé au  
 Secrétariat**

Cas clinique n° 1

Un enfant de 9 ans se présente à votre consultation amené par ses parents. Les parents décrivent l'apparition d'une tuméfaction cervicale médiane antérieure située en regard de l'os hyoïde. Elle a récemment augmenté de volume à la suite d'une rhinopharyngite. A l'examen clinique la peau en regard est discrètement inflammatoire. Cette masse mesure 3 cm de diamètre, a un mouvement d'ascension à la déglutition.

Chez cet enfant qui n'a aucun antécédent particulier et pour lequel le reste de l'examen clinique ORL et général est normale :

**Note**

**Question N°1 :**

Quel est votre diagnostic le plus probable ?

**Question N°2 :**

Quels sont les diagnostics différentiels principaux ?

**Question N°3 :**

Quel(s) examen(s) allez vous réaliser ? Argumentez ces prescriptions.

**Question N°4 :**

Quelle attitude thérapeutique adopter ?

**Question N°5 :**

Quelle est la pathogénie de cette affection ?

**Question N°6 :**

Quelle en est l'évolution naturelle ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 Module 15A - ORL (2)  
Pr TRUY ET FROEHLICH - SESSION 2 - 2008-2009

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 15 A - ORL - Jeudi 27 août 2009 - 9h00  
Pr FROEHLICH ET Pr TRUY

**Réservé au  
Secrétariat**

Cas clinique 2

Maxime, âgé de 13 ans, présente une hémorragie par la bouche et le nez. Vous l'accueillez aux urgences de l'hôpital :

**Question n° 1 :**

Vous vous orientez vers le diagnostic d'une épistaxis. Comment éliminez vous les diagnostics d'hémoptysie et d'hématémèse ?

**Question n° 2 :**

Quels examens complémentaires demandez-vous à l'accueil et dans quelles conditions par rapport à la prise en charge ?

**Question n° 3 :**

Vous éliminez un saignement provenant de la tache vasculaire. Où se situe la tache vasculaire ?

**Question n° 4 :**

Quel est le principe d'action d'un tamponnement utilisé pour contrôler l'épistaxis ? Citez trois méthodes de tamponnement utilisables en cas d'épistaxis. Quel tamponnement est tenté en première intention ?

**Question n° 5 :**

Quelle étiologie rechercher en priorité dans ce contexte clinique ?

**Question n° 6 :**

Comment objectiver cliniquement cette étiologie prioritaire et par quels examens complémentaires ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

DCEM 2 - Module 2 - Pédiatrie - Pr CLARIS  
2008-2009 - SESSION 2

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - Session 2  
MODULE 2 - Vendredi 28/08/2009 - 9h  
Pr Olivier CLARIS

**Réservé au  
Secrétariat**

**Epreuve de Pédiatrie - 1h**

Une jeune femme de 22 ans, sportive, primigeste aux antécédents d'eczéma atopique et de rhinite saisonnière allergique, étudiante en 4<sup>e</sup> année de médecine, est actuellement à 32 SA (semaines d'aménorrhée révolues) de cette grossesse spontanée, et consulte pour contractions utérines. La tocographie confirme ces contractions. L'examen clinique est normal, la Pression Artérielle est normale de même que la température, il n'y a ni glycosurie ni albuminurie. La hauteur utérine est normale. A l'examen, le col est raccourci. Les échographies réalisées aux dates appropriées étaient normales.

**Question 1 :** Quel est votre diagnostic ? Quelles sont les causes probables de cette situation ?

**Question 2 :** Quels sont votre prise en charge, les éventuels examens complémentaires que vous prescrivez et les thérapeutiques que vous instaurez ? Justifiez vos réponses.

**Question 3 :** Les contractions utérines s'amendent progressivement, et au 5<sup>e</sup> jour d'hospitalisation, la patiente vous exprime son souhait de rentrer à domicile. Quelles conditions imposez-vous pour accéder à sa demande ? Pourquoi ?

**Question 4 :** Elle se présente de nouveau à la maternité 4 semaines plus tard en raison d'une rupture franche de la poche des eaux et de la reprise de contractions. Vous confirmez la présence de quelques contractions mais le col n'est pas dilaté. A sa demande concernant les risques potentiels pour son enfant que lui répondez-vous ?

**Question 5 :** Elle accouche finalement 24 h plus tard, de façon eutocique, donnant naissance à un petit garçon criant immédiatement, dont le poids est de 2700 g, la taille de 49 cm et le périmètre crânien de 33,5 cm. Comment caractérisez-vous ces mensurations pour le terme ?

**Question 6 :** A environ 30 mn de vie, cet enfant geint, est polypnéique, mais sa saturation reste normale à 96%. Quels sont les 2 diagnostics les plus probables ? Quelle est votre attitude thérapeutique.

**Question 7 :** Bien que souhaitant allaiter, cette patiente hésite encore. Vous lui expliquez les avantages de l'allaitement maternel, mais quel est celui qui vous parait le plus important dans ce contexte ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 2 - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr GUERIN - GENETIQUE -

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 2 - GENETIQUE - Vendredi 28 août 2009 -  
Pr Jean-François GUERIN

**Réservé au  
Secrétariat**

Un couple d'une trentaine d'années vient consulter le gynécologue de Madame, car ils désirent un enfant sans succès depuis un an. On apprend en fait que Madame a arrêté la pilule contraceptive il y a 2 ans, et que depuis cet arrêt les rapports ne sont pas protégés.

Dans les antécédents, il apparaît que Madame a subi une interruption volontaire de grossesse à 20 ans, avec un autre partenaire, et qu'elle a fait une grossesse extra-utérine au début de sa relation avec son partenaire actuel (il y a 4 ans), alors qu'elle n'était pas encore sous contraception hormonale.

A l'interrogatoire, Monsieur décrit des épisodes récurrents d'épididymite, qui se sont résolus spontanément et pour lesquels il n'a pas été traité.

**Questions :**

- Le couple présente-t-il une infertilité primaire ? secondaire ? primo-secondaire ?
- Quelle est la durée réelle d'infertilité ?
- A partir des éléments dont vous disposez, quelles sont les causes possibles d'infertilité chez ce couple ?
- Quels examens prescrivez-vous ? (Donnez un ordre de priorité en fonction des antécédents) ?

A l'issue du bilan, on a les résultats suivants :

- Test post-coïtal négatif
- Spermogramme : Volume = 2 ml ; Numération ; Azoospermie.
- Bilan ovarien normal

**Questions :**

- Le test post coïtal devait-il être prescrit dans ce contexte ?
- Les résultats du spermogramme dispensent-ils de l'examen clinique de l'homme ? Que peut apporter ce dernier ?
- Comment définit-on un bilan ovarien normal ? le résultat était-il prévisible ?
- Le couple remplit-il les conditions pour bénéficier d'une assistance médicale à la procréation (AMP) ?
- Quelle(s) technique(s) d'AMP peut-on proposer dans ce contexte ?

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** Module 2 - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr MELLIER - OBSTETRIQUE

**N° de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 2 - OBSTETRIQUE - VENDREDI 28/08/2009  
Pr MELLIER Georges

**Réservé au  
Secrétariat**

Mme T... 38 ans a déjà trois enfants en bonne santé. Elle a présenté pour sa première grossesse une hypertension artérielle qui n'est pas réapparue pour les deux autres grossesses. Par contre lors de la dernière grossesse elle a accouché à 37 semaines d'aménorrhée. Elle présente actuellement un retard de règles de 4 semaines et pense qu'elle est enceinte. Elle va demander conseil pour cette grossesse.

1<sup>ère</sup> question

Comment faire le diagnostic de grossesse chez cette patiente ?

**Note**

2<sup>ème</sup> question

A quels risques est-elle exposée du fait de son âge ? Que peut-on lui proposer ?

**3ème question**

**A son âge comment allez-vous organiser la surveillance de la grossesse ?**

**4<sup>ème</sup> question**

**Peut-elle bénéficier d'une interruption volontaire de grossesse ou d'une interruption médicale de grossesse ?**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 3 A - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr D'AMATO - Cas clinique n° 1 - MAI 2009

**' de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION  
MODULE 3A - Vendredi 28/08/2009 - 14h00  
Dr FORGEARD Louis

**Réservé au  
Secrétariat**

CAS CLINIQUE N° 1

Vous recevez M. S., 58 ans. Il a été amené par ses voisins qui l'ont retrouvé prostré dans la cage d'escalier. Ce patient est veuf depuis plusieurs années. Ses enfants sont éloignés.

Il paraît amaigri, et est très peu loquace. Il vous regarde, incrédule : « un médecin pour guérir alors que tout va finir par se détruire ? Moi je n'ai jamais rien fait pour les autres. Je suis fichu ».

Ces derniers temps il avait très peu d'activité et il ne se faisait plus à manger. Vous le questionnez sur d'éventuels problèmes physiques : « mon cœur s'est liquéfié puis désintégré, et je suis toujours devant vous, je n'ai même pas le droit de mourir, vous imaginez ? »

Vous parvenez à joindre son fils au téléphone. Celui-ci vous rapporte 2 hospitalisations en psychiatrie, suite à un licenciement il y a 15 ans, et quelques temps avant le décès de son épouse.

Le licenciement faisait suite à ce que, trop méticuleux et scrupuleux dans son travail, le patient n'arrivait pas à achever les tâches qui lui étaient confiées, ce qui le mettait dans une grande angoisse.

Arrivé à la maison, il ne cessait de revoir mentalement tous les calculs qu'il avait effectués dans la journée. Vous vous procurez les compte-rendus de ces hospitalisations, qui évoquent 2 épisodes dépressifs majeurs.

**Note**

1 - Quel est votre diagnostic complet pour l'épisode actuel ?

2 - Quel est votre diagnostic si l'on considère à présent les épisodes antérieurs ?

3 - Quel trouble de la personnalité pré-existant proposez-vous ?

4 - Quelles mesures thérapeutiques mettez-vous en œuvre ?

5 - Après 1 mois et demi de traitement bien conduit à dose maximale, l'épisode se poursuit et son intensité met en danger la vie du patient. Quelle est alors votre attitude thérapeutique concernant le trouble de l'humeur, et après quelles démarches préalables ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :**

Module 3 A - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr D'AMATO - Cas clinique n° 2 -

**' de PLACE**

UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 3A - Vendredi 28/08/2009 - 14h00  
Pr D'AMATO Thierry

**Réservé au  
Secrétariat**

Cas Clinique n° 2

Vincent J., 24 ans, étudiant en sciences ayant récemment soutenu avec succès une thèse de biologie, inquiète ses parents depuis quelques jours.

Malgré son opposition, ils l'ont accompagné aux urgences.

Nerveux, irritable et dormant mal depuis 8 jours, il tient depuis la veille des propos étranges et sans grande logique : Il parle d'un « *réseau visant à répandre des OGM, depuis qu'il a découvert la clé des écosystèmes* ».

Aussitôt après, il enchaîne sur l'amour universel dont il est une émanation avant de s'effondrer en larmes. Puis il se bouche les oreilles, l'air effrayé, tout en regardant fixement un point sur le mur. Dans le box de consultation, il semble perdu, lointain, et dit : « *Tout est étrange ici* » avant d'exprimer le besoin pressant de quitter les lieux.

Son père met cet état sur le compte des « *jointts* » qu'il a retrouvé dans sa chambre.

Sa mère a peur qu'il ne finisse comme l'oncle qui prend du lithium depuis vingt ans, ou, pire encore, comme la grand-mère morte suicidée par noyade.

Il n'existe aucun antécédent psychiatrique personnel ; L'examen clinique est sans particularité.

**Question n° 1**

Quel diagnostic évoquez-vous à propos de l'épisode actuel ? Justifiez votre réponse par une analyse de la sémiologie.

**Question n° 2**

Quelles sont les mesures thérapeutiques immédiates ?

**Question n° 3**

A l'issue de cette phase d'urgence, quel traitement spécifique préconisez-vous ?

**Question n° 4**

Discutez l'évolution possible à long terme et les principes thérapeutiques ultérieurs

**Note**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** Module 14 - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr MICHALLET- HEMATOLOGIE

**N° de PLACE**

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 14 - HEMATOLOGIE - LUNDI 31/08 /2009  
Pr MICHALLET Mauricette**

**Réservé au  
Secrétariat**

Il s'agit d'un patient âgé de 55 ans, qui présente dans ses antécédents un infarctus du myocarde « stenté » il y a 2 ans. Il vous est adressé en consultation car il présente une hyperlymphocytose à 8 G/l depuis 2 mois sans contexte infectieux ou inflammatoire. A l'examen clinique, il présente une splénomégalie avec débord de 4 cm et des adénopathies supra-centimétriques axillaires et cervicales. La numération formule sanguine montre par ailleurs une hémoglobine à 10,5 g/dl et des plaquettes à 200 G/l

**Questions :**

**Question 1 :** Quels paramètres complémentaires peuvent vous être utiles au niveau de la numération formule sanguine ? Pourquoi ?

**Question 2 :** Quels examens complémentaires demandez-vous pour établir votre diagnostic ?

**Question 3 :** Quel bilan complémentaire faites-vous ?

**Question 4 :** Quel est le stade de la maladie ?

**Question 5 :** Quels sont les mécanismes possibles du syndrome anémique ? Donnez des détails pour chaque hypothèse

**Question 6 :** Quel type de prise en charge préconisez-vous ? Surveillance seule ? ou un traitement ?

Proposez-vous un traitement et lequel ou lesquels ?

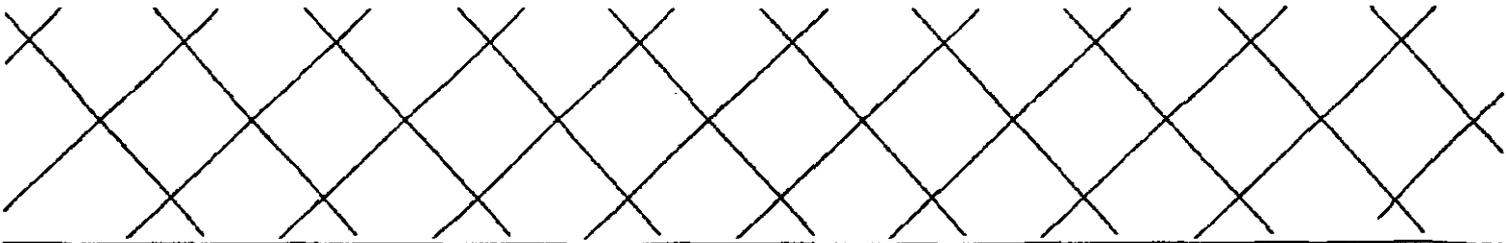
A - Chimiothérapie comprenant de la Fludarabine ?

B - Anticorps monoclonal [AntiCD20 (Rituximab) ou Campath] ?

C - Chimiothérapie + Anticorps monoclonal [AntiCD20 (Rituximab) ou Campath] ?

**Question 7 :** Pour ce patient, quels vont être vos objectifs de traitement ? Disparition de la maladie résiduelle minimale (MRD) en immunophénotypage ?  
Positivité faible de la MRD ?

**Note**



---

**Question 8 :** Si vous proposez un traitement associant un traitement à base de fludarabine et d'un anticorps monoclonal (Rituximab par exemple) allez-vous réaliser?

A - Une prophylaxie anti pneumocystis C. ?

B - Une prophylaxie anti herpes virus ?

C - Une prophylaxie anti CMV ?

D - Un suivi de virémie CMV ?

E - Un dépistage d'AHAI biologique ?

**Question 9 :** Quelle est votre CAT devant une fièvre sans critères de gravité chez ce patient non neutropénique en cours de traitement comprenant du rituximab?

A - Antibiothérapie systématique par B-lactamines et fluoroquinolones ?

B - Arrêt systématique du traitement anti- leucémique jusqu'à la fin du traitement étiologique de la température ?

C - Introduction systématique d'un traitement anti CMV jusqu'au résultat de la PCR CMV ?

D - Poursuite de l'anticorps sous ttt anti CMV ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

**Epreuve de :** Module 14 - 2008-2009 - SESSION 2 - DCEM 2  
Pr BORSON-CHAZOT F.. ENDOCRINOLOGIE

**N° de PLACE**

**UFR LYON GRANGE BLANCHE - DCEM 2 - 2008-2009 - SESSION 2  
MODULE 14 - ENDOCRINOLOGIE - LUNDI 31/08 /2009  
Pr BORSON-CHAZOT Françoise**

**Réservé au  
Secrétariat**

Me L, âgée de 57 ans, consulte pour des céphalées, une IRM hypophysaire est demandée et retrouve un macroadénome hypophysaire à développement intra et supra-sellaire de 16 mm de hauteur.

La patiente n'a pas d'autre antécédent qu'une HTA. Elle est mère de 2 enfants et n'a plus de règles depuis 10 ans. L'IMC est à 25. A l'examen vous remarquez une discrète dysmorphie faciale avec un épaississement des traits. A l'interrogatoire, elle précise avoir pris une pointure et ne plus pouvoir enlever sa bague. Les examens biologiques complémentaires retrouvent : IGF1 = 720 µg/L (N pour l'âge : 111-210). Vous soupçonnez une acromégalie

**QUESTIONS :**

1 - Comment complétez vous les explorations diagnostiques ?

2 - Le diagnostic est confirmé.

En l'absence de traitement efficace, quels sont les risques ?

3 - Quels examens réalisez vous dans le cadre du bilan initial des complications :

4 - La glycémie à jeun est à 1,29 g/l contrôlée à 2 g/l en post-prandial. Deux ans plus tôt, elle était à 1,05 g/l.

Qu'en concluez-vous ? Comment expliquer cette évolution alors que le poids de la patiente n'a pas varié ?

5 - La patiente vous demande si toutes les prises de sang que vous avez réalisées ont permis de confirmer sa ménopause qu'elle vit mal psychologiquement. Le bilan retrouve une concentration plasmatique de FSH très basse à 2 UI/l et un taux d'estradiol indétectable.

Qu'en concluez-vous ?

6 - A la palpation cervicale, vous trouvez un goitre nodulaire. La TSH est normale à 1,5 mUI/l (N = 0.5-5 mUI/l).

Comment complétez-vous les examens ?

**Note**