



Sujets d'examens de médecine

DCEM 4 CSCT - 2012-2013

Annales de l'Université Lyon 1

Faculté de médecine Lyon Est

Année universitaire
2012-2013

Université Lyon 1
Faculté de médecine
Lyon est

DCEM 4 CSCT

Session 1

Dossier clinique n°1
(Pr Jean-Pierre FAUVEL)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2012-2013
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Vous recevez aux urgences un homme de 72 ans pour des troubles de la conscience (score de Glasgow E4,M5,V4) et des vomissements existant depuis plusieurs jours. Cet ancien fumeur a été opéré il y a 5 ans d'un cancer pulmonaire. Il a une hypertension artérielle habituellement équilibrée à 140/70 mmHg par de l'hydrochlorothiazide (Esidrex[®] 25 mg : 1 cp/j)

Ce jour, sa Pression Artérielle est à 140/70 mmHg. Il n'a pas d'œdème des membres inférieurs. L'examen neurologique ne révèle ni déficit moteur, ni signe de localisation. Il pèse 80 kg pour 180 cm, et présente des douleurs vertébrales D5 insomniantes depuis 2 mois pour lesquelles il prend du Doliprane 500 Codéiné[®] (4 cp/j).

Le bilan sanguin veineux donne les résultats suivants : $\text{Na}^+ = 120 \text{ mmol/L}$; $\text{K}^+ = 3,2 \text{ mmol/L}$; $\text{Ca}^{++} = 3,2 \text{ mmol/L}$; phosphore = 0,8 mmol/L ; $\text{Cl}^- = 90 \text{ mmol/L}$; glycémie = 5 mmol/L ; créatinine = 85 $\mu\text{mol/L}$; protides = 64 g/L ; albuminémie = 38 g/L, hémocrite = 42 % ; bicarbonates = 23 mmol/L.

Sur un échantillon d'urines, les résultats des examens sont les suivants : $\text{Na}^+ = 100 \text{ mmol/L}$; $\text{K}^+ = 40 \text{ mmol/L}$; urée = 380 mmol/L. La bandelette retrouve : protéines = traces, sang = négatif, nitrites = négatifs, leucocytes = négatifs.

QUESTIONS

Question no 1 : A quoi correspondent les éléments du score de Glasgow (E4,M5,V4)

Question no 2 : Quel est l'état d'hydratation du patient ? Justifiez votre réponse.

Question no 3 : Décrivez les troubles électrolytiques du patient.

Question no 4 : Les vomissements sont-ils responsables des troubles de l'hydratation ? Justifiez votre réponse.

Question no 5 : Quel(s) est (sont) le(s) mécanisme(s) qui explique(nt) les faits observés, probablement responsable(s) des troubles hydroélectrolytiques ?

Question no 6 : Quelle(s) est (sont) l'(es) étiologie(s) probable(s) des troubles hydroélectrolytiques du patient ?

Question no 7 : Quelle conduite à tenir (traitement avec surveillance pour 24 heures) proposez-vous pour corriger l'hyponatrémie ?

Dossier clinique n°2
(Pr Etienne JAVOUHEY – Dr Yves GILLET)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2012-2013
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Un nourrisson de 8 mois est amené aux urgences à 18h pour une fièvre évoluant depuis quelques heures. D'après les parents, il est grognon depuis le matin et mange moins bien. Il a présenté un vomissement à 16h, concomitant d'un premier pic fébrile mesuré à 39,2 °C, qui a été traité par du paracétamol à posologie appropriée. Il n'a pas d'antécédent personnel ou familial notable et est gardé en crèche. La croissance et le développement sont normaux.

Les vaccinations effectuées comprennent 2 doses de vaccin Hexavalent à 2 et 7 mois, une dose de vaccin Pentavalent et une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13 valences à 3 mois ½. La première dose de vaccin ROR est prévue le mois suivant.

A l'examen, l'enfant est toujours fébrile à 38,8 °C. La fréquence cardiaque au repos est à 190 /min, la fréquence respiratoire à 35/min ; la saturation percutanée en oxygène (SpO₂) est mesurée à 94% et la pression artérielle est mesurée à 110/75 mmHg. Il est très grognon mais ne pleure pas et semble douloureux lors des mobilisations. L'auscultation cardiaque ne retrouve ni souffle ni galop ; l'auscultation pulmonaire est normale. La palpation abdominale ne révèle pas d'anomalie. La nuque est souple et il existe une certaine hypotonie axiale. L'enfant s'endort au cours de l'examen mais geint dans son sommeil. L'examen ORL retrouve une pharyngite banale et des tympanes congestifs des deux côtés, sans épanchement visible. Il n'y a pas d'éruption cutanée.

Question 1 : Décrivez votre prise en charge initiale (examens complémentaires exclus). Justifiez votre réponse.

Question 2 : Quelles mesures de surveillance mettez-vous en place ?

Question 3 : Vingt minutes après son arrivée, l'enfant présente un épisode de convulsion tonico-clonique débutant au niveau de l'hémicorps gauche et secondairement généralisé. La crise dure environ 3 minutes et cède spontanément. Quels sont les 3 critères vous permettant d'éliminer une crise convulsive fébrile simple ?

Question 4 : Compte tenu des éléments cliniques fournis, quel est le diagnostic à évoquer en priorité devant ce tableau ? Justifiez votre réponse

Question 5 : Quel est le germe le plus probablement responsable du tableau clinique? Justifiez votre réponse

Question 6 : A l'issue de la crise convulsive, l'enfant présente des troubles de conscience importants (Il réagit seulement aux stimulations douloureuses importantes), sans déficit focal. La FC est à 90/min, la FR est à 20/min, la TA à 145/90 mmHg et la SpO₂ à 91%. Comment interprétez-vous cette évolution ? Décrivez votre prise en charge à ce stade.

Question 7 : Quel traitement étiologique proposez-vous ?

Question 8 : Après quelques heures de prise en charge, la situation de l'enfant est stable. Les parents vous interrogent sur le pronostic immédiat et à long terme. Donnez les grandes lignes de votre réponse.

Epreuve de LCA
(Pr Jean-Pierre FAUVEL – Dr Pauline OCCELLI)
CSCT-URGENCE
1^{ère} session 2012-2013
DCEM 4 – UFR Lyon-Est

Epreuve de LCA. Comparaison du Fébuxostat avec l'Allopurinol chez les patients avec une hyperuricémie et une goutte.

Rédigez le résumé en 250 mots.

Question 1. Quelle est l'hypothèse principale de cette étude ?

Question 2. Que pensez-vous du critère de jugement principal utilisé pour répondre à cette hypothèse ? Si vous faisiez une étude similaire, quel critère de jugement proposeriez-vous ?

Question 3. Isolez les critères d'inclusion utilisés dans l'essai.

Question 4. Quelle est votre interprétation des résultats présentés dans le tableau 2 pour le critère principal d'évaluation ?

Question 5. Le tableau 3 montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la fréquence de survenue d'effets indésirables graves. Interprétez ce résultat.

Question 6. Existe-t-il un risque de biais concernant la mesure du critère de jugement ? Justifiez.

Question 7. Les perdus de vue ont-ils été inclus dans l'analyse statistique d'efficacité sur le critère principal ? Comment ont-ils été pris en compte ?

Question 8. Quels éléments limitent l'extrapolabilité à la population cible en France des résultats de cette étude ? Argumentez

Question 9. Quelles conclusions pour votre pratique clinique pouvez-vous tirer de cette étude quant à l'utilisation du fébuxostat par rapport à l'allopurinol ?

L'HYPERURICÉMIE, DÉFINIE COMME UNE concentration sérique d'acide urique excédant les limites de solubilité (environ 6,8 mg/dl (400 μ mol/l)), est une anomalie biochimique courante qui reflète la sursaturation des liquides extracellulaires en urates et prédispose les personnes atteintes, à la goutte. Les manifestations cliniques de la goutte (arthrite goutteuse aiguë, arthropathie goutteuse, goutte chronique tophacée, lithiase urinaire urique et néphropathie goutteuse) résultent du dépôt d'urate monosodique ou de cristaux d'acide urique à partir des liquides corporels sursaturés.¹ La solubilité de l'urate monosodique dans les liquides extracellulaires est influencée par divers facteurs, dont le pH, la température, les concentrations en ion sodium et en protéines ;²⁻⁹ dans certaines circonstances, la solubilité de l'urate peut être dépassée dès une concentration de 6,0 mg/dl (360 μ mol/l) voire moins.³ Aussi, un objectif majeur dans le traitement de la goutte est la réduction sur le long terme de l'uricémie jusqu'à des taux nettement en dessous du seuil de saturation ; une telle réduction, si elle est maintenue au cours du temps, prévient ou fera régresser la formation et le dépôt de cristaux d'urate.¹⁰⁻¹²

Les stratégies pharmacologiques les plus fréquemment utilisées pour réduire l'uricémie comprennent la réduction de la production d'urate par un inhibiteur de la xanthine oxydase et l'augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique par un agent uricosurique. Les hypo-uricémiantes sont toutefois limités en nombre, en disponibilité et en efficacité.¹³ L'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, est le plus communément prescrit de ces médicaments. La dose moyenne est de 300 mg/j, quoique les doses recommandées aillent de 100 à 800 mg/j,¹⁴⁻¹⁷ en fonction de l'uricémie¹⁵⁻¹⁷ et de la clairance de la créatinine. Les effets indésirables de l'allopurinol, bien que peu fréquents, peuvent être sévères ou mettre en jeu le pronostic vital ; ils surviennent le plus souvent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.¹⁴⁻¹⁷

Le fébuxostat, un nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase non analogue des purines, administré par voie orale, est actuellement étudié à des doses quotidiennes de 80 et 120 mg pour la prise en charge de l'hyperuricémie chez des patients ayant une goutte. Le fébuxostat est un puissant inhibiteur de la xanthine oxydase qui présente un minimum d'effets sur les autres

enzymes impliquées dans le métabolisme des purines et pyrimidines,¹⁸⁻²² et qui est métabolisé principalement par formation de glucuronides et oxydation dans le foie.^{23,24} Dans une étude auprès de patients présentant une insuffisance rénale, l'effet hypo-uricémiant du fébuxostat était inchangé.²⁵

MÉTHODES

PATIENTS

L'essai FACT (Febuxostat *versus* Allopurinol Controlled Trial,) un essai de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, a comparé l'efficacité et les effets indésirables du fébuxostat (pris par voie orale une fois par jour) avec l'efficacité et les effets indésirables de l'allopurinol chez des patients adultes ayant une goutte et une uricémie d'au moins 8,0 mg/dl (480 μ mol/l). Les patients réunissaient les critères préliminaires de l'*American College of Rheumatology* pour l'arthrite goutteuse aiguë.²⁶ Les critères d'inéligibilité comprenaient un taux de créatinine sérique supérieur à 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) ou une clairance de la créatinine estimée inférieure à 50 ml/mn pour 1,73 m² de surface corporelle (car l'allopurinol a été inclus dans l'étude),^{14,16} grossesse ou allaitement ; utilisation de médicaments hypo-uricémiantes, d'azathioprine, de 6-mercaptopurine, de diurétiques thiazidiques ou de médicaments contenant de l'aspirine (plus de 325 mg/j) ou autres salicylés ; un indice de masse corporelle (poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille exprimée en m) supérieur à 50 ; des antécédents de xanthinurie, de maladie active du foie ou de dysfonctionnement hépatique ; l'utilisation de prednisone supérieure à 10 mg/j ; changement de traitement hormonal ou de contraception orale dans les trois mois qui précèdent ; et des antécédents d'alcoolisme ou prise d'alcool supérieure à 14 fois par semaine.

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE

Nous avons réalisé l'étude dans 112 centres aux États-Unis et au Canada. L'agrément a été obtenu auprès des comités de révision institutionnels ou de comités d'éthique indépendants. Tous les sujets ont donné leur accord écrit et leur autorisation conformément à la *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996*. Les patients recevant déjà un traitement hypo-uricémiant ont été sou-

mis à une période de *wash-out* de deux semaines avant la randomisation. Un programme de randomisation central informatisé par blocs de trois a été utilisé pour assigner chaque patient à l'un des trois groupes : fébuxostat (Laboratoires Abbott) à 80 mg/j, fébuxostat à 120 mg/j, ou allopurinol (Catalytica Pharmaceuticals) à 300 mg/j.

Le début du traitement par hypo-uricémiant est associé à une augmentation de l'incidence des crises de goutte ;^{10,27,28} en conséquence, un traitement préventif (250 mg de naproxène 2x/j ou 0,6 mg de colchicine/j) a été administré à tous les patients durant la période de *wash-out* et durant les huit premières semaines de traitement en double aveugle. Les crises de goutte ultérieures ont été traitées à la discrétion des investigateurs. A la semaine deux et à la semaine quatre, et tous les mois par la suite, chaque patient a été soumis à un examen physique, les signes vitaux ont été enregistrés, le taux d'uricémie a été mesuré, la fonction rénale a été vérifiée, l'observance des médicaments étudiés a été vérifiée, des tests en laboratoires ont été effectués et l'utilisation concomitante de médicaments, les crises de goutte et effets indésirables ont été enregistrés.

Un effet indésirable résultant du traitement a été défini comme un effet indésirable survenant pendant la période entre la première dose et 30 jours après la dernière dose du médicament étudié. Un effet indésirable grave a été défini comme étant un effet engageant le pronostic vital ou entraînant le décès, l'hospitalisation ou le prolongement de l'hospitalisation, une invalidité ou incapacité persistante, ou bien une anomalie congénitale ou de naissance. Un effet indésirable lié au traitement a été considéré par l'investigateur comme étant éventuellement, probablement ou certainement lié au médicament étudié. Chez les sujets présentant des tophus, la taille d'un tophus sélectionné a été mesurée périodiquement par la méthode suivante : deux axes à travers le tophus à angle droit l'un par rapport à l'autre ont été identifiés, on a utilisé un crayon pour marquer sur la peau le premier axe de chaque côté du tophus jusqu'à ce que le nodule empêche le mouvement du crayon, la distance entre les deux marques de crayon sur le dessus du nodule a été mesurée au millimètre près, et la procédure a été répétée le long du deuxième axe. La taille du tophus a ensuite été calculée en multipliant les deux mesures.²⁹

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Le critère principal d'efficacité était une uricémie inférieure à 6,0 mg/dl à chacune des trois dernières mesures mensuelles. Il était préétabli que les patients quittant l'étude avant d'avoir au moins trois visites cliniques étaient considérés comme n'ayant pas atteint le critère principal de jugement d'efficacité. Les critères secondaires de jugement d'efficacité incluaient la proportion de patients ayant des uricémies inférieures à 6,0 mg/dl à chaque visite et le pourcentage de réduction de l'uricémie à chaque visite par rapport à l'état initial. Les critères cliniques d'évaluation étaient le pourcentage de réduction de la taille des tophus par rapport à l'état initial, la modification du nombre de tophus à chaque visite et la proportion de patients nécessitant un traitement pour une crise de goutte de la semaine 9 à la semaine 52.

ANALYSE STATISTIQUE

Pour le critère principal de jugement d'efficacité, les comparaisons ont été effectuées séquentiellement par une procédure de test fermé en deux étapes : d'abord, chaque groupe fébuxostat a été comparé avec le groupe allopurinol pour montrer la non-infériorité en utilisant des intervalles de confiance binomiaux pour déterminer la différence entre les groupes ; ensuite, chaque groupe fébuxostat indiqué comme étant non-inférieur au groupe allopurinol a été testé quant à sa supériorité par rapport au groupe allopurinol par un test exact de Fisher. La non-infériorité par rapport à l'allopurinol était déclarée si la limite inférieure de confiance de l'intervalle de confiance à 97,5 % était supérieure à 10 %. Le risque alpha 0,05 a été maintenu au cours de chaque étape en utilisant des intervalles de confiance binomiaux à 97,5 % pour les tests de non-infériorité et la méthode de Hochberg pour les tests de supériorité.³⁰ Des comparaisons par paires avec utilisation du test exact de Fisher ont également été faites entre les proportions de patients dans chaque groupe qui ont atteint le critère principal de jugement d'efficacité au sein de chacun des trois groupes défini selon le taux d'uricémie à l'état initial (inférieur à 9,0 mg/dl [540 μ mol/l], au moins 9,0 mais inférieur à 10,0 mg/dl (600 μ mol/l), et 10,0 mg/dl ou plus). Des comparaisons par paires entre les groupes concernant les critères secondaires de jugement d'efficacité ont été effectuées avec utilisation du test exact de

Fisher pour connaître la proportion de patients présentant une uricémie inférieure à 6,0 mg/dl ainsi que la proportion de patients nécessitant un traitement pour une crise de goutte entre la semaine 9 et la semaine 52 ; l'analyse de variance a été utilisée pour comparer le pourcentage de réduction de l'uricémie par rapport à l'état initial ; et le test de rang de Wilcoxon a été utilisé pour comparer le pourcentage de réduction de la taille des tophus et du nombre de tophus par rapport à l'état initial. Toutes les valeurs *p* rapportées sont bilatérales.

Des analyses *post hoc* ont également été réalisées. Des comparaisons par paires entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test exact de Fisher pour connaître la proportion de patients présentant une uricémie inférieure à 5,0 mg/dl (300 μ mol/l) et inférieure à 4,0 mg/dl (240 μ mol/l). Le test exact de Fisher et le test de rang de Wilcoxon, respectivement, ont été utilisés pour comparer la proportion de sujets nécessitant un traitement pour des crises de goutte de la semaine 49 à la semaine 52 ainsi que pour connaître le pourcentage de réduction de la taille des tophus par rapport à l'état initial à la semaine 52 parmi les patients présentant une uricémie moyenne post-inclusion inférieure à 6,0 mg/dl et ceux présentant un taux moyen de 6,0 mg ou plus /dl. Aucun ajustement n'a été apporté au risque alpha 0,05 en ce qui concerne les critères de jugement d'efficacité secondaires ou les analyses *post hoc*.

Aucune analyse intermédiaire n'a été réalisée. Un échantillon de 750 patients (250 par groupe) a été ciblé pour fournir une puissance de 80 % afin de répondre aux critères de non-infériorité et une puissance de 90 % pour détecter une différence de 15 % entre au moins un groupe fébuxostat et le groupe allopurinol pour le critère d'évaluation principal, en supposant un taux de réponse de 60 % pour l'allopurinol^{11,12,31-33} et au moins de 64 % pour le fébuxostat.

L'étude a été mise au point par les investigateurs académiques et le sponsor (TAP Pharmaceutical Products). Les représentants de TAP ont recueilli les données et les statisticiens chez TAP ont procédé à toutes les analyses statistiques. Tous les auteurs avaient accès aux données et se sont portés garants de l'exactitude et du caractère complet des données et de l'analyse des données. Le manuscrit a été rédigé dans son intégralité par les auteurs.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Sur 1283 sujets recrutés, 762 se sont vus attribuer un traitement de façon aléatoire (Fig. 1). Sur les 762 qui ont été randomisés 760 ont reçu au moins une dose du médicament étudié entre juillet 2002 et février 2004 : 256 ont reçu 80 mg de fébuxostat, 251 ont reçu 120 mg de fébuxostat et 253 ont reçu 300 mg d'allopurinol/j. L'âge moyen, le *sex-ratio*, la répartition ethnique, l'uricémie moyenne à l'inclusion et les antécédents ou la présence de tophus étaient similaires dans les trois groupes (Tableau 1). La majorité des patients étaient des Caucasiens âgés d'au moins 50 ans qui signalaient avoir été des buveurs d'alcool. Les sujets avaient eu une goutte pendant en moyenne 12 ans, 24 % avaient des tophus ou des antécédents de tophus 16 % avaient des antécédents de lithiase urinaire et 44 % avaient pris auparavant de l'allopurinol. 44 % avaient une hypertension, 34 % avaient une hyperlipidémie, 10% avaient une maladie cardiovasculaire athérosclérotique et 62 % étaient obèses, c'est-à-dire avec un indice de masse corporelle de 30 ou plus. L'uricémie moyenne à l'inclusion était comprise entre 9,80 et 9,90 mg/dl (583 à 589 μ mol par litre), avec 41 % de tous les patients qui présentaient une uricémie à l'inclusion d'au moins 10,0 mg/dl (595 μ mol/l). 35 % des patients présentaient une fonction rénale légèrement à modérément altérée (Tableau 1). L'observance (déterminée par comptage des médicaments) était similaire dans tous les groupes (95,0 % à 95,5 %).

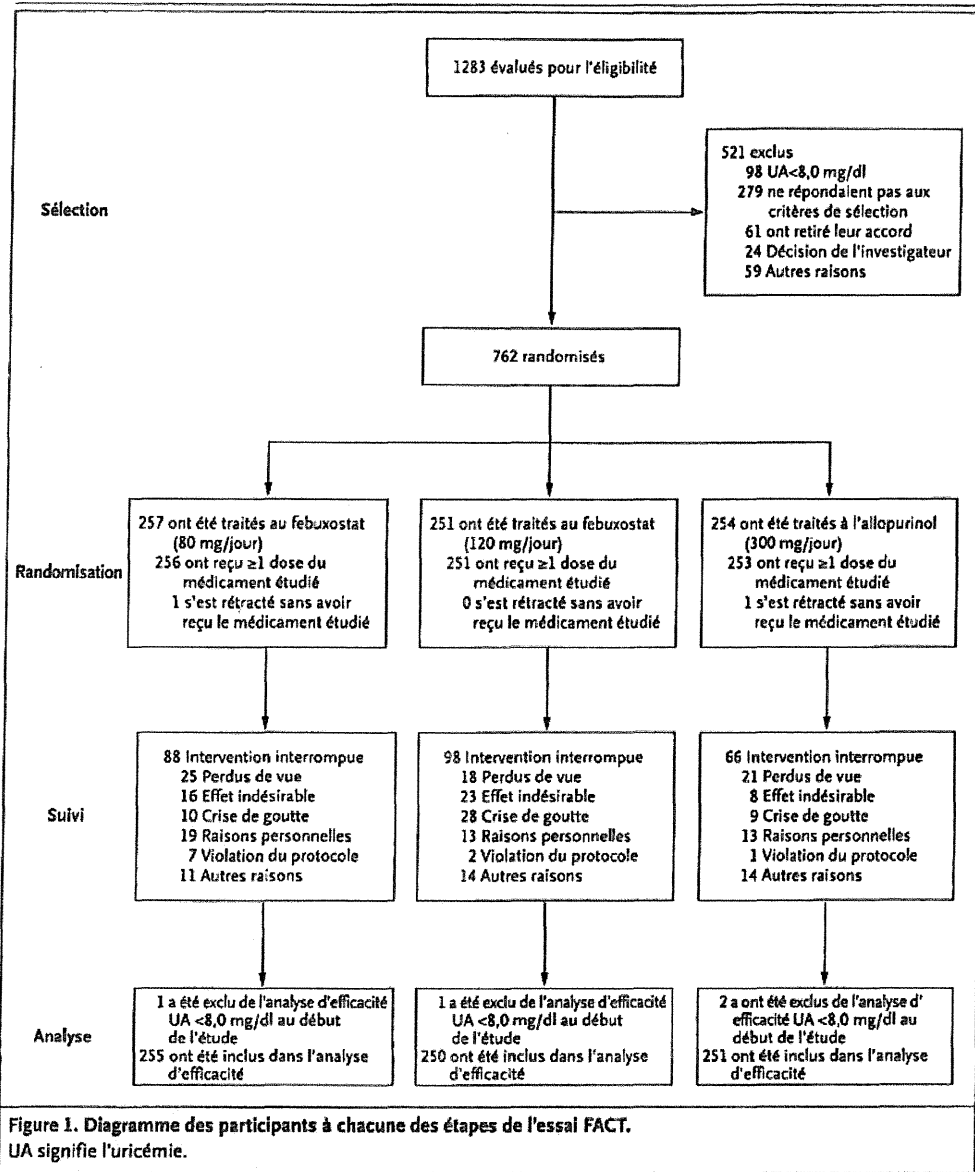
EFFICACITÉ

Critère principal d'évaluation

Le critère principal d'efficacité – une uricémie inférieure à 6,0 mg/dl lors des trois dernières mesures – a été atteint par 53 % des patients prenant 80 mg de fébuxostat, 62 % de ceux prenant 120 mg de fébuxostat et 21 % de ceux prenant de l'allopurinol (*p* < 0,001 pour chaque groupe fébuxostat *versus* le groupe allopurinol) (Tableau 2). Quelle que soit l'uricémie initiale testée, le critère principal d'évaluation a été atteint par une plus grande proportion de patients traités par fébuxostat *versus* les patients traités par l'allopurinol (*p* < 0,001) (Tableau 2).

Critères d'évaluation secondaires

A la semaine 2 de l'étude (première visite après la randomisation), la proportion de patients pré-



sentant une uricémie inférieure à 6,0 mg/dl était significativement supérieure dans les groupes recevant le fébuxostat à celle du groupe recevant l'allopurinol ($p < 0,001$) (Tableau 2). Ces différences se sont maintenues lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 52 ($p < 0,001$). La moyenne des pourcentages de réduction entre l'uricémie à l'inclusion lors de la dernière visite s'est également avérée être supérieure dans les deux groupes fébuxostat *versus* le groupe allopurinol (Tableau 2). En outre, les analyses *post hoc* ont montré qu'à la

semaine 52, la proportion de patients présentant une uricémie finale inférieure à 5,0 voire inférieure à 4,0 mg/dl était largement supérieure dans les deux groupes fébuxostat par rapport au groupe allopurinol ($p < 0,001$) (Tableau 2).

Crises de goutte

De la semaine 9 à la semaine 52, une proportion similaire de patients dans chaque groupe a eu besoin d'un traitement pour au moins une crise de goutte : 64 % de ceux recevant 80 mg de fé-

Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion des sujets.*

Variable	Fébuxostat, 80 mg/jour (n = 256)	Fébuxostat, 120 mg/jour (n = 251)	Allopurinol, 300 mg/jour (n = 253)	Tous les sujets (n = 760)	Valeur p†
Age — année‡	51,8±11,7	52,0±12,1	51,6±12,6	51,8±12,1	0,95
Sexe masculin — nb de patients (%)	243 (95)	243 (97)	243 (96)	729 (96)	0,56
Origine ethnique — nb de patients (%)§					0,58
Blancs	193 (75)	199 (79)	195 (77)	587 (77)	
Afro-américains	24 (9)	20 (8)	18 (7)	62 (8)	
Hispaniques	22 (9)	17 (7)	19 (8)	58 (8)	
Asiatiques	10 (4)	9 (4)	6 (2)	25 (3)	
Autres	7 (3)	6 (2)	15 (6)	28 (4)	
Uricémie à l'inclusion — mg/dl¶	9,80 ± 1,24	9,84 ± 1,26	9,90 ± 1,23	9,84 ± 1,25	0,65
Nb d'années avec une goutte	11,5 ± 9,4	12,6 ± 9,9	11,6 ± 9,3	11,9 ± 9,6	0,38
Antécédents ou présence de tophus — nb de patients (%)	59 (23)	65 (26)	62 (25)	186 (24)	0,76
Traitement hypo-uricémiant antérieur — nb de patients (%)	112 (44)	106 (42)	113 (45)	331 (44)	0,86
Comorbidités — nb de patients (%)					
Indice de masse corporelle	32,7 ± 6,1	32,3 ± 5,7	32,6 ± 6,1	32,5 ± 6,0	0,74
Insuffisance rénale**	90 (35)	98 (39)	81 (32)	269 (35)	0,90
Maladie cardiovasculaire	23 (9)	28 (11)	23 (9)	74 (10)	0,65
Diabète	17 (7)	17 (7)	19 (8)	53 (7)	0,92
Hypercholestérolémie	19 (7)	25 (10)	27 (11)	71 (9)	0,42
Hyperlipidémie	90 (35)	79 (31)	86 (34)	255 (34)	0,67
Hypertension	106 (41)	113 (45)	112 (44)	331 (44)	0,69
Obésité††	166 (65)	152 (61)	154 (61)	472 (62)	0,13
Lithiase urinaire	49 (19)	34 (14)	40 (16)	123 (16)	0,23
Utilisation d'aspirine à faible dose‡‡	41 (16)	51 (20)	36 (14)	128 (17)	0,17
Syndrome métabolique§§	19 (7)	25 (10)	19 (8)	63 (8)	0,50
Consommation de tabac	43 (17)	43 (17)	45 (18)	131 (17)	0,96
Consommation d'alcool	171 (67)	158 (63)	173 (68)	502 (66)	0,42

* Les valeurs plus-moins sont des valeurs \pm DS.

† Les valeurs p ont été calculées par le test χ^2 pour les variables nominales et par analyse de variance pour les variables continues.

‡ Les valeurs sont basées sur l'âge à l'inclusion.

§ L'origine ethnique a été renseignée librement.

¶ Pour convertir les valeurs de l'uricémie en micromoles par litre, multiplier par 59,48.

|| L'indice de masse corporelle est le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètre au carré.

** Le critère pour l'insuffisance rénale était une clairance de créatinine calculée inférieure à 80 ml par minute pour 1,73 m² de superficie corporelle, telle qu'estimée par l'équation de Cockcroft-Gault.³⁴

†† L'obésité est définie comme étant un indice de masse corporelle de 30 ou plus.

‡‡ Un utilisateur d'aspirine à faible dose a été défini comme un patient prenant une dose totale de 325 mg par jour ou moins à l'inclusion dans l'étude.

§§ Les critères pour le syndrome métabolique étaient un taux de triglycéride sanguins d'au moins 150 mg par décilitre (1,7 mmol par litre), une pression artérielle d'au moins 130/85 mm Hg. et une glycémie à jeun d'au moins 110 mg par décilitre (6,1 mmol par litre).

buxostat, 70 % de ceux recevant 120 mg de fébuxostat et 64 % de ceux recevant l'allopurinol. Pendant la période de traitement préventif de huit semaines, une proportion significativement plus grande de patients recevant 120 mg de fébuxostat ont eu besoin d'un traitement pour une crise de goutte que ceux recevant 80 mg de fébuxostat ou

ceux recevant l'allopurinol ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons) (Tableau 2). L'arrêt du traitement préventif s'est d'abord accompagné d'une nette augmentation de l'incidence des crises de goutte dans tous les groupes (Fig. 2). L'incidence des crises a diminué progressivement par la suite. De la semaine 49 à la semaine 52, l'intervalle avant la

Tableau 2. Critères principal et secondaires d'évaluation.*

Critère d'évaluation	Fébuxostat, 80 mg/jour	Fébuxostat, 120 mg/jour	Allopurinol, 300 mg/jour
Critère principal d'évaluation			
Uricémie <6,0 mg/dl lors des 3 dernières visites mensuelles†			
Nb./nb total (%)	136/255 (53)	154/250 (62)	53/251 (21)
Différence de proportions, fébuxostat 80 mg vs. allopurinol — % (97,5% IC)‡	32 (23,1–41,3)		
Valeur p§			<0,001
Différence de proportions, fébuxostat 120 mg vs. allopurinol — % (97,5% IC)‡	41 (31,5–49,5)		
Valeur p§			<0,001
Critères d'évaluation secondaires			
Uricémie <6,0 mg/dl lors de la visite finale			
Nb./nb total (%)	185/249 (74)	193/242 (80)	88/242 (36)
Valeur p	<0,001¶	<0,001¶	
Pourcentage de changement de l'uricémie entre l'inclusion et la visite finale			
Moyenne ±DS	–44,73±19,10	–51,52±19,91	–32,99±15,33
Valeur p	<0,001¶, <0,001	<0,001¶	
Uricémie <6,0 mg/dl lors des 3 dernières visites selon la concentration à l'inclusion			
Inclusion <9,0 mg/dl			
Nb./nb total (%)	43/75 (57)	50/69 (72)	25/63 (40)
Valeur p	0,04¶	0,001¶	
Inclusion 9,0 à <10,0 mg/dl			
Nb./nb total (%)	44/75 (59)	60/81 (74)	19/80 (24)
Valeur p	<0,001¶	<0,001¶	
Inclusion ≥10,0 mg/dl			
Nb./nb total (%)	49/105 (47)	44/100 (44)	9/108 (8)
Valeur p	<0,001¶	<0,001¶	
Uricémie <6,0 mg/dl			
Semaine 2			
Nb./nb total (%)	196/245 (80)	211/241 (88)	98/235 (42)
Valeur p	<0,001¶, 0,03	<0,001¶	
Semaine 52			
Nb./nb total (%)	129/159 (81)	119/145 (82)	70/178 (39)
Valeur p	<0,001¶	<0,001¶	

dernière visite, l'incidence était de 8 % parmi les sujets recevant 80 mg de fébuxostat, 6 % parmi ceux recevant 120 mg de fébuxostat et 11 % parmi ceux recevant l'allopurinol.

Tophus

Le pourcentage de réduction de la taille des tophus a été déterminé chez 156 patients qui présentaient des tophus au moment de l'inclusion. A

la semaine 52, le pourcentage moyen de réduction en ce qui concerne la taille des tophus était de 83 % pour les sujets recevant 80 mg de fébuxostat, 66 % pour ceux recevant 120 mg de fébuxostat et 50 % pour ceux recevant l'allopurinol. Une légère modification du nombre de tophus sur la durée a été observée dans tous les groupes de traitement. Il n'y a pas eu de différence statistiquement importante entre les groupes en ce qui concerne le

Critère d'évaluation	Fébuxostat, 80 mg/jour	Fébuxostat, 120 mg/jour	Allopurinol, 300 mg/jour
Incidence de crises de goutte			
Jour 1–semaine 8 (prophylaxie)			
Nb./Nb. total (%)	55/255 (22)	90/250 (36)	52/251 (21)
Valeur p	<0,001	<0,001¶	
Semaines 9 à 52			
Nb./Nb. total (%)	147/228 (64)	150/215 (70)	150/234 (64)
Semaines 49 à 52			
Nb./Nb. total (%)	13/167 (8)	9/153 (6)	20/185 (11)
Changement du tophus par rapport à l'inclusion à la semaine 52			
Nb. de patients (variation médiane en % de la surface)	32 (-33)	26 (-66)	30 (-50)
Nb. de patients (variation médiane du nombre de tophus/patient)	33 (0)	28 (-1)	35 (0)
Analyse <i>Post hoc</i> de l'uricémie lors de la visite finale			
<5,0 mg/dl			
Nb./Nb. total (%)	118/249 (47)	160/242 (66)	31/242 (13)
Valeur p	<0,001,¶ <0,001	<0,001¶	
<4,0 mg/dl			
Nb./Nb. total (%)	50/249 (20)	100/242 (41)	4/242 (2)
Valeur p	<0,001,¶ <0,001	<0,001¶	

* Quatre sujets (un recevant 80 mg de fébuxostat, un recevant 120 mg de fébuxostat et deux recevant l'allopurinol) ont été exclus, comme pré-établi, de l'analyse d'efficacité car leur uricémie à l'inclusion au jour 2 était inférieure à 8,0 mg par décilitre.

† Pour convertir les valeurs d'urates sériques en micromoles par litre, multiplier par 59,48.

‡ L'intervalle de confiance à 97,5 pour cent (IC) est donné sur la base de l'approximation normale de la répartition binominale.

§ Les valeurs p ont été calculées par le test exact de Fisher. Un niveau alpha 0,05 a été maintenu à chaque étape en utilisant la méthode de Hochberg pour la supériorité³⁰ et un intervalle de confiance binominal à 97,5 pour cent pour la non-infériorité.

¶ La différence était statistiquement significative pour la comparaison avec l'allopurinol.

|| La différence était statistiquement significative pour la comparaison avec 120 mg de fébuxostat par jour.

pourcentage de réduction de la taille des tophus ou la réduction du nombre de tophus (Tableau 2).

Analyses *Post Hoc*

Une analyse *post hoc* des résultats de l'essai a été réalisée pour tester les différences de réduction de crises de goutte et de taille des tophus entre des patients présentant une uricémie post-inclusion moyenne inférieure à 6,0 mg/dl et ceux présentant un taux de 6,0 mg ou plus/dl. De la semaine 49 à la semaine 52, la proportion des patients nécessitant un traitement pour une crise de goutte a été plus faible parmi les patients qui avaient atteint une uricémie post-inclusion moyenne inférieure à 6,0 mg/dl que parmi ceux qui n'avaient pas atteint cette limite (6 % contre 14 %, $p = 0,005$). La réduction moyenne par rap-

port à l'état initial en ce qui concerne la taille des tophus à la semaine 52 était de 75 % parmi les sujets qui avaient atteint une uricémie post-inclusion moyenne inférieure à 6,0 mg/dl, par rapport à 50 % parmi les personnes qui n'avaient pas atteint cette limite ($p = 0,06$).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence des effets indésirables était similaire dans les trois groupes de traitement (Tableau 3). Les effets indésirables liés au traitement comprenaient des anomalies des tests hépatiques, des diarrhées, des maux de tête, des signes et symptômes articulaires ainsi que des signes et symptômes musculosquelettiques et du tissu conjonctif. La plupart des effets indésirables présentaient une gravité légère à modérée. L'incidence d'effets indé-

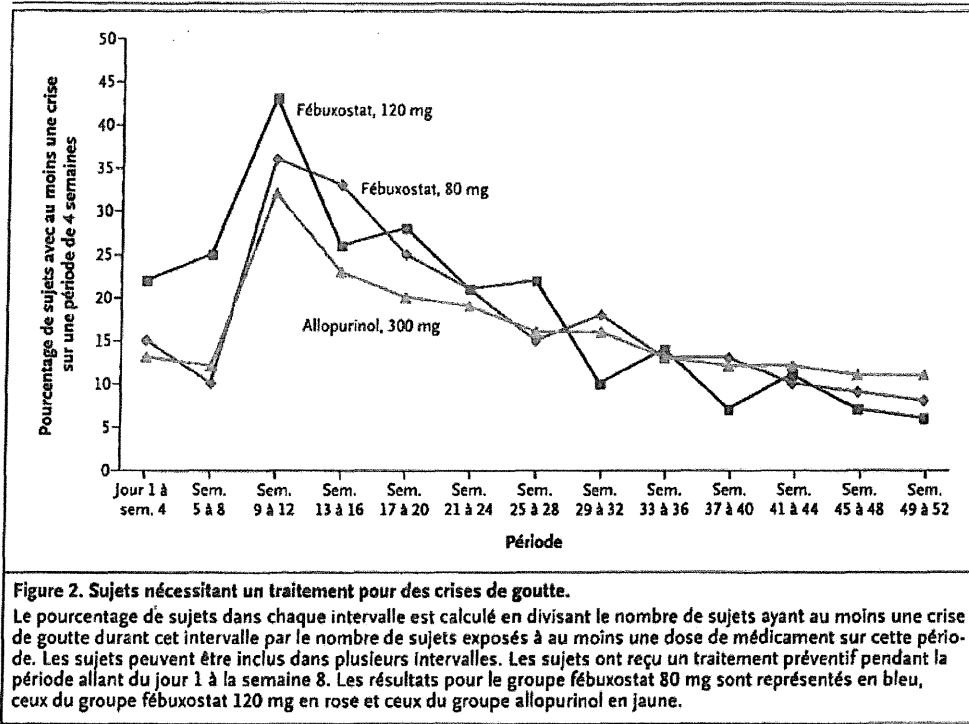


Figure 2. Sujets nécessitant un traitement pour des crises de goutte.
 Le pourcentage de sujets dans chaque intervalle est calculé en divisant le nombre de sujets ayant au moins une crise de goutte durant cet intervalle par le nombre de sujets exposés à au moins une dose de médicament sur cette période. Les sujets peuvent être inclus dans plusieurs intervalles. Les sujets ont reçu un traitement préventif pendant la période allant du jour 1 à la semaine 8. Les résultats pour le groupe fébuxostat 80 mg sont représentés en bleu, ceux du groupe fébuxostat 120 mg en rose et ceux du groupe allopurinol en jaune.

sirables graves était similaire dans tous les groupes ; des effets indésirables graves se sont produits chez 51 patients, dont 34 ont poursuivi l'étude pendant que l'effet se résolvait sans réapparaître. Quatre décès sont survenus parmi les 507 patients des deux groupes recevant le fébuxostat (0,8 %) et aucun parmi les 253 patients du groupe allopurinol ; tous les décès ont été considérés par les investigateurs comme étant sans relation avec les médicaments étudiés. La différence entre le nombre de décès dans les groupes fébuxostat et le groupe allopurinol n'était pas statistiquement significative ($p = 0,31$). Il y a eu deux décès dans le groupe recevant 80 mg de fébuxostat, un par insuffisance cardio-respiratoire chez un homme de 65 ans, et un par hémorragie rétropéritonéale attribuée à un traitement anticoagulant chez un homme de 77 ans. Deux décès sont survenus dans le groupe recevant 120 mg de fébuxostat : un par cancer colique métastasé chez un homme de 74 ans et un par arrêt cardiaque chez un homme de 68 ans.

Quatre-vingt-huit patients dans le groupe fébuxostat 80 mg, 98 dans le groupe fébuxostat 120 mg et 66 dans le groupe allopurinol ont arrêté l'étude ($p = 0,003$ pour la comparaison

entre le groupe fébuxostat 120 mg et le groupe allopurinol) (Fig. 1). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt ont été les pertes de vue, les effets indésirables et les crises de goutte. L'effet indésirable le plus fréquemment à l'origine d'une sortie d'étude a été une anomalie du bilan hépatique, qui a conduit à la sortie de l'essai de cinq patients recevant 80 mg de fébuxostat, sept recevant 120 mg de fébuxostat et un patient recevant l'allopurinol ($p = 0,04$ pour la comparaison entre les groupes fébuxostat 120 mg et allopurinol). Quatre patients recevant 80 mg de fébuxostat, quatre recevant 120 mg de fébuxostat et un patient recevant l'allopurinol ont arrêté l'étude en raison d'éruptions cutanées. La plupart de ces éruptions cutanées étaient localisées et étaient des éruptions maculopapulaires passagères qui sont apparues pendant le traitement prophylactique à la colchicine ou au naproxène et ont disparu après un traitement topique.

DISCUSSION

Cet essai clinique à grande échelle, randomisé et contrôlé, réalisé sur des patients ayant une hyper-

Tableau 3. Résumé des effets indésirables.

Effet indésirable	Fébuxostat, 80 mg/jour (n = 256)	Fébuxostat, 120 mg/jour (n = 251)	Allopurinol, 300 mg/jour (n = 253)
	nb. de patients (%)		
Tout effet résultant du traitement*	205 (80)	189 (75)†	215 (85)
Tout effet indésirable grave‡§	11 (4)	21 (8)	19 (8)
Tout effet indésirable lié au traitement¶	63 (25)	60 (24)	57 (23)
Effets indésirables liés au traitement les plus fréquents			
Anomalies du bilan fonctionnel hépatique	9 (4)	13 (5)	11 (4)
Diarrhée	8 (3)	7 (3)	8 (3)
Maux de tête	3 (1)	4 (2)	8 (3)
Signes et symptômes associés aux articulations (arthralgie, raideur articulaire ou oedème)	2 (<1)	6 (2)	6 (2)
Signes et symptômes musculosquelettiques et du tissu conjonctif (douleur du dos, douleur thoracique, douleur au niveau des côtes ou au niveau des membres et raideur musculosquelettique)	5 (2)	3 (1)	5 (2)
Troubles gastrointestinaux atoniques et troubles hypokinésiques (constipation, reflux gastro-oesophagien)	5 (2)	2 (<1)	4 (2)
Symptômes de nausées et de vomissements	5 (2)	3 (1)	3 (1)
Signes et symptômes neurologiques (étourdissement, parageusie)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)
Etats asthéniques (asthénie, fatigue)	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Signes et symptômes gastro-intestinaux (inconfort épigastrique et de l'estomac)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Erythème (éruption érythémateuse)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Oedème périphérique	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)

* Un effet indésirable résultant du traitement était un effet indésirable qui survenait pendant la période entre la première dose et 30 jours après la dernière dose du médicament étudié.

† La différence par rapport au groupe allopurinol était significative ($p = 0,01$) par test exact de Fisher.

‡ Un effet indésirable grave mettait en jeu le pronostic vital ou aboutissait au décès, à l'hospitalisation ou à une prolongation d'hospitalisation ou à une invalidité ou incapacité persistante ou significative, ou encore à une anomalie congénitale ou de naissance. Tous ces effets ont été considérés par l'investigateur comme étant sans lien ou étant vraisemblablement sans lien avec le médicament étudié.

§ Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes.

¶ Un effet indésirable lié au traitement était considéré par l'investigateur comme éventuellement, probablement ou certainement lié au médicament étudié.

|| Les effets indésirables ont été classifiés selon les définitions du *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*³⁵ sur la base des signes et symptômes signalés par les investigateurs. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été définis comme ceux signalés pour au moins 2 pour cent des sujets dans au moins un des groupes de traitement.

uricémie et une goutte, a comparé le traitement par fébuxostat et par l'allopurinol en ce qui concerne les effets indésirables, l'effet hypo-uricémiant, l'incidence de crises de goutte et les modifications de la taille des tophus. L'administration de fébuxostat ou d'allopurinol a entraîné une réduction rapide (dans les deux semaines) et durable de l'uricémie ; toutefois tous les critères d'évaluation de l'effet hypo-uricémiant nécessitant des taux d'uricémie inférieurs à 6,0 mg/dl ont été atteints par une proportion significativement plus importante de patients recevant tous les jours du fébuxostat (80 ou 120 mg) que de patients recevant l'allopurinol (300 mg). Les résultats cliniques (réduction des crises de goutte

et de la taille des tophus) n'étaient pas différents entre les groupes fébuxostat et allopurinol.

Dans cet essai, les incidences générales d'effets secondaires dus au traitement étaient similaires pour tous les groupes, et la plupart d'entre eux étaient d'une gravité légère à modérée. Les taux d'arrêt de traitement ont été similaires dans les groupes fébuxostat 80 mg et allopurinol mais ont été significativement plus élevés dans le groupe fébuxostat 120 mg que dans les deux autres groupes ($p = 0,003$). Le taux plus élevé d'arrêts dans le groupe fébuxostat 120 mg était dû à une incidence plus grande des crises de goutte et des effets indésirables dans ce groupe. Aucun cas d'éruption cutanée grave ou de réac-

tion d'hypersensibilité n'est survenu dans cette étude. Il y a eu quatre décès dans les groupes fébuxostat et aucun dans le groupe allopurinol ; la différence entre les groupes fébuxostat et allopurinol n'était pas statistiquement significative ($p = 0,31$). Des études à long terme sont en cours afin de fournir des données supplémentaires sur la sécurité du fébuxostat.

Le taux élevé de crises de goutte dans tous les groupes durant le traitement prophylactique, et en particulier après l'arrêt du traitement prophylactique, attire l'attention sur un paradoxe largement décrit^{24,28,33} avec des implications importantes pour une prise en charge réussie de la goutte : le risque de crises de goutte aiguës est augmenté au début du traitement hypo-uricémiant. Cette étude atteste clairement de la nécessité d'un traitement prophylactique plus long pendant la phase d'initiation du traitement hypo-uricémiant que ce qui était prévu ici.

Notre étude a été conçue pour tester l'hypothèse selon laquelle le fébuxostat n'est pas inférieur à l'allopurinol en termes d'effet hypo-uricémiant. Sur la base des études publiées,^{11,12,31-33} nous avons prévu que le critère principal d'évaluation (une uricémie inférieure à 6,0 mg/dl) serait atteint par 50 % à 60 % des patients recevant l'allopurinol à une dose de 300 mg/j. En fait, seulement 21 % ont atteint cet objectif. Deux facteurs ont pu contribuer à cet effet hypo-uricémiant de l'allopurinol plus faible que prévu. Premièrement, les critères d'inclusion requéraient une uricémie d'au moins 8,0 mg/dl, et la moyenne des uricémies lors de l'inclusion était presque de 10,0 mg/dl, une concentration dépassée par 41 % des patients. Ces taux d'inclusion ne sont peut-être pas rares dans la population actuelle des patients atteints de goutte,¹² mais ils sont supérieurs à ceux décrits il y a plusieurs dizaines d'années lors de l'introduction de l'allopurinol.^{36,37} Deuxièmement, afin de confirmer la persistance de l'effet hypo-uricémiant, le critère principal d'évaluation a été défini comme étant une uricémie inférieure à 6,0 mg/dl lors de trois mesures successives. Il est probable que l'allopurinol aurait diminué plus efficacement l'uricémie si les doses avaient été titrées comme cela est recommandé dans la notice de l'allopurinol. Dans cet essai, cependant, la titration de l'allopurinol aurait compromis l'aveugle de cette

étude. En outre, aucun essai clinique n'a été réalisé afin de déterminer la sécurité et l'efficacité de la titration de la dose d'allopurinol en fonction des niveaux d'uricémie.

Dans des études rétrospectives non randomisées, ainsi que dans des petites études prospectives, l'obtention et le maintien d'uricémies inférieures à 6,0 mg/dl ont été associés à des bienfaits sur le long terme chez les patients ayant une goutte, notamment la réduction de la fréquence de crises de goutte et la diminution de la taille ou du nombre de tophus.¹⁰⁻¹² Dans cette étude, des réductions de l'incidence des crises de goutte et de la taille des tophus (critères d'évaluation cliniques) ont également été observées au fil du temps et étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Néanmoins, l'étude actuelle n'a duré que 52 semaines et des analyses *post hoc* pour vérifier la relation entre l'incidence des crises de goutte et une uricémie post-inclusion moyenne inférieure à 6,0 mg/dl ou de 6,0 mg ou plus/dl ont révélé une différence significative uniquement au cours des 4 dernières semaines. Cela suggère qu'un essai plus long serait nécessaire pour faire la différence entre les agents hypo-uricémiants en ce qui concerne leur supériorité dans le résultat clinique.

Les résultats de cette étude donnent des informations généralement applicables à la prise en charge de l'hyperuricémie chez des patients ayant une goutte. D'abord, la réduction prolongée du taux d'urates sériques s'est accompagnée sur plusieurs mois d'une réduction de l'incidence des crises de goutte ainsi que de la taille des tophus, confirmant ainsi les effets bénéfiques de la réduction de l'uricémie à la fois sur les manifestations aiguës et chroniques de la goutte. Deuxièmement, la plus importante réduction des crises de goutte et de la taille des tophus avec le temps lorsque l'uricémie est maintenue inférieure à 6,0 mg/dl, favorise l'utilisation d'une fourchette optimale inférieure à 6,0 mg/dl comme cible appropriée pour la prise en charge des hyperuricémies symptomatiques.

Dr. Becker, Dr. Schumacher et Dr. Wortmann agissant en qualité de consultants pour TAP Pharmaceutical Products. Dr. Joseph-Ridge, Ms. MacDonald, Ms. Eustace, Ms. Streit, et Mr. Palo travaillent chez TAP Pharmaceutical Products.

Nous remercions Kazutaka Shiobara, Satoru Hoshida, Yasuhiro Takahashi et Barbara Hunt pour avoir relu le manuscrit et Susan Cazzetta pour nous avoir aidé à rédiger le manuscrit.

Année universitaire
2012-2013

Université Lyon 1
Faculté de médecine
Lyon est

DCEM 4 CSCT

Session 2

Du 25/02/2013

Médecine légale – Sujet

Madame ..., 28 ans, employée de bureau, est adressée à 05h00 aux urgences par les sapeurs-pompiers pour bilan de malaise. Lors de l'entretien, elle vous déclare qu'elle a passé la soirée dans un bar et qu'à partir d'un moment elle a un « trou noir » jusqu'à ce qu'elle se retrouve, sans savoir comment, seule et nue sur le lit d'une chambre d'hôtel. Madame ... vous déclare, très angoissée, qu'elle veut savoir « si il s'est passé quelque chose ». Elle vous précise également qu'elle a une contraception par stérilet.

Question 1. Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifiez-le par 3 arguments.

Question 2. Quels sont les huit autres points que vous faites préciser à Madame ... au cours de son entretien ?

Question 3. *Au cours du déshabillage de Madame ... vous constatez que ses vêtements sont en ordre sauf ses collants qui sont déchirés. Lors de son examen clinique vous constatez qu'elle a plusieurs ongles cassés et qu'elle ne présente pas de lésion traumatique physique, gynécologique et proctologique récente visible. Citez les 8 prélèvements que vous réalisez à titre médico-légal en les différenciant en fonction de deux objectifs.*

Question 4. Citez les prélèvements que vous réalisez à titre médical au cours de la prise en charge de Madame ... en les différenciant en fonction de deux objectifs.

Question 5. Quel traitement prescrivez-vous immédiatement à Madame ...? Précisez les principes de cette prescription.

Question 6. *Madame ... souhaite porter plainte. Après avoir appelé avec son accord les services de police ceux-ci arrivent aux urgences et vous remettent un papier nominatif. Donnez le nom de ce document et précisez les deux intérêts de cette procédure.*

Question 7. A l'issue de sa prise en charge aux urgences que proposez-vous systématiquement à Madame ... pour la suite ?

Question 8. *Trois semaines après sa prise en charge initiale, Madame ... qui n'a pas suivi vos recommandations se présente spontanément aux urgences pour un tableau associant un syndrome dépressif, des reviviscences incontrôlables de l'agression et une hyper vigilance à l'origine de troubles du sommeil. Quel diagnostic évoquez-vous ?*

Sujet Examen CSCT Lyon-Est 2012-2013 - Deuxième session

De garde aux urgences de votre hôpital, vous êtes appelé pour une crise convulsive tonico-clonique généralisée survenue chez un homme âgé de 52 ans. Ses antécédents sont représentés par un alcoolisme chronique, un tabagisme à 30 paquet-année et une chirurgie de hernie ombilicale. Le motif d'admission est une otalgie d'intensité croissante depuis une semaine.

A votre arrivée la crise convulsive dure depuis 10 minutes.

Question 1. Quelle est votre prise en charge thérapeutique immédiate ?

Votre traitement est efficace et après résolution de la crise, le patient se réveille. Il a les yeux ouverts spontanément, serre la main à la demande mais ses réponses verbales sont confuses. Les seules anomalies retrouvées à l'examen clinique sont une nuque raide et une otite moyenne aiguë.

La pression artérielle est mesurée à 110/80 mmHg ; la fréquence cardiaque est à 100 battements par minute, la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) à 98% (en air ambiant), la fréquence respiratoire à 20 cycles par minute et la température à 39°C.

Question 2. Détaillez le score de Glasgow du patient.

Question 3. Citez dans un ordre chronologique les éléments de votre conduite à tenir diagnostique et thérapeutique au cours de la première heure de prise en charge.

Deux heures après le début de votre prise en charge, l'état du patient s'aggrave. Il est inconscient et présente des marbrures des deux genoux malgré la réalisation d'un remplissage vasculaire bien conduit. Les constantes vitales sont les suivantes : score de Glasgow à 7 en l'absence de récurrence des convulsions, pression artérielle : 70/40 mmHg, fréquence cardiaque : 110 battements par minute, SpO₂ : 98% sous 3 litres d'oxygène par minute, fréquence respiratoire : 30 cycles par minute, température : 40°C. Les premiers résultats des examens biologiques vous parviennent :

- Hémogramme : Globules Blancs $17 \cdot 10^9/L$, Hémoglobine 140 g/L, Plaquettes $150 \cdot 10^9/L$
- Ionogramme : Na⁺ 138 mmol/L, K⁺ 4 mmol/L, Cl⁻ 102 mmol/L, Glycémie 7 mmol/L, Protéines 65 g/L, Urée 4,7 mmol/L, Créatinine 70 µmol/L

- Gaz du sang : pH 7,32, Pression artérielle en oxygène (PaO₂) 94 mmHg, Pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) 30 mmHg, Acide lactique 5 mmol/L
- Coagulation : TP 87%, TCA 32 s (Témoin 31 s)
- Ponction lombaire : liquide trouble, 46 éléments nucléés / mm³ dont 80% de polynucléaires neutrophiles (PNN), protéinorachie 1g/L, glycorachie 0,5 mmol/L, examen direct retrouvant des cocci Gram positif.

Question 4. Quel diagnostic explique les troubles neurologiques ? Justifiez.

Question 5. Caractérissez l'état hémodynamique du malade. Justifiez.

Question 6. Donnez les principes de votre prise en charge thérapeutique des premières heures ?

Question 7. Quels sont les objectifs cliniques de votre traitement à visée hémodynamique ?

Question 8. Quel est le meilleur signe biologique pour évaluer l'efficacité de ce traitement ?

Question 9. Quelle(s) mesure(s) devez-vous prendre pour les sujets contacts ?