

**Annales 2007-2008 :**

**DCEM3**

# **EXAMEN BLANC :**

## **Lecture Critique d’Article**

Examen blanc de lecture critique d'article – 3 Décembre 2007  
DCEM 3 – Faculté Laennec

Facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang : une étude cas-témoins européenne.

Résumé (< 250 mots) : /30 pts

Respect du plan, intertitres (4)

Objectif : (4) déterminer les facteurs de risque de transmission accidentelle du virus de l'hépatite C au personnel soignant au décours d'un accident d'exposition au sang.

Matériel et méthodes : (8) Soixante cas et 204 témoins ont été inclus. Les cas étaient les personnels soignants contractant un accident d'exposition au sang dans la période du 01/01/1993 au 31/12/2002 avec un patient infecté par le virus de l'hépatite C et présentant une séroconversion au virus de l'hépatite C. Les témoins étaient des personnels soignants non infectés par le virus de l'hépatite C et ne présentant pas de séroconversion au VHC dans les 6 mois suivant l'accident. Les cas et les témoins étaient appariés sur le centre et la période de survenue de l'accident d'exposition au sang.

Résultats : (8) L'ensemble des cas était contaminé à la suite d'un accident percutané. Les facteurs de risque de transmission accidentelle du virus de l'hépatite C étaient la procédure intraveineuse ou intra-artérielle, une piqûre profonde et le sexe masculin. Le risque de transmission du virus de l'hépatite C était multiplié par 11 chez les soignants exposés à des patients ayant une charge virale élevée par rapport à ceux ayant une charge virale faible

Conclusion : Le risque de transmission du virus de l'hépatite C après un accident percutané est liée au type de geste, la profondeur de la blessure et la charge virale chez les patient source. (4)

Nombre de mots = 228

Questions /70 pts

**Question 1 : Quel est l'objectif principal de cette étude énoncé par les auteurs ? /9 pts**

Identifier les facteurs de risque de transmission du virus de l'hépatite C à un soignant après une exposition professionnelle au sang ou à un liquide biologique contaminé par le virus de l'hépatite C.

**Question 2 : De quel type d'enquête s'agit-il ? /9 pts**

Enquête épidémiologique (1) observationnelle (1) étiologique (ou analytique) (2) de type cas-témoins (2), multicentrique européenne (1), rétrospective (1), avec appariement des cas et des témoins (1 cas pour 4 témoins) (1)

**Question 3 : Comment sont définis les témoins ? /9 pts**

Soignants (3) exposés à un accident d'exposition au sang, non atteints d'hépatite C au bout de 6 mois de suivi (3), appariés sur le centre et la période d'exposition ( $\pm 1$  an) (3).

**Question 4 : à partir du tableau 1, commentez la comparabilité des cas et des témoins en terme d'âge et de sexe /8 pts.**

Les cas étaient plus âgés que les témoins (38 versus 35 ans en médiane) et il s'agissait plus souvent d'hommes (30 % versus 18.6%). Ces différences étaient statistiquement significatives ( $p < 0.05$ )

**Question 5 : Quelle est la mesure d'association utilisée ? Est-elle adaptée à ce type d'étude ? /9 pts**

L'odds ratio. (4)

Oui, dans une étude de type cas témoins, on utilise ce type de mesure d'association pour quantifier la force de l'association entre le facteur étudiée et la maladie. (5)

**Question 6 : A partir du tableau I, quelles caractéristiques de l'accident d'exposition au sang sont significativement associés au risque de transmission de l'hépatite C? /9 pts**

Les cas étaient significativement plus fréquemment exposés à une aiguille creuse introduite directement dans une veine ou une artère que les témoins (80% versus 38.2 % p = 0.005).

L'odds ratio est statistiquement significatif : 20.3 (Intervalle de confiance à 95% = 2.5-162.9) (*Odds ratio supérieur à 1 et l'intervalle de confiance de l'odds ratio ne contient pas la valeur 1.*) (5)

Les cas étaient significativement plus fréquemment exposés à une exposition percutanée de gravité modérée (35.0% versus 31.7% p = 0.008) ou profonde (56.6% versus 16.2% p = 0.0001). Les odds ratio respectifs étaient de 15.8 (2.1-162.9) et de 57.6 (7.2 - 457.9) respectivement. (4)

Autrement dit la transmission du virus de l'hépatite C était significativement associée à un accident par une aiguille creuse impliquant une aiguille placée dans une veine ou une artère du patient source et à une piqûre de gravité modérée ou profonde

**Question 7 : Quelles sont les biais possibles de cette étude, discutés ou non par les auteurs ? /9 pts**

Biais de classement : (5)

Biais de mémoire possible, les cas ont pu rechercher plus activement les caractéristiques de l'accident d'exposition au sang que les témoins. (2.5)

Biais de mesure : possible, mais peu probable, le recueil des informations concernant l'exposition ayant été fait pour la plupart au moment de l'accident AVANT la séroconversion éventuelle.(2.5)

Biais (facteur) de confusion : (4)

Toujours possible dans une étude épidémiologique observationnelle et non expérimentale où l'exposition n'est pas attribuée à chaque sujet indépendamment de ses caractéristiques.

Pour contrôler les facteurs de confusion éventuels,

1/ Les auteurs apparient les cas et les témoins sur le centre et la période de survenue de l'accident d'exposition au sang

2/ et ils ajustent leurs analyses sur les principaux facteurs qui diffèrent chez les cas et les témoins.

**Question 8 : Cette étude a-t-elle une implication clinique après un accident d'exposition au sang ? Si oui laquelle ? /8 pts**

Oui (4). L'étude a mis en évidence des facteurs associés à un risque plus élevé de transmission du virus de l'hépatite C. Cela implique de proposer aux personnes concernées un suivi rapproché afin de débuter un traitement précoce et éviter le passage à la chronicité. (4) Néanmoins, il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle et ne peut se suffire à elle seule comme preuve de l'association entre caractéristiques de l'exposition et transmission du virus de l'hépatite C.

Elle appelle une confirmation par d'autres études.

# **Facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang : une étude cas-témoins européenne**

## **INTRODUCTION**

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un risque professionnel important pour les personnels de santé. Des études longitudinales ont essayé d'évaluer l'importance du risque d'infection lié aux expositions professionnelles au VHC lors des pratiques de soins. Dans ces études, le taux de transmission est évalué de 0 % (9 études sur 25) à 10,3 %<sup>[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11]</sup> avec un taux moyen de 0,5 %<sup>[12]</sup>. Les raisons spécifiques de la variation de ces taux et les facteurs qui influencent le risque de séroconversion VHC sont inconnues. L'identification des facteurs de risque de transmission du VHC est importante pour le conseil et le suivi post-exposition. Nous avons donc mené une étude cas-témoins pour identifier des facteurs de risque de transmission du VHC à un soignant après exposition professionnelle au sang ou à un liquide biologique contaminé par le VHC, et élaboré des recommandations adaptées en terme de suivi.

## **SUJETS ET MÉTHODES**

### **Définitions**

Les cas étaient des soignants ayant eu une exposition professionnelle documentée (percutanée ou cutanéomuqueuse) au sang ou à un liquide biologique avec un patient source infecté par le VHC, sans aucune autre exposition au VHC, ayant des anticorps (AC) anti-VHC négatifs au moment de l'accident, et ayant fait une séroconversion suite à l'exposition. Les témoins étaient des soignants ayant eu une exposition professionnelle documentée avec un patient source infecté par le VHC, ayant des AC anti-VHC négatifs au moment de l'accident et six mois plus tard. Dans tous les pays participants, les tests de dépistage utilisés au moment de l'exposition étaient des tests ELISA de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération. Les séroconversions ont été confirmées par un test Riba ou une recherche de l'ARN du VHC dans le sérum.

### **Identification des cas et des témoins**

Les cas ont été identifiés par l'intermédiaire des systèmes nationaux ou régionaux de surveillance volontaire des infections professionnelles en France, Italie, Espagne, Suisse, et au Royaume-Uni, sur une période de 12 ans, du 1 janvier 1991 au 31 décembre 2002. Dans chaque établissement signalant un cas, le médecin du travail a été sollicité afin d'identifier quatre sujets témoins. Les témoins et les cas ont été appariés par centre (centre où le cas s'était produit) et par période d'exposition (dans un délai d'un an par rapport au cas). Pour estimer la taille de l'échantillon de cette étude nous avons considéré que 30 % des accidents exposant au sang (AES) dont sont victimes les personnels soignants étaient liés à des accidents percutanés avec aiguilles creuses. Pour détecter au minimum un OR égal à 3, le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 49 dans le groupe des cas et 196 dans le groupe des témoins avec une puissance statistique de 90 %<sup>[13]</sup>.

## Recueil des données

Pour chaque cas et témoin, les caractéristiques du soignant, de l'exposition et du patient source ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les questionnaires ont été complétés dans chaque pays par un investigateur national. Les informations sur le patient source, inconnues au moment de l'exposition, ont été rétrospectivement obtenues. Les informations sur le personnel de santé ont inclu l'âge et le sexe. Les informations sur l'exposition ont inclu le type de l'exposition (exposition percutanée ou projection sur une muqueuse ou une peau lésée) et le type de liquide auquel le soignant a été exposé (sang ou liquide biologique). Pour les blessures percutanées, le dispositif impliqué, l'utilisation de gants et la sévérité de l'AES ont été notés. Les AES impliquant une aiguille placée directement dans l'artère ou la veine du patient source (phlébotomie, mise en place d'un cathéter intraveineux et gaz du sang) étaient distingués des autres procédures (injection dans un cathéter intraveineux). La sévérité de l'accident a été classée en superficielle (égratignure), modérée (pénétration de la peau et saignement) ou profonde (piqûre profonde ou blessure avec saignement). Les informations sur le patient source ont inclu la connaissance du statut par rapport au VHC (ARN et charge virale), au virus de l'hépatite B (VHB) et au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

## Analyse statistique

Le test du chi 2 de MacNemar et le test de Wilcoxon ont été employés pour comparer les caractéristiques générales non appariées des cas et des témoins. L'association brute maladie-exposition a été déterminée en estimant l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 %. Ceci a été fait par une régression logistique conditionnelle univariée pour prendre en compte le schéma apparié de l'étude. La significativité de l'OR a été évaluée par le test de Wald <sup>[14]</sup>. Les données sur le soignant, l'exposition et le patient source pour lesquelles la valeur du p était < 0,25 dans l'analyse univariée, ont été soumises à un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée <sup>[15]</sup>. En raison d'une proportion élevée de données manquantes (donnée non recueillie au moment de l'AES) la variable « charge virale du VHC du patient source » n'a pas été introduite dans ce modèle. Une valeur de p < 0,05 a été considérée significative. L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SAS version 8.2.

## RÉSULTATS

Soixante cas (35 en France, 16 en Italie, 4 en Espagne, 3 au Royaume-Uni et 2 en Suisse) et 204 témoins (110 en France, 64 en Italie, 12 en Espagne, 9 au Royaume-Uni et 9 en Suisse) ont été inclus dans l'étude. Le ratio contrôles/cas est inférieur à 4/1 car dans certains centres peu d'AES répondant aux critères d'inclusion sont survenus. La courbe de distribution des séroconversions par an et par pays, montre une augmentation des cas entre 1991 et 1995 (quand les AC anti-VHC sont devenus disponibles), suivie d'une diminution en 1996-1997 et d'une stabilité depuis 1998 Fig 1.

Toutes les séroconversions ont fait suite à une exposition percutanée Tableau 1 : des aiguilles creuses sont en cause dans 57 cas (95,0 %) et des aiguilles pleines ou des matériels piquants/tranchants dans 3 cas (5,0 %). Dans 59 cas (98,3 %) l'exposition était au sang et dans un cas le liquide d'ascite était en cause. Comparés aux témoins, les cas étaient plus âgés (38 ans contre 35 ans ; p = 0,03) et la plupart étaient des hommes (30,0 % versus 18,6 % ; p

= 0,04). Dans l'analyse univariée, la séroconversion VHC a été associée à un accident avec une aiguille creuse (cas : 95,0 %, témoins : 60,3 % ; p < 0,0001), à une procédure impliquant une aiguille placée dans la veine ou l'artère du patient source (cas : 80,0 %, témoins : 38,2 % ; p < 0,0001), et à une piqûre profonde (cas : 56,6 %, témoins : 16,2 % ; p < 0,0001) Tableau 1. Il n'y avait aucune différence entre les cas et les témoins pour la variable « usage des gants », et « co-infection du patient source par le VHB ou le VIH ».

Les 37 cas (100,0 %) pour qui l'information était disponible avaient été exposés à un patient ayant un ARN du VHC détectable, contre 42 (85,0 %) parmi les 61 témoins. La charge virale quantitative du VHC était disponible pour 12 cas et 27 témoins. Dans l'analyse univariée non appariée, le risque de transmission de VHC s'est avéré être 11 fois plus élevé (IC 95 %, 1,1-114,1, p = 0,04) pour les soignants exposés à un patient source présentant une charge virale  $> 6 \log_{10}$  copies/mL, et 5,5 fois plus élevé (IC 95 %, 0,6-55,5, p = 0,15) pour ceux exposés à un patient source présentant une charge virale de 4 à  $6 \log_{10}$  copies/mL, par rapport aux soignants exposés à un patient source ayant une charge virale  $< 4 \log_{10}$  copies/mL Tableau 1.

Dans l'analyse multivariée la transmission du VHC est demeurée statistiquement liée aux procédures impliquant une aiguille creuse placée dans la veine ou l'artère du patient source, à la gravité de l'accident, et au sexe du soignant Tableau 2.

## Discussion

Dans cette étude, réalisée dans 5 pays européens sur les AES survenus entre 1991 et 2002, la transmission professionnelle du VHC aux soignants s'est avérée survenir exclusivement après exposition percutanée à du sang ou des liquides biologiques virémiques. L'analyse à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée, dans lequel la variable charge virale VHC du patient source n'a pas été prise en compte, montre que le risque de transmission du VHC à un soignant lors d'une exposition percutanée augmente lorsque la blessure est profonde et qu'une aiguille creuse placée dans la veine ou l'artère du patient source est impliquée. Le sexe du soignant s'est également avéré être indépendamment associé à la transmission du VHC avec un risque de transmission augmenté pour les hommes. Dans l'analyse univariée d'un sous-ensemble de cas et de témoins, le risque de transmission est apparu associé au niveau de la charge virale chez le patient source.

Nos résultats doivent être interprétés avec prudence. Premièrement, cette étude est réalisée à partir d'une revue rétrospective de données de surveillance obtenues à partir de différentes sources. Le schéma rétrospectif peut avoir introduit un biais dans l'estimation de l'exposition (mauvaise classification ou mémoire défaillante). Cependant, une estimation erronée de la nature de l'exposition est improbable, car la plupart des données ont été collectées au moment de l'accident. Les seules variables recherchées rétrospectivement étaient la charge virale du patient source et son statut par rapport au VIH et VHB. Un biais de classement a pu intervenir sur les données subjectives comme la sévérité de l'AES. Cependant, les erreurs concernant ces variables n'ont probablement pas eu d'influence sur l'estimation du risque, la déclaration de l'AES étant antérieure à l'inclusion dans l'étude. En outre, l'information sur l'exposition pour les cas et leurs témoins appariés a été habituellement obtenue par le même médecin responsable de la santé au travail, probablement avec la même façon d'évaluer l'exposition.

Le schéma rétrospectif de l'étude et le fait que la quantification de l'ARN du VHC ait été introduite en pratique standard en Europe après 1995-1996<sup>[16][17]</sup>, a eu comme conséquence une proportion élevée de données manquantes concernant la charge virale des patients sources. Néanmoins, même avec un nombre restreint d'observations nous avons pu montrer une association entre la charge virale du VHC et la transmission du VHC en analyse univariée, non appariée. En raison du nombre important de données manquantes, nous n'avons pas pu utiliser le statut ARN du VHC du patient source dans notre modèle multivarié. Il n'y a pas eu d'ajustement entre les facteurs de risque indépendants de transmission du VHC et le statut ARN du VHC du patient source.

Toutes les séroconversions incluses dans cette étude sont survenues après une exposition percutanée. Il est important cependant de souligner le fait que, bien que la plupart des séroconversions professionnelles surviennent après un accident percutané, certaines, bien documentées, ont été rapportées suite à des projections cutanéo-muqueuses de sang de patient infecté<sup>[18][19][20]</sup>. On doit donc considérer ces expositions cutanéo-muqueuses comme également à risque de transmission du VHC et la promotion de matériels barrières comme les lunettes de protection ne doit pas être freinée au vu des résultats de notre étude.

L'augmentation du risque de transmission professionnelle de pathogènes lors d'une blessure profonde et lors de procédures impliquant des aiguilles creuses a été rapportée pour le VIH par Cardo et coll<sup>[21]</sup> dans une étude cas-témoins sur les soignants ayant eu une exposition professionnelle au VIH. Nos résultats pour la transmission du VHC confirment que ces facteurs sont probablement des mesures indirectes du volume de l'inoculum. Dans les blessures avec aiguille creuse, un grand volume de sang est transféré et dans les procédures qui impliquent une aiguille placée dans la veine ou l'artère du patient source, l'aiguille contient du sang non dilué. La constatation que la transmission du VHC se réalise exclusivement après exposition à un patient virémique est conforme aux études précédentes<sup>[22]</sup>. Par ailleurs, dans notre étude, nous avons observé que le risque de transmission augmente quand le titre de l'ARN du VHC augmente. Ce résultat, déjà décrit pour d'autres modèles de transmission tels que la transmission mère-enfant<sup>[23][24]</sup>, mais jamais pour les transmissions professionnelles, doit être confirmé par d'autres études.

Nous avons mis en évidence une association inattendue entre le sexe du soignant et la transmission du VHC. Plusieurs études précédentes de cohorte ont identifié le sexe masculin comme facteur de risque indépendant de transmission du VHC, en particulier dans l'histoire de la transfusion<sup>[25][26][27]</sup>. Quelques études ont trouvé également que le sexe masculin était associé à un plus grand risque de transmission du VHC dans l'hémodialyse<sup>[28][29]</sup>, bien que ceci n'ait pas été confirmé dans d'autres études<sup>[30][31][32]</sup>. Nous ne pouvons pas éliminer, néanmoins, le rôle de variables de confusion non identifiées ou de biais de sélection. D'autres études épidémiologiques et de laboratoire sont donc nécessaires pour confirmer nos résultats.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre le statut VIH du patient source et la transmission du VHC. Les notifications et les études de surveillance des soignants exposés, ainsi que les résultats des études sur la transmission verticale, suggèrent que la fréquence de cette transmission augmente quand le patient source est co-infecté par le VIH<sup>[33][34][35]</sup>. D'autres études ont trouvé des résultats contradictoires<sup>[36][37]</sup>. Les interactions entre ces virus sont peu connues et il est nécessaire d'entreprendre d'autres études pour analyser l'impact du statut VIH sur cette transmission.

Les différences entre le nombre de cas rapportés par les pays participant à cette étude résultent des différences entre les systèmes de surveillance des infections professionnelles. Cependant, nous avons observé une augmentation annuelle du nombre de cas enregistrés de séroconversions professionnelles du VHC de 1991 à 1995, suivie d'une diminution en 1996-1997 et d'une stabilité depuis 1998. Même si ce résultat doit être interprété avec prudence en raison de la possibilité de biais de déclaration, on peut penser que l'augmentation observée de 1991 à 1995 est probablement liée à une amélioration des systèmes de surveillance. Concernant la diminution observée à partir de 1996, une diminution semblable du nombre d'accidents percutanés chez les soignants, en particulier chez les infirmières, a été documentée en France<sup>[38]</sup> (pays qui a notifié 60 % des cas de cette étude). Cette diminution est probablement liée à une meilleure adhérence aux précautions universelles/standard et à l'introduction des dispositifs sécurisés à une grande échelle<sup>[39] [40]</sup>.

Les résultats de cette étude, et spécialement l'identification d'un risque plus élevé de transmission professionnelle liée à une blessure percutanée avec une aiguille creuse remplie de sang, soulignent une fois de plus la nécessité d'adopter de façon répandue des dispositifs de sécurité dans les pratiques des soins, en même temps que d'autres mesures préventives, comme l'éducation, pour réduire le risque d'infections professionnelles. En outre ces résultats ont des implications importantes pour le conseil et le suivi des soignants après exposition. Ils peuvent notamment permettre d'identifier les soignants chez lesquels le risque de transmission est élevée, proposer à ces soignants un suivi par l'ARN-VHC afin de dépister précocement une hépatite C aiguë et débuter rapidement un traitement qui peut diminuer le risque d'évolution vers une hépatite C chronique<sup>[41]</sup>. La validation de telles stratégies de suivi après un accident d'exposition au sang nécessite toutefois la conduite d'autres études parmi lesquelles une analyse coût-efficacité.

*Nous remercions les médecins en charge de la surveillance professionnelle en France, en Italie, en Espagne, en Suisse, et au Royaume-Uni ainsi que les médecins et soignants qui ont participé à cette étude.*

*Cette étude a été financée par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS 1286).*

## Références

- [1] Lanphear BP, Linnemann CC Jr., Cannon CG, DeRonde MM, Pendy L, Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 745-50.
- [2] Zuckerman J, Clewley G, Griffiths P, Cockcroft A. Prevalence of hepatitis C antibodies in clinical health-care workers. Lancet 1994; 343: 1618-20.
- [3] Arai Y, Noda K, Enomoto N, *et al.* A prospective study of hepatitis C virus infection after needlestick accidents. Liver 1996; 16: 331-4.
- [4] Takagi H, Uehara M, Kakizaki S, *et al.* Accidental transmission of HCV and treatment with interferon. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 238-43.

- [5] Hasan F, Askar H, Al Khalidi J, Al Shamali M, Al Kalaoui M, Al Nakib B. Lack of transmission of hepatitis C virus following needlestick accidents. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1678-81.
- [6] De Carli G, Puro V, Ippolito G. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection* 2003; 31 (Suppl 2): 22-7.
- [7] Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Prevalence of hepatitis C antibodies in health-care workers. Italian Study Group on Blood-borne Occupational Risk in Dialysis. *Lancet* 1994; 344: 339-40.
- [8] Hernandez ME, Bruguera M, Puyuelo T, Barrera JM, Sanchez Tapias JM, Rodes J. Risk of needle-stick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatol* 1992; 16: 56-8.
- [9] Mitsui T, Iwano K, Masuko K, *et al.* Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
- [10] Sodeyama T, Kiyosawa K, Urushihara A, *et al.* Detection of hepatitis C virus markers and hepatitis C virus genomic-RNA after needlestick accidents. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1565-15.
- [11] Baldo V, Floreani A, Dal Vecchio L, *et al.* Occupational risk of blood-borne viruses in healthcare workers: a 5-year surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 325-7.
- [12] Jagger J, Puro V, De Carli G. Occupational transmission of hepatitis C virus. *JAMA* 2002; 288: 1469-71.
- [13] Schlesselman J. Sample size. In: Schlesselman J, Stolley P, eds. *Case-control studies design, conduct, analysis*. Oxford.: Oxford University Press, 1982: 144-70.
- [14] Schlesselman J. Basic methods of analysis. In: Schlesselman J, Stolley P, eds. *Case-control studies design, conduct, analysis*. Oxford: Oxford University Press, 1982: 171-226.
- [15] Hosmer D, Lemshow S. The multiple logistic regression model. In: Hosmer D, Lemshow S, eds. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & sons, 1989: 25-37.
- [16] Seme K, Poljak M. Use of a commercial PCR kit for detection of hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 549-52.
- [17] Nolte FS, Thurmond C, Fried MW. Preclinical evaluation of AMPLICOR hepatitis C virus test for detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1775-78.
- [18] Hosoglu S, Celen M, Akalin S, Geyik M, Soyoral Y, Kara I. Transmission of hepatitis C by blood splash into conjunctiva in a nurse. *Am J Infect Control* 2003; 31: 502-4.
- [19] Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G, Micheloni G, Magliano E. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA* 1998; 280: 28.

- [20] Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 270-1.
- [21] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, *et al*. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1485-90.
- [22] Dore GJ, Kaldor JM, McCaughey GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *Br Med J* 1997; 315: 333-7.
- [23] Okamoto M, Nagata I, Murakami J, *et al*. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511-4.
- [24] Lin HH, Kao JH, Hsu HY, *et al*. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-41.
- [25] Habib M, Mohamed MK, Abdel-Aziz F, *et al*. Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: risk factors for seropositivity. *Hepatology* 2001; 33: 248-53.
- [26] Murphy E, Bryzman S, Williams A, *et al*. Demographic determinants of hepatitis C virus seroprevalence among blood donors. *JAMA* 1996; 275: 995-1000.
- [27] Patino-Sarcinelli F, Hyman J, Camacho LA, Linhares DB, Azevedo JG. Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. *Transfusion* 1994; 34: 138-41.
- [28] Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, *et al*. Prevalence and incidence of hepatitis C virus (HCV) in hemodialysis patients: study of risk factors. *Clin Nephrol* 1992; 38: 49-52.
- [29] Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF, Lorch J, Sepkowitz KA. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 319-24.
- [30] Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, *et al*. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000; 182: 1291-9.
- [31] Sandhu J, Preiksaitis JK, Campbell PM, Carriere KC, Hessel PA. Hepatitis C prevalence and risk factors in the northern Alberta dialysis population. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 58-66.
- [32] Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Folsch UR, Schmidt WE. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002; 51: 429-33.
- [33] Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, *et al*. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997; 336: 919-22.

- [34] Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *JAMA* 2002; 287: 2406-13.
- [35] Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995; 345: 289-91.
- [36] Resti M, Azzari C, Galli L, *et al.* Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002; 185: 567-72.
- [37] Armstrong GL, Perz JF, Alter MJ. Perinatal hepatitis C virus transmission-role of human immunodeficiency virus infection and injection drug use. *J Infect Dis* 2003; 187: 872-74.
- [38] Abiteboul D, Lamontagne F, Lolom I, Tarantola A, Descamps J, Bouvet E. Incidence des accidents exposant au sang chez le personnel infirmier en France métropolitaine, 1999-2000 : résultats d'une enquête multi centrique dans 32 hôpitaux. *BEH* 2002; 51: 256-9.
- [39] Tarantola A, Gollot F, Astagneau P, Brücker G, Bouvet E. Résultats de la surveillance des accidents exposant au sang 1995-1998 des AES sur le réseau CCLIN Paris-Nord. *Bulletin CCLIN Paris-Nord* 2001; 19: 2-3.
- [40] Gershon RR, Pearse L, Grimes M, Flanagan PA, Vlahov D. The impact of multifocused interventions on sharps injury rates at an acute-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 806-11.
- [41] Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.

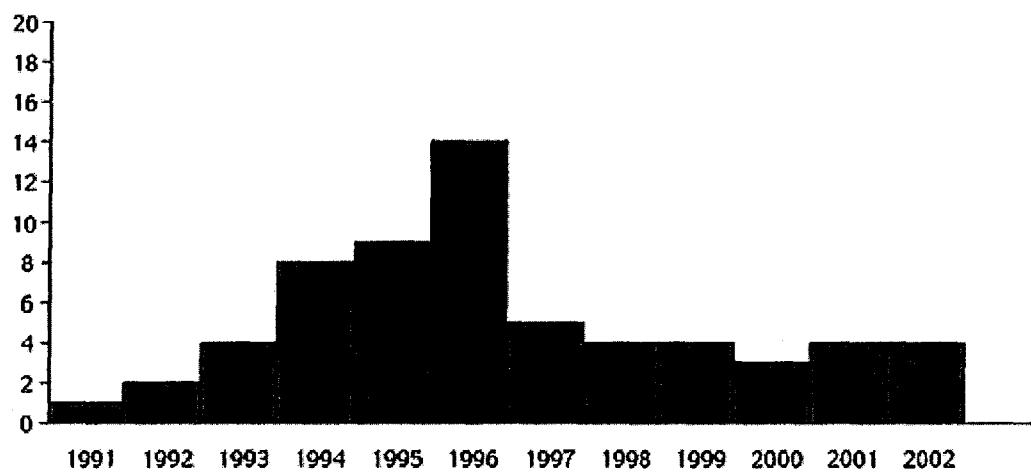


Figure 1. Distribution annuelle des cas de séroconversions professionnelles survenues à la suite d'une exposition au sang ou à un liquide biologique contaminé provenant d'un patient source porteur d'AC anti-VHC

TABLEAU I. — Analyse des facteurs de risque de séroconversion VHC pour les soignants qui ont (cas) ou n'ont pas (témoins) séroconverti après une exposition professionnelle au VHC.

	Cas N = 60 n (%)	Témoins N = 204 n (%)	OR brut (95 % IC)	p
<b>CARACTÉRISTIQUES DE L'AES</b>				
Exposition				
Percutanée	60 (100)	171 (83,8)		
Contact cutanéo-muqueux	0 (0)	32 (15,7)		
Liquide en cause				
Liquide biologique	1 (1,7)	12 (5,9)	1,0	
Sang	59 (98,3)	190 (93,1)	4,5 (0,5-43,5)	0,20
Dispositif <sup>a</sup>				
Autres piquants	2 (3,3)	27 (13,2)	1,0	
Aiguille de suture	1 (1,7)	21 (10,3)	1,4 (0,1-25,3)	0,80
Aiguille creuse	9 (15,0)	45 (22,1)	5,1 (0,6-42,2)	0,13
Aiguille creuse dans veine ou artère	48 (80,0)	78 (38,2)	20,3 (2,5-162,9)	0,005
Gravité <sup>a</sup>				
Superficielle	3 (5,0)	61 (29,9)	1,0	
Modérée	21 (35,0)	65 (31,7)	15,8 (2,1-122,5)	0,008
Profonde	34 (56,6)	34 (16,2)	57,6 (7,2-457,9)	0,0001
Usage de gants				
Oui	32 (53,3)	111 (54,4)	1,0	
Non	20 (33,3)	73 (35,8)	0,9 (0,5-1,9)	0,843
<b>INFORMATION SUR LE PERSONNEL DE SANTÉ</b>				
Sexe				
Féminin	41 (68,3)	156 (76,5)	1,0	
Masculin	18 (30,0)	58 (18,6)	2,2 (1,0-4,6)	0,04
Âge en années : médiane (min, max)	38 (22-57)	35 (19-63)	1,0 (1,0-1,1)	0,03
<b>INFORMATION SUR LE PATIENT SOURCE</b>				
Statut VHC lors de l'AES				
Connu	42 (70,0)	171 (83,8)	1,0	
Inconnu	18 (30,0)	32 (15,7)	3,0 (1,4-6,4)	0,006
Statut VIH				
Négatif	42 (70,0)	122 (59,8)	1,0	
Positif	12 (20,0)	41 (20,0)	0,9 (0,4-2,1)	0,80
Statut VHB				
Négatif	43 (71,6)	133 (65,2)	1,0	
Positif	6 (10,0)	4 (6,9)	2,1 (0,6-7,0)	0,24
Charge virale VHC <sup>b</sup>				
$\leq 4$	$\log_{10}$ copies/mL	1 (1,7)	11 (5,4)	1,0
4 à 6	$\log_{10}$ copies/mL	5 (8,3)	10 (4,9)	5,5 (0,6-55,5)
> 6	$\log_{10}$ copies/mL	6 (10,0)	6 (2,9)	11,0 (1,1-114,1)

La somme des données pour les cas et les témoins n'est pas toujours égale à 60 et 204 en raison des données manquantes.

<sup>a</sup> Analyse restreinte aux expositions percutanées.

<sup>b</sup> Le schéma apparié de l'étude n'a pas été utilisé dans cette analyse en raison du nombre de données manquantes.

TABLEAU II. — *Facteurs de risque indépendants de séroconversion après une exposition professionnelle au VHC (régression logistique conditionnelle multivariée).*

	OR ajusté (IC à 95 %)	p
<b>Dispositif</b>		
Aiguille de suture et autres piquants	1,0	
Aiguille creuse	10,6 (0,9-128,4)	0,063
Aiguille creuse dans une veine ou une artère	100,1 (7,3-1 365,7)	0,0005
<b>Gravité</b>		
Superficielle	1,0	
Modérée	47,7 (2,3-974,1)	0,01
Profonde	155,2 (7,1-3 417,2)	0,001
<b>Sexe du soignant</b>		
Féminin	1,0	
Masculin	3,1 (1,0-10,0)	0,056

Examen blanc de lecture critique d'article – 3 Décembre 2007

DCEM 3 – Faculté Laennec

Facteurs de risque de transmission accidentelle du VHC au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang : une étude cas-témoins européenne.

Résumé (< 250 mots) : /30 pts

Questions /70 pts

**Question 1 : Quel est l'objectif principal de cette étude énoncé par les auteurs ? /9 pts**

**Question 2 : De quel type d'enquête s'agit-il ? /9 pts**

**Question 3 : Comment sont définis les témoins ? /9 pts**

**Question 4 : à partir du tableau I, commentez la comparabilité des cas et des témoins en terme d'âge et de sexe /8 pts.**

**Question 5 : Quelle est la mesure d'association utilisée ? Est-elle adaptée à ce type d'étude ? /9pts**

**Question 6 : A partir du tableau I, quelles caractéristiques de l'accident d'exposition au sang sont significativement associées au risque de transmission de l'hépatite C? /9 pts**

**Question 7 : Quelles sont les biais possibles de cette étude, discutés ou non par les auteurs ? /9pts**

**Question 8 : Cette étude a-t-elle une implication clinique après un accident d'exposition au sang ? Si oui laquelle ? /8 pts**

**EXAMEN SESSION 1 - NOVEMBRE 2007**

**DCEM 3**

**MODULE H (mi-parcours) Professeur FRANCK**

**DUREE 30 Minutes NOTE SUR 5**

**EPREUVE DE PSYCHIATRIE CAS N°1**

---

Vous êtes interne de garde dans un service d'urgence le 28 avril. A 4 heures du matin, les infirmiers viennent vous chercher pour que vous receviez Pierre, 21 ans, qui vient d'arriver à l'hôpital accompagné par ses parents.

Ce jeune homme vit au domicile parental avec sa petite sœur de 18 ans, étudiante en première année de faculté. Pierre a échoué à son BTS à la fin de l'année universitaire précédente et il ne s'est pas réinscrit pour l'année en cours. Depuis 9 mois, il dort moins, se lève très tôt, mais ne quitte pratiquement pas sa chambre de la journée. Il ne fait plus sa toilette et déambule dans l'appartement en tenant des propos que ses parents et son frère ne comprennent pas. Depuis deux jours, il pousse des cris mal supportés par les voisins et demande à ce qu'on arrête de l'insulter.

Lors de l'entretien, il s'exprime de manière floue et emploie régulièrement des termes que vous ne comprenez pas. Il ne vous écoute pas et ressasse sans cesse les mêmes phrases concernant une menace qui pèse sur lui. Il évite votre regard et ne vous adresse pas la parole directement. A plusieurs reprises, il se lève en gesticulant et profère des menaces à l'encontre d'agresseurs invisibles.

**1) Quel est la conduite à tenir immédiate ? (1.5 point)**

**2) Quels symptômes et quel diagnostic retenez-vous ? (1.5 point)**

**3) Quel traitement au long cours doit être instauré ? Rédigez l'ordonnance (1 point)**

**4) Quels sont les effets indésirables fréquents et la surveillance au long cours du traitement que vous avez prescrit ? (1 point)**

Vous êtes interne de garde dans un service d'urgence le 28 avril. A 4 heures du matin, les infirmiers viennent vous chercher pour que vous receviez Pierre, 21 ans, qui vient d'arriver à l'hôpital accompagné par ses parents. Ce jeune homme vit au domicile parental avec sa petite sœur de 18 ans, étudiante en première année de faculté. Pierre a échoué à son BTS à la fin de l'année universitaire précédente et il ne s'est pas réinscrit pour l'année en cours. Depuis 9 mois, il dort moins, se lève très tôt, mais ne quitte pratiquement pas sa chambre de la journée. Il ne fait plus sa toilette et déambule dans l'appartement en tenant des propos que ses parents et son frère ne comprennent pas. Depuis deux jours, il pousse des cris mal supportés par les voisins et demande à ce qu'on arrête de l'insulter.

Lors de l'entretien, il s'exprime de manière floue et emploie régulièrement des termes que vous ne comprenez pas. Il ne vous écoute pas et ressasse sans cesse les mêmes phrases concernant une menace qui pèse sur lui. Il évite votre regard et ne vous adresse pas la parole directement. A plusieurs reprises, il se lève en gesticulant et profère des menaces à l'encontre d'agresseurs invisibles.

### 1) Quel est la conduite à tenir immédiate ? (1.5 point)

*Hospitalisation immédiate (en HDT si besoin, selon la loi du 27/06/1990, 2 certificats médicaux nécessaires dont l'un d'un médecin extérieur à l'établissement et une demande manuscrite à faire faire par un proche, a priori d'un des parents qui l'accompagnent) car risque auto et hétéroagressif (se lève et gesticule pendant l'entretien). De ce fait, isolement, voire contention.*

*Traitements sédatifs immédiats (LOXAPAC 100 mg ou NOZINAN 100 mg par exemple)*

### 2) Quels symptômes et quel diagnostic retenez-vous ? (1.5 point)

*Échec scolaire, insomnie, apragmatisme, incurie, désorganisation du discours et du comportement, probables hallucinations acoustico-verbales, néologismes, perséverations, idées délirantes de persécution, agitation psychomotrice.*

*Diagnostic: schizophrénie paranoïde car le délire et les hallucinations sont au premier plan*

### 3) Quel traitement au long cours doit être instauré ? Rédigez l'ordonnance (1 point)

*Mise en place d'un traitement neuroleptique au long cours, associé à une psychothérapie spécifique de la psychose (de soutien ou cognitive axée sur le délire et les hallucinations, mesures sociales (évaluation des compétences professionnelles, orientation spécialisée si nécessaire, une fois le patient stabilisé, AAH si nécessaire - dossier à adresser à la MDPH).*

*Ordonnance:*

*M Pierre X le xx/xx/xxxx*

*AMISULPRIDE 400: 2 cp le soir*

*OAR 3 mois*

*Signature du médecin*

*NB : tout neuroleptique ayant des propriétés antidélices et anti-hallucinatoires était accepté*

### 4) Quels sont les effets indésirables fréquents et la surveillance au long cours du traitement que vous avez prescrit ? (1 point)

*Prise de poids, diabète, hypercholestérolémie, hyperprolactinémie, effets extrapyramidaux, allongement du QTc. Surveillance mensuelle du poids, bi-annuelle de la glycémie et de la cholestérolémie, prolactinémie si signe d'appel, surveillance à chaque consultation de la tolérance neurologique, ECG annuel avec mesure du QTc.*

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON-R.T.H. LAENNEC

---

**EXAMEN SESSION 1 - NOVEMBRE 2007**

**DCEM 3**

**MODULE H (mi-parcours)**

**Professeur NICOLINO**

**DUREE 30 Minutes**

**NOTEE SUR 5**

**EPREUVE DE PEDIATRIE**

**CAS N°2**

---

Mohamed est vu en consultation d'Endocrinologie Pédiatrique à l'âge de 7 ans pour un retard statural.

A l'interrogatoire, on ne note pas d'antécédents familiaux particuliers, les parents mesurent respectivement 170 cm (père) et 160 cm (mère). Sur le plan personnel, on note à la naissance une taille de 50 cm et des épisodes d'hypoglycémie non expliqués, d'évolution spontanément favorable. Il n'y a pas de signe fonctionnel.

A l'examen, on retrouve une petite taille harmonieuse, sans disproportion des segments inférieurs par rapport aux segments supérieurs, un faciès poupin, une cryptorchidie gauche et un micropénis sans autre signe associé.

Les courbes de croissance staturo-pondérale (figure 1) et d'indice de masse corporelle (figure 2) sont établies.

Le diagnostic de déficit en hormone de croissance est évoqué.

Question 1 : Quels sont les principaux éléments en faveur d'un déficit en hormone de croissance que l'on peut mettre en évidence :

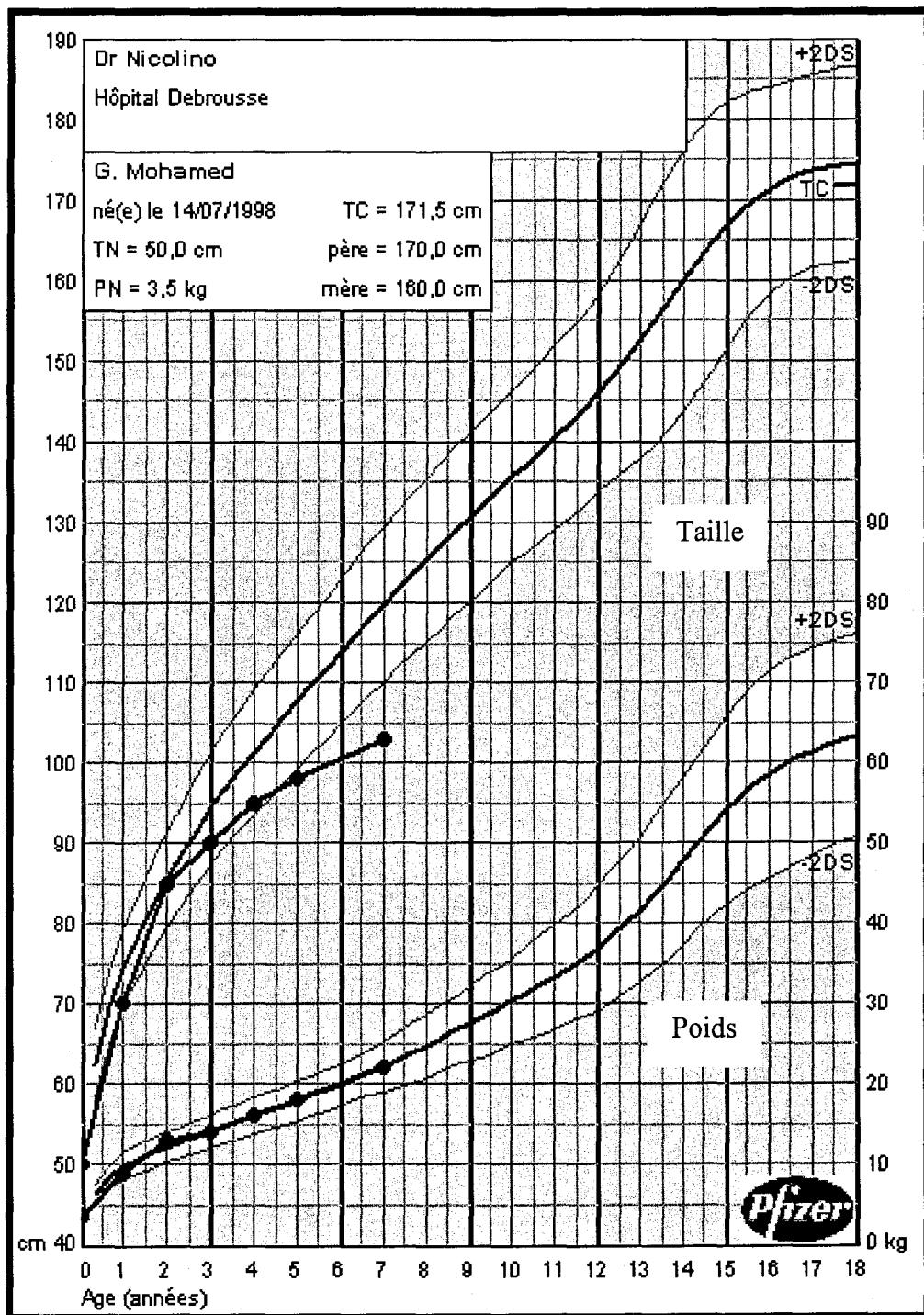
- a) à l'interrogatoire ?
- b) à l'examen ?
- c) sur les courbes poids/taille/IMC ?

Justifiez vos réponses.

Question 2 : Pour étayer votre diagnostic, quel examen simple à pratiquer instantanément à la consultation demandez vous, et à la recherche de quel résultat :

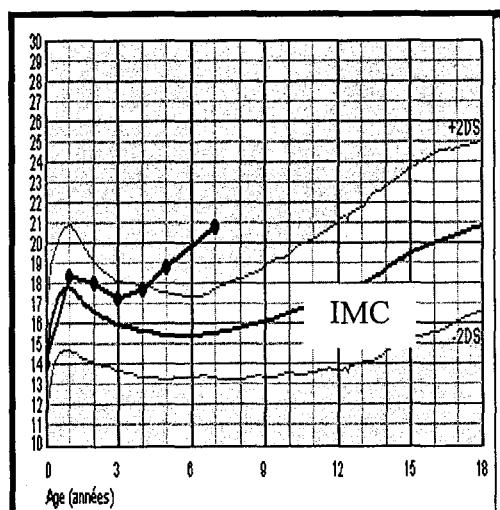
- a) sur le plan radiologique (une seule réponse) ?
- b) sur le plan biologique (une seule réponse) ?

Justifiez vos réponses.



**Figure 1**

**Figure 2**



**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE H**

**Docteur DEMILY**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 15**

**EPREUVE DE PSYCHIATRIE**

**CAS N°1**

---

Vous êtes médecin généraliste et vous êtes amené à voir à votre cabinet Mme. M, âgée de 45 ans sur la demande de sa fille. En effet, Mme. M se trouve dans une situation financière délicate qu'elle n'arrive plus du tout à gérer en raison de "sa manie d'acheter". Vous l'interrogez et elle vous explique qu'elle passe le plus clair de son temps seule dans les grands magasins, qu'elle recherche éperdument "la bonne affaire" et qu'elle dépense presque la moitié de ses revenus tous les mois afin de couvrir de cadeaux son entourage. Sa famille est très alarmée d'autant que sa situation financière est précaire. Malgré tout, Mme M. continue à acheter des choses futiles mais onéreuses quotidiennement et semble banaliser la situation. Vous notez qu'elle s'exprime calmement et que son sommeil est préservé.

1- Quel est votre diagnostic? Sur quels arguments? (3 points)

2- Quelles sont les caractéristiques de ce trouble et quelle est sa fréquence? (3 points)

3- Quelles mesures pouvez-vous mettre en place ? (3 points)

Quelques semaines plus tard, vous revoyez Mme M à son domicile. Celle-ci est triste, figée et ralentie. Depuis peu, elle « n'a plus goût à rien » et ne s'alimente presque plus. Elle vous fait part clairement de son souhait de « mettre fin à ses jours » si sa situation n'évolue pas.

4- De quelle complication s'agit-il ? (3 points)

5- Quelle mesure prenez-vous en urgence ? (3 points)

Vous êtes médecin généraliste et vous êtes amené à voir à votre cabinet Mme. M, âgée de 45 ans sur la demande de sa fille. En effet, Mme. M se trouve dans une situation financière délicate qu'elle n'arrive plus du tout à gérer en raison de "sa manie d'acheter". Vous l'interrogez et elle vous explique qu'elle passe le plus clair de son temps seule dans les grands magasins, qu'elle recherche éperdument "la bonne affaire" et qu'elle dépense presque la moitié de ses revenus tous les mois afin de couvrir de cadeaux son entourage. Sa famille est très alarmée d'autant que sa situation financière est précaire. Malgré tout, Mme M. continue à acheter des choses futilles mais onéreuses quotidiennement et semble banaliser la situation. Vous notez qu'elle s'exprime calmement et que son sommeil est préservé.

**1- Quel est votre diagnostic? Sur quels arguments? (3 points)**

*Addiction sans produits: achats compulsifs*

- achats solitaires
- cadeaux pour soi ou les autres
- objets choisis en fonction de leur image sociale
- « l'occasion exceptionnelle »
- intérêt centré sur la situation d'achat

**2- Quelles sont les caractéristiques de ce trouble et quelle est sa fréquence? (3 points)**

- *Un des troubles addictifs les plus fréquents= acquisitions répétées d'objets inutiles*
- *Pensées envahissantes et gênantes concernant les achats, achats fréquents supérieurs aux capacités financières, perturbation du fonctionnement social, gêne marquée, non associé au registre maniaque.*
- *Prévalence élevée: environ 6% de la population générale, prédominance féminine (âge moyen de 39 ans, avec début vers 30 ans).*

**3- Quelles mesures pouvez-vous mettre en place ? (3 points)**

*Limiter les achats inconsidérés*

*Thérapies cognitivo-comportementales*

*Repérer et traiter les comorbidités psychiatriques*

*Demande de sauvegarde de justice (pour éventuelle mise sous tutelle)*

Quelques semaines plus tard, vous revoyez Mme M à son domicile. Celle-ci est triste, figée et ralentie. Depuis peu, elle « n'a plus goût à rien » et ne s'alimente presque plus. Elle vous fait part clairement de son souhait de « mettre fin à ses jours » si sa situation n'évolue pas.

**4- De quelle complication s'agit-il ? (3 points)**

*Syndrome dépressif caractérisé d'intensité majeure avec risque suicidaire.*

*Comorbidité fréquente avec les achats compulsifs : environ 60% des cas.*

**5- Quelle mesure prenez-vous en urgence ? (3 points)**

*Hospitalisation pour prévention du risque suicidaire et prise en charge du syndrome dépressif.*

**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE H**

**Professeur NICOLINO**

**DUREE 1 H**

**NOTE SUR 20**

**EPREUVE DE PEDIATRIE**

**CAS N°2**

---

Aurélia consulte pour un développement des seins constaté par la mère à l'âge de 7 ans et 6 mois.

Dans sa famille, il n'y a ni consanguinité, ni antécédent particulier, la mère mesure 165 cm, et a été réglée pour la première fois à 10 ans ½.

Le début de l'histoire, trois mois avant la consultation, retrouve une sensibilité des seins excessive, puis l'apparition d'un bourgeon mammaire, d'abord à droite, puis à gauche un mois plus tard.

A l'examen, à sept ans et neuf mois, Aurélia mesure 138 cm, avec une accélération de la vitesse de croissance dans les 6 derniers mois, la glande mammaire est mesurée à 5 cm de diamètre de façon bilatérale. Elle pèse 30 kilos, avec là aussi une accélération de la prise de poids dans les 6 derniers mois.

**Question 1 :**

Quels sont les éléments de l'examen clinique que vous allez spécifiquement rechercher dans ce contexte qui témoigneraient d'une étiologie organique probable ? Justifiez votre réponse en détaillant les différentes pathologies possibles.

**Question 2 :**

Quels sont les examens que vous allez pratiquer devant cette puberté précoce en première intention ? Justifiez votre réponse en détaillant les différents examens d'imagerie et de biologie indiqués.

**Question 3 :**

Il s'agit en fait d'une puberté d'origine centrale hypothalamo-hypophysaire. Quels critères paracliniques d'évolutivité allez-vous utiliser pour décider d'un traitement freinateur ?

**Question 4 :**

Vous décidez de bloquer cette puberté précoce centrale que vous jugez évolutive. Quel examen devez-vous pratiquer auparavant ? Justifiez votre réponse.

**Question 5 :**

De quel type de puberté précoce centrale s'agit-il ici très probablement ? Justifiez votre réponse.

**Question 6 :**

Quels produits allez-vous utiliser pour bloquer cette puberté centrale ? Comment les administrez-vous ? Précisez la durée du traitement envisagé en justifiant votre réponse, et les modalités de surveillance.

**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE H**

**Professeur FOURNERET**

**DUREE 1 H**

**NOTE SUR 15**

**EPREUVE DE PSYCHIATRIE**

**CAS N°3**

---

Mr & Mme T vous sollicitent pour leur fils Tom, âgé de 8 ans en raison d'une dégradation récente de son humeur. L'anamnèse ne retrouve aucun antécédents psychoaffectifs particuliers et jusque là le développement de Tom a toujours été considéré comme satisfaisant. L'interrogatoire des parents vous apprend que leur fils semble éprouver depuis quelque mois un malaise grandissant vis-à-vis de l'école alors même qu'il s'y épanouissait jusque là : « tout au plus avait il rencontré quelques difficultés en CP dans l'acquisition de la lecture » précisera le père. Devant la réticence croissante de leur fils, Mr & Mme se montrent désesparés « on ne sait pas quoi en penser et surtout quoi faire »

**• Question 1**

Quel(s) élément(s) devez-vous rechercher à l'entretien afin de préciser et compléter l'analyse de la situation de cet enfant ? Détailler votre réponse.

Vous décidez dans un second temps de voir Tom seul. Celui-ci vous confirme son sentiment de mal être. Même s'il ne rapporte pas de difficultés particulières avec ses camarades, Tom dit souffrir de leur moquerie en classe : « ils s'arrêtent pas de rigoler quand ma maîtresse me demande de lire » ; et plus loin de rajouter « ils me prennent pour un nul ».

**• Question 2**

Quel(s) élément(s) clinique(s) devez-vous rechercher ?

**• Question 3**

Au terme de votre consultation, quelle(s) hypothèse(s) diagnostique(s) faites-vous ? Quelle conduite à tenir tenez vous ?

Vous revoyez Tom, un an plus tard, alors que celui-ci est au CM1 à la demande de son enseignante qui le trouve globalement trop lent mais surtout facilement distractible. Il n'est pas rapporté de difficultés sur le plan du comportement que ce soit en classe ou à la maison. Par contre, ses parents concèdent que le temps des devoirs reste encore bien laborieux du fait de sa fatigabilité.

**• Question 4**

Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

**• Question 5**

Envisagez-vous des investigations complémentaires ? Si oui, lesquelles ?

Mr & Mme T vous sollicitent pour leur fils Tom, âgé de 8 ans en raison d'une dégradation récente de son humeur. L'anamnèse ne retrouve aucun antécédents psychoaffectifs particuliers et jusque là le développement de Tom a toujours été considéré comme satisfaisant. L'interrogatoire des parents vous apprend que leur fils semble éprouver depuis quelque mois un malaise grandissant vis-à-vis de l'école alors même qu'il s'y épanouissait jusque là : « tout au plus avait il rencontré quelques difficultés en CP dans l'acquisition de la lecture » précisera le père. Devant la réticence croissante de leur fils, Mr & Mme se montrent désemparés « on ne sait pas quoi en penser et surtout quoi faire »

• Question 1        4 points

Quel(s) élément(s) devez-vous rechercher à l'entretien afin de préciser et compléter l'analyse de la situation de cet enfant ? Détailler votre réponse.

*Evaluation du trouble de l'humeur*

(2)

*Tristesse, perte d'intérêt, irritabilité, trouble du sommeil*

*Depuis combien de temps*

*Symptômes associés (anxiété, tr du sommeil, baisse du rendement scolaire)*

*Caractère fluctuant ou non de la symptomatologie*

*Rechercher d'autres troubles émotionnels associés (phobie, toc)*

(0.5)

*Rechercher un possible facteur déclenchant (stress scolaire, environnement familial)*

(1)

*Atcds familiaux de trouble de l'humeur / troubles des apprentissages*

(0.5)

Vous décidez dans un second temps de voir Tom seul. Celui-ci vous confirme son sentiment de mal être. Même s'il ne rapporte pas de difficultés particulières avec ses camarades, Tom dit souffrir de leur moquerie en classe : « ils s'arrêtent pas de rigoler quand ma maîtresse me demande de lire » ; et plus loin de rajouter « ils me prennent pour un nul ».

• Question 2        4 points

Quel(s) élément(s) clinique(s) devez-vous rechercher ?

*Signes cliniques en faveur d'une dyslexie : difficultés en lecture à voix haute, difficulté de compréhension du texte lu*

(1)

*Troubles associés : dysorthographie, dysgraphie, trouble des stratégies d'exploration visuelle, déficit d'attention*

(1)

*Eliminer un déficit visuel et/ou déficit auditif*

(1)

*Evaluation auprès de l'enfant de son humeur : baisse de l'estime de soi, sentiment de dévalorisation, ralentissement psychomoteur, souffrance moral*

(1)

• Question 3

Au terme de votre consultation, quelle(s) hypothèse(s) diagnostique(s) faites-vous ? 2 points

*Difficultés persistantes d'acquisition du langage écrit de type dyslexie avec trouble de l'humeur réactionnel*

Quelle conduite à tenir tenez vous ? 2 points

*Prescrire un bilan orthophonique pour confirmer la notion de dyslexie*

(1)

*Si suspicion d'un déficit sensoriel, orienter l'enfant pour un bilan orl ou ophtalmo selon la clinique*

(0.5)

*Explication & guidance parentale : si le bilan confirme la dyslexie : rééducation ortho dans un premier temps associé à la mise en place d'aménagements pédagogiques en classe ; si le trouble de l'humeur persiste, il faudra proposer alors un suivi psychologique de soutien*

(0.5)

Vous revoyez Tom, un an plus tard, alors que celui-ci est au CM1 à la demande de son enseignante qui le trouve globalement trop lent mais surtout facilement distractible. Il n'est pas rapporté de difficultés sur le plan du comportement que ce soit en classe ou à la maison. Par contre, ses parents concèdent que le temps des devoirs reste encore bien laborieux du fait de sa fatigabilité.

• **Question 4 1 point**

**Quelle est votre hypothèse diagnostique ?**

*Trouble Deficit d'Attention / Hyperactivité / forme clinique avec inattention prédominante*

• **Question 5 2 points**

**Envisagez-vous des investigations complémentaires ? Si oui, lesquelles ?**

*Echelle de Conners (parents & enseignants) à la recherche de signes d'impulsivité et d'instabilité psychomotrice passés inaperçus mais moins bonne sensibilité au déficit d'attention (0.5)*

*Bilan biologique complémentaire orienté en fonction de l'examen clinique (ex : NF, VS, CRP...) (0.5)*

*Prévoir dans un premier temps un test psychométrique (WISC-III ou IV) pour mieux apprécier la réalité du déficit d'attention. Lequel pourra être complété secondairement, si le déficit est confirmé, d'un bilan neuropsychologique avec avis neuropédiatrique (CR tr d'apprentissages) (1)*

**SESSION 1 (janvier 08) :**  
**Module K**

**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE K**

**Docteur NICOLINI**

**DUREE 1 H**

**NOTEE SUR 15**

**EPREUVE DE CANCEROLOGIE-ONCOHEMATOLOGIE**

**CAS N°1**

---

Un patient de 55 ans vous est adressé en consultation d'Hématologie par son médecin traitant pour une érythrose faciale associée une élévation des globules rouges à la numération formule sanguine.

A l'interrogatoire, vous retenez : Un tabagisme à 20 paquets/années, une consommation d'alcool exagérée ancienne, une HTA traitée de puis 3 ans par diurétiques, des acouphènes d'apparition récente, des douleurs des extrémités des doigts avec sensations de picotements et rougeurs.

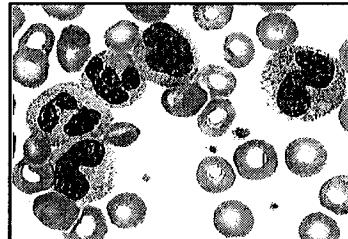
A l'examen clinique, vous notez une TA à 18/10, un pouls à 100 régulier, une surcharge pondérale (100 Kg pour 1,75 m), une érythrose faciale, tronculaire, palmaire et des varicosités du nez, une absence de dyspnée ou de cyanose, une auscultation pulmonaire normale, une érythrose des doigts des mains et des pieds, l'absence de tuméfaction d'adénopathies, un débord splénique indolore de 5 cm sur la ligne médio-claviculaire gauche, des lésions de grattage au niveau des mains.

A la numération vous notez :

Globules Rouges :  $6,55 \times 10^{12} /l$   
Hémoglobine : 190 g/l  
VGM : 85 fl  
Hématocrite : 58%  
CHM et CCHM Normaux  
Plaquettes :  $650 \times 10^9 /l$   
Globules Blancs :  $15 \times 10^9 /l$   
Neutrophiles : 75 %  
Eosinophiles : 1 %  
Basophiles : 1 %  
Lymphocytes : 15 %  
Monocytes : 1 %

**Question n°1 :** Quelles anomalies retrouvez-vous à l'hémogramme ?

**Question n°2 :** Vous vous apercevez qu'il manque à la formule sanguine 7% de cellules. Vous faites relire la lame de sang. On vous répond qu'il y a effectivement en plus, 5% de myélocytes et 2% de métamyélocytes. Comment s'appelle cette anomalie (ci-dessous) ?



**Question n°3 :** Quel examen demandez-vous pour affirmer qu'il existe une polyglobulie VRAIE ?

**Question n°4 :** La polyglobulie vraie est confirmée. Relevez les points anamnestiques, cliniques et paracliniques de l'énoncé qui vous orientent vers une polyglobulie PRIMITIVE ou maladie de VAQUEZ.

**Question n°5 :** Outre l'examen qui vous a permis d'affirmer la nature VRAIE de la polyglobulie, citez les examens complémentaires qui vont vous permettre un diagnostic POSITIF de polyglobulie primitive d'une polyglobulie secondaire (et non pas les examens qui éliminent un diagnostic différentiel).

**Question n°6 :** L'ensemble du tableau vous confirme que ce patient est bien porteur d'une maladie de VAQUEZ.

-Citez les 2 catégories d'outils thérapeutiques dont vous disposez.

-Quels sont les 2 risques évolutifs hématologiques à LONG terme de cette maladie ?

Un patient de 55 ans vous est adressé en consultation d'Hématologie par son médecin traitant pour une érythroose faciale associée une élévation des globules rouges à la numération sanguine.

A l'interrogatoire, vous retenez : Un tabagisme à 20 paquets/années, une consommation d'alcool exagérée ancienne, une HTA traitée de puis 3 ans par diurétiques, des acouphènes d'apparition récente, des douleurs des extrémités des doigts avec sensations de picotements et rougeurs.

A l'examen clinique, vous notez une TA à 18/10, un pouls à 100 régulier, une surcharge pondérale (100 Kg pour 1,75 m), une érythroose faciale, tronculaire, palmaire et des varicosités du nez, une absence de dyspnée ou de cyanose, une auscultation pulmonaire normale, une érythroose des doigts des mains et des pieds, l'absence de tuméfaction d'adénopathies, un débord splénique indolore de 5 cm sur la ligne médioclaviculaire gauche, des lésions de grattage au niveau des mains.

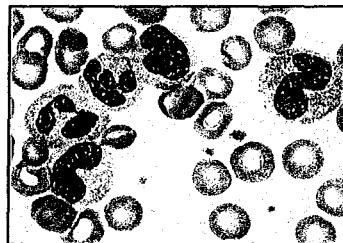
A la numération vous notez :

Globules Rouges : $6,55 \times 10^{12} / l$	Hémoglobine : 190 g/l	VGM : 85 fl
Hématocrite : 58%	CHM et CCHM Normaux	Plaquettes : $650 \times 10^9 / l$
Globules Blancs : $15 \times 10^9 / l$	Neutrophiles : 75 %	Eosinophiles : 1 %
Basophiles : 1 %	Lymphocytes : 15 %	Monocytes : 1 %

Question n°1 : Quelles anomalies retrouvez-vous à l'hémogramme ?

Hyperleucocytose.....	0,5
Polynucléose neutrophile.....	0,5
Thrombocytose.....	0,5
Polyglobulie .....	0,5

Question n°2 : Vous vous apercevez qu'il manque à la formule sanguine 7% de cellules. Vous faites relire la lame de sang. On vous répond qu'il y a effectivement en plus, 5% de myélocytes et 2% de métamyélocytes. Comment s'appelle cette anomalie (ci-dessous) ?



Myélémie.....	1
---------------	---

Question n°3 : Quel examen demandez-vous pour affirmer qu'il existe une polyglobulie VRAIE ?

Volume Sanguin Isotopique (ou volume globulaire isotopique).....	2,5
--	-----

Question n°4 : La polyglobulie vraie est confirmée. Relevez les points anamnestiques, cliniques et paracliniques de l'énoncé qui vous orientent vers une polyglobulie PRIMITIVE ou maladie de VAQUEZ.

Sexe masculin.....	0,5
Âge.....	0,5
Prurit à l'eau.....	0,5
Splénomégalie.....	0,5
Hyperleucocytose.....	
Myélémie.....	+0,5 pts si les 2 pts précédents n'ont pas été obtenus, 0 si obtenus
Thrombocytose (ou hyperplaquetose).....	

Question n°5 : Outre l'examen qui vous a permis d'affirmer la nature VRAIE de la polyglobulie, citez les examens complémentaires qui vont vous permettre un diagnostic POSITIF de polyglobulie primitive d'une polyglobulie secondaire (et non pas les examens qui éliminent un diagnostic différentiel).

Biopsie Ostéo-médullaire.....	1
Mutation JAK 2 V617F (ou : Mutation JAK 2, accepté).....	1
Culture de progéniteurs érythroïdes (ou : ECC (endogenous clonal colony-formation accepté).....	0,5
Dosage plasmatique d'érythropoïétine.....	0,5
Caryotype médullaire.....	0,5

Question n°6 : L'ensemble du tableau vous confirme que ce patient est bien porteur d'une maladie de VAQUEZ.

-Citez les 2 catégories d'outils thérapeutiques dont vous disposez.

-Quels sont les 2 risques évolutifs hématologiques à LONG terme de cette maladie ?

a. Saignées.....	
Chimiothérapie orale (ou : Hydroxyurée/Piprobroman/Busulfan acceptés).....	1
b.	
Leucémie aiguë (myéloïde) (ou : LA, LAM acceptés).....	1
Myélofibrose (secondaire).....	1

**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE K**

**Docteur BERGERON**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 15**

**EPREUVE DE CANCEROLOGIE**

**CAS N°2**

---

Il s'agit d'un petit garçon de 3 ans et demi qui est amené à votre cabinet par sa maman pour perte d'appétit, perte de la joie de vivre qu'il avait. Cliniquement, cet enfant se laisse facilement examiner mais avec des geignements et vous retrouvez à la palpation abdominale une masse palpable un petit peu dure de l'hypochondre gauche prolongeant un tout petit peu vers la ligne médiane. Il semble douloureux à la mobilisation des articulations, et présente un petit hématome péri-orbitaire droit qui selon la maman correspond à un hématome survenu après une chute il y a dix jours.

- 1) Pouvez-vous faire un résumé syndromique de ce cas clinique ?
- 2) Quelles sont vos hypothèses diagnostiques, et laquelle retiendriez-vous si vous souhaitiez être uniciste sur l'ensemble des syndromes ?
- 3) Quelle est votre conduite à tenir immédiate au cabinet ?
- 4) Quels vont être les examens simples que vous allez demander pour étayer votre diagnostic ?
- 5) La tumeur est dite rétro péritonéale, non rénale, d'origine vraisemblablement surrénalienne avec un prolongement méso-cœliaque. Vous êtes à l'hôpital, quels sont les examens supplémentaires que vous allez demander pour préciser la nature de la tumeur, évaluer son extension et sa dissémination ? Quelle est la signature biologique moléculaire que vous demandez pour compléter le bilan ?
- 6) Connaissez-vous les principes de base de la stratégie thérapeutique pour cette tumeur ?

**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE K**

**Professeur RAUDRANT**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 15**

**EPREUVE DE CANCEROLOGIE GYNECOLOGIQUE**

**CAS N°3**

---

Mme X. âgée de 44 ans vient vous consulter pour des saignements génitaux irréguliers, peu abondants survenant surtout après les rapports.

Elle a eu 5 enfants de 3 pères différents. Les grossesses et les accouchements se sont toujours bien déroulés.

Elle n'a plus de suivi gynécologique depuis la naissance de son dernier enfant il y a 10 ans.

Elle avait été traitée pour des condylomes génitaux à l'âge de 23 ans.

Elle fume 1 paquet de cigarettes par jours depuis l'âge de 17 ans. Elle se dit être en bonne santé par ailleurs mais un peu plus fatiguée ces derniers temps.

**Question 1 :**

Citez les principaux facteurs de risque de cancer du col de l'utérus.

**Question 2 :**

Quelle est la pathogénie du cancer du col utérin ? (agent responsable, mécanisme, anatomo-pathologie, chronologie).

**Question 3 :**

Vous visualisez de façon évidente une lésion bourgeonnante du col utérin, friable et saignant au contact. Décrivez votre examen clinique.

**Question 4 :**

Comment confirmez-vous le diagnostic de cancer du col utérin ?

**Question 5 :**

Quel bilan pré thérapeutique demandez-vous ? Justifiez.

**Question 6 :**

La tumeur est limitée au col utérin et mesure 3 cm. Il s'agit d'un carcinome épidermoïde. Un ganglion pelvien supra centimétrique et suspect est visualisé. Quel est dans les grandes lignes la prise en charge thérapeutique que vous proposez à la patiente ?

**Question 7 :**

Vous apprenez que la patiente à une fille de 15 ans, qui n'a pas encore eu de rapports sexuels. Que pouvez-vous lui proposer ? Quel suivi gynécologique préconisez-vous pour la fille ?

## GRILLE DE CORRECTION CAS CLINIQUE CANCER DU COL : 15 points

### Question 1 : 2 points

Facteurs de risque de cancer du col :

- ATCD de lésions condylomateuses et de dysplasie cervicale, d'infection par le papillomavirus
- activité sexuelle
  - o âge jeune au premier rapport
  - o partenaires multiples
- contraception oestro-progestative
- milieu socio-économique défavorable
- tabagisme
- immunodépression
- multiparité
- absence de suivi gynécologique

### Question 2 : 3 points

Pathogénie

- agent responsable : human papilloma virus (sérotypes oncogènes 16, 18, 31 33....), transmis par contact direct sexuel
- zone de jonction cervicale entre épithélium malpighien et glandulaire = zone de fragilité
- apparitions de lésions de dysplasie (néoplasie intra-épithéliale) de sévérité variable
- les lésions de bas grade et de haut grade peuvent évoluer en l'absence de traitement vers une lésion micro infiltrante puis infiltrante (en général en quelques années)
- type histologique le plus fréquent : carcinome épidermoïde

### Question 3 : 2 points

Examen clinique :

- interrogatoire : ATCD, suivi, facteurs de risque, retentissement local et général
- examen local permettant d'évaluer l'extension pelvienne de la tumeur aux paramètres et aux organes de voisinage
  - o spéculum, toucher vaginal et rectal
- examen général
  - o examen des seins
  - o état général, amaigrissement
  - o recherche d'une lésion secondaire
    - abdomen : ascite, hépatomégalie
    - examen pulmonaire
    - palpation des aires ganglionnaires et du ganglion de Troisier

Question 4 : 1 points

Confirmation du diagnostic

- biopsie
- examen anatomopathologique

Question 5 : 3 points

Bilan pré-thérapeutique :

- évaluation de l'extension locale par IRM pelvienne
  - o taille
  - o extension aux paramètres et aux organes de voisinage
  - o extension ganglionnaire
- évaluation de l'extension à distance par scanner thoraco-abdomino-pelvien
  - o extension abdominale et hépatique
  - o retentissement rénal et urétéral
  - o extension ganglionnaire rétro-péritonéale
  - o extension pulmonaire
- dosage du marqueur sérique : SCC
- bilan pré-opératoire
  - o consultation d'anesthésie
  - o bilan biologique pré-opératoire
  - o opérabilité

Question 6 : 2 point

Traitements :

- radiochimiothérapie et curiethérapie pré opératoire
- chirurgie radicale : colpo hysterectomie totale élargie non conservatrice et curage ganglionnaire pelvien et lombo aortique

Question 7 : 2 points

- Vaccination préventive (vaccin recombinant adsorbé)
- Examen gynécologique annuel avec frottis cervico-vaginal 1 an après le début des rapports
- Prévention, éducation sexuelle

**EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2008**

**DCEM 3**

**MODULE K**

**Professeur DROZ**

**DUREE 3 H**

**NOTEES SUR 15**

**EPREUVE DE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE**

---

**Questions sur la lecture critique de l'article :**

ESSAI RANDOMISE DE CHIMIOTHERAPIE STANDARD VERSUS CHIMIOTHERAPIE HAUTE DOSE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS GERMINALES NON SEMINOMATEUSES DE MAUVAIS PRONOSTIC.

Robert F Ozols et al.

*Journal of Clinical Oncology, 1988 ; 6 : 1031-1040.*

- 1- Quelle est la question posée par l'étude ?**
- 2- Quelle est l'hypothèse posée pour répondre à cette question ?**
- 3- Quel est le type de l'étude et quelles en sont ses caractéristiques statistiques ?**
- 4- Quels sont les critères d'inclusion et de non inclusion ?**
- 5- Quels est ou quels sont le ou les critères de jugement de cette étude ?**
- 6- Quelles sont les conclusions de cet essai ?**
- 7- Quels sont les biais éventuels de cette étude, et quelles sont les conséquences sur son interprétation ?**
- 8- Comment jugez-vous cet essai. Si vous pensez qu'il ne répond pas à la question initialement posée, comment devait-on le concevoir ? Si vous pensez qu'il répond à la question posée, comment pensez-vous que l'on peut en transposer les résultats dans la pratique ?**

**ESSAI RANDOMISE DE CHIMIOTHERAPIE STANDARD VERSUS  
CHIMIOTHERAPIE HAUTE DOSE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS  
GERMINALES NON SEMINOMATEUSES DE MAUVAIS PRONOSTIC.**

**Robert F Ozols et al**

**Journal of Clinical Oncology, 1988 ; 6 : 1031-1040.**

**Introduction :**

Pendant les années 1970, le traitement des tumeurs germinales non séminomateuses a progressé de manière importante, même chez des malades avec des métastases diffuses<sup>2</sup>. Le taux de réponse complète est situé entre 60 et 80 % et est obtenu avec une chimiothérapie basée sur le Cisplatine (PVB= Platine+Vinblastine+Bléomycine). Moins de 10 % des patients qui entrent en réponse complète rechutent. Néanmoins, une petite proportion de patients avec une maladie disséminée et des caractéristiques de mauvais pronostic a un taux de survie inférieur à 50 % avec ces chimiothérapies basées sur le Cisplatine. Le facteur pronostic le plus péjoratif est l'extension de la maladie auquel il faut ajouter le type histologique, le site primitif testiculaire ou extra gonadique, et l'élévation des marqueurs hCG (hormone Chorionique Gonadotrope) et AFP (Alpha Foetoprotéine). Pour ce groupe de patients ayant des caractéristiques de mauvais pronostic, il est envisagé de développer des chimiothérapies plus agressives. Dans cette catégorie de patients de mauvais pronostic seule une étude prospective comparant un traitement standard à une chimiothérapie expérimentale peut permettre d'éliminer les biais liés à la sélection des patients. Nous avons évalué une chimiothérapie plus agressive en utilisant de nouvelles combinaisons de médicaments avec le Cisplatine et en augmentant la dose de Cisplatine : il s'agit de la combinaison de Vinblastine-Bléomycine-Etoposide et double dose de Cisplatine (PVeBV). Les données de base pour utiliser ce protocole sont les suivantes :

1. Il a été montré qu'il y avait une relation dose/effet pour le Cisplatine<sup>4</sup>,
2. L'Etoposide a été montré actif après échec de chimiothérapies utilisant le Cisplatine<sup>5</sup>,
3. Vinblastine et la Bléomycine sont maintenus dans l'essai car ils ont démontré une efficacité dans des études antérieures.

Dans une étude de faisabilité, sur 6 patients, non pré-traités, avec un pronostic péjoratif on a mis en évidence l'absence de toxicité majeure et de décès toxique<sup>3</sup> avec le PVeBV. Une myélo-suppression a toutefois été observée. La toxicité rénale du Cisplatine est prévenue par l'administration d'une hyper hydratation avec un soluté hyper tonique. Sur cette base, le protocole randomisé du PVeBV versus protocole standard (PVB) a été initié en 1981.

**Méthode :**

**Critères pour l'inclusion dans l'essai.**

Entre Juin 1981 et Janvier 1986, 52 patients référés à l'Institut National du Cancer et atteints d'une tumeur germinale non séminomateuse de "mauvais pronostic" ont été inclus dans l'étude. Le protocole a été approuvé par le comité de revue des protocoles de l'Institut National du Cancer et tous les patients ont donné un consentement éclairé et signé. Les critères d'inclusion dans cette étude sont basés sur les résultats d'études du pronostic publiées en 1981 et incluaient les facteurs associés avec un taux de guérison inférieur à 50 %. Les études de modèles pronostiques en analyse multifactorielle n'étaient pas disponibles à ce moment<sup>1</sup>.

L'étude s'est terminée en Janvier 1986 quand le nombre de patients prévus a été inclus et l'analyse finale a été réalisée le 15 Avril 1987, quand tous les patients avaient au moins un suivi de un an. Pour être éligible dans l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic histologique confirmé de tumeur germinale non séminomateuse et la présence d'un au moins des facteurs suivants de mauvais pronostic :

1. une maladie avancée abdominale avec une masse abdominale palpable, une hydro néphrose, une atteinte du foie ou une masse non palpable mais mesurant plus de 10 cm sur un scanner abdominal.
2. atteinte du système nerveux central.
3. métastase thoracique, c'est-à-dire soit une masse médiastinale soit des métastases pulmonaires de plus de 5 cm ou plus de 5 métastases dont au moins une mesure de plus de 2 cm.
4. épanchement pleural avec cytologie maligne ou hypoxie sur la gazométrie.
5. tumeur germinale primitive extra gonadique, en particulier médiastinale.
6. stade métastatique sans envahissement massif mais avec un taux sérique d'AFP supérieur à 1000 ng/ml et/ou d'hCG supérieur à 10.000 UI/m.

#### **Stadification :**

Le malade à l'admission avait les examens sanguins standards incluant la détermination de l'hCG sérique, de l'AFP, de la LDH, NFP, radio de thorax, UIV, scanner thoraco-abdominal et en cas de signes neurologiques un scanner cérébral. Les mesures des épreuves fonctionnelles respiratoires, de la diffusion du CO et des gaz artériels étaient faites. Si les critères d'inclusion n'étaient pas retrouvés les malades étaient traités par un traitement standard et n'étaient pas randomisés.

#### **Randomisation et stratification :**

La randomisation était effectuée par le département de biostatistiques du programme clinique de l'Institut National du Cancer. Les patients étaient stratifiés selon la présence de métastases cérébrales et le site primitif de la tumeur (testicule versus extra gonadique). La randomisation a été faite dans un rapport 2/1 en faveur du protocole PVeBV de façon à obtenir plus d'informations sur l'effet et la toxicité dans le bras expérimental.

#### **Protocole de traitement :**

**Les patients ont été randomisés pour recevoir PVeBV et recevaient 3 cycles de chimiothérapie comportant une dose élevée de cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup>/j, les jours 1 à 5, Vinblastine 0,2 mg/kg/j, les jours 1 et 2, Bléomycine 30 UI en iv, les jours 1, 8 et 15 et Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j, les jours 1 à 5. Le traitement était administré tous les 21 jours. Après 3 cycles, si le patient avait encore une élévation des marqueurs, il recevait un 4<sup>ème</sup> cycle. A la fin des 3 ou 4 cycles de PVeBV, il était réalisé une réévaluation comportant les marqueurs et un scanner. Si l'imagerie était normal et que les taux d'hCG, d'AFP étaient normaux, le patient était considéré en réponse complète. S'il y avait des masses résiduelles, il était fait l'ablation chirurgicale de toutes les masses résiduelles. Si les masses résiduelles contenaient de la fibrose ou du tissu nécrotique ou du tératome mature et immature, le patient ne recevait pas de traitement complémentaire et le patient était évalué comme une réponse complète. Si les masses enlevées contenaient de la tumeur germinale active ou si les marqueurs n'étaient**

pas normalisés après le 4<sup>ème</sup> cycle de PVeBV, le patient recevait un cycle supplémentaire d'une dose intensifiée d'Etoposide suivie d'une autogreffe de moelle.

**Les patients randomisés pour recevoir le traitement standard par PVB** recevaient Cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/j, les jours 1 à 5, Vinblastine 0,3 mg/kg le jour 1 et Bléomycine 30 UI les jours 1, 8 et 15. Les cycles étaient administrés toutes les 3 semaines. Il était administré 4 cycles. Les patients qui avaient une normalisation des marqueurs après 4 cycles avaient une chirurgie d'exérèse de toutes les lésions résiduelles. Les patients qui avaient dans ces lésions résiduelles de la fibrose ou tératome mature ou immature ne recevaient pas de traitement supplémentaire. Si les masses contenaient des éléments de tumeur germinale active, les patients recevaient une cure de chimiothérapie de rattrapage avec haute dose de Cisplatine et Etoposide (PVeBV). Si les patients avaient une progression au cours de la chimiothérapie par PVB, ils étaient traités par le protocole expérimental PVeBV.

Après obtention d'une réponse complète par l'un ou l'autre des protocoles, les patients étaient ensuite suivis avec un dosage mensuel de l'hCG et de l'AFP et une radiographie du thorax. Les patients étaient considérés comme en rechute s'ils avaient une élévation persistante des marqueurs ou s'ils développaient une nouvelle progression morphologique qui contenait de la tumeur germinale prouvée histologiquement. Les patients qui rechutaient après traitement par PVB recevaient 3 cycles de chimiothérapie avec haute dose de Cisplatine (PVeBV). Les patients qui rechutaient après PVeBV étaient candidats à des études de phase II. Si les patients développaient une nouvelle masse tumorale sans élévation des marqueurs, il était réalisé une chirurgie d'exérèse complète. Si l'exérèse complète révélait du tératome aucun traitement complémentaire n'était administré.

#### **Modification des doses :**

Il n'y avait aucune modification de dose pour aucun des deux protocoles de traitement pour toxicité hématologique ou uropathie obstructive secondaire à la tumeur. La Bléomycine était omise si le patient développait une dyspnée avec une hypoxie ou une modification de sa radiographie du thorax ou une fibrose pulmonaire. Si il y avait une réduction de 50 % de la capacité de diffusion du CO, le traitement par Bléomycine était arrêté.

#### **Analyse statistique :**

La survie a été calculée à partir du premier jour de la chimiothérapie. La survie sans maladie a été calculée depuis la date où le patient a été évalué en réponse complète jusqu'à la date de la rechute. La probabilité de survie était calculée en utilisant la méthode Kaplan-Meier. L'évaluation des différences de survie entre les groupes était faite par la méthode Mantel-Cox avec un test bilatéral. Les courbes de survie sont basées sur la date de la randomisation initiale. L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Les taux de réponse complète ont été comparés en utilisant le test exact de Fisher et toutes les comparaisons étaient bilatérales.

#### **Résultats :**

Cinquante-deux patients avec des caractéristiques de mauvais pronostic ont été randomisés, 34 avec le PVeBV et 18 avec le PVB et tous les patients sont évaluables pour la réponse, la toxicité et la survie. Aucun patient n'a été exclu. Le suivi minimum après la fin du traitement est de 18 mois. La moitié des patients survivants ont eu un suivi supérieur à 4 ans. **Le tableau 1** résume les caractéristiques cliniques des patients. Environ 50 % des patients ont trois ou plus critères de mauvais pronostic. Seulement 13 % des patients ont un seul critère de

mauvais pronostic. Aucun patient n'avait comme critère l'élévation exclusive des marqueurs. Les caractéristiques des patients sont bien équilibrées entre les deux groupes. Toutefois deux patients du protocole PVeBV ont eu une insuffisance respiratoire liée à l'extension des métastases pulmonaires.

Le **tableau 2** résume les résultats de l'essai.

**Les réponses complètes dans le bras PVeBV** sont obtenues chez 30 sur 34 patients: par 3 cycles chez 20 patient et 4 cycles chez 9 patients. Un seul patient a eu une intensification de chimiothérapie avec autogreffe de moelle. Vingt-sept parmi les 30 patients ont eu une exérèse complète des masses résiduelles. 70 % d'entre eux avaient du tératome mature ou immature, un seul patient avait la persistance de tumeur germinale viable et il a reçu une haute dose avec autogreffe de moelle et reste en réponse complète à plus de 42 mois. Deux parmi les 30 patients en réponse complète ont rechuté après un suivi moyen de 30 mois. Il s'agit deux fois de carcinome embryonnaire à 9 mois et à 40 mois avec élévation des marqueurs et progression des métastases. L'un d'eux a eu une évolution malgré les traitements, l'autre a eu un protocole expérimental et est entré en réponse complète durable ultérieurement.

Après réponse complète au PVeBV, 3 autres patients ont développé une masse sans élévation des marqueurs. L'exérèse complète a révélé du tératome sans lésion résiduelle. Enfin 2 autres malades du protocole PVeBV sont morts d'insuffisance respiratoire progressive à 3 et 4 mois. L'autopsie a révélé une fibrose pulmonaire compatible avec une toxicité à la Bléomycine sans lésion résiduelle active.

**Dans le bras PVB**, 12 sur 18 patients sont entrés en réponse complète. Ces 12 patients avaient reçu 4 cycles de PVB. Onze parmi les 12 avaient des lésions résiduelles avec marqueurs tumoraux normaux. Tous les patients avaient un aspect de tératome, aucun n'avait la tumeur résiduelle germinale active. Trois parmi ces 12 patients ont eu une rechute avec tumeur germinale active. Ces 3 patients sont entrés en réponse complète par un protocole de rattrapage mais une seule réponse complète a duré plus de 24 mois. Les 2 autres patients ont développé une masse sans élévation des marqueurs. L'un d'eux a refusé une chirurgie, l'autre a eu une exérèse complète de lésions de tératome. Un patient est mort d'insuffisance respiratoire, 2 mois après la fin de la chimiothérapie et l'autopsie a trouvé des aspects compatibles avec une fibrose pulmonaire liée à la Bléomycine. Six parmi les patients traités par PVB ne sont pas rentrés en réponse complète. L'un est mort de métastase cérébrale à la fin du traitement. Les 5 autres ont été traités par le protocole expérimental (PVeBV), 4 sont morts de progression tumorale et 1 est mort de défaillance poly viscérale pendant l'intensification de la chimiothérapie avec autogreffe de moelle.

Malgré le fait que le taux de réponse initiale entre les deux protocoles n'est pas statistiquement différent, il y a une tendance en faveur du PVeBV (88 % versus 67 %,  $P = 0,14$ ). En terme de survie globale, il y a une tendance en faveur du protocole PVeBV. La survie à 5 ans pour le protocole PVeBV est de 78 % contre 46 % pour le protocole PVB ( $P = 0,06$ ) comme cela est montré dans la **figure 1**. Il y a un avantage significatif en survie sans maladie avec le PVeBV ( $P = 0,03$ ). Actuellement, 23 sur 34 patients (68 % randomisés dans le PVeBV) sont vivants et sont sans évidence de maladie de manière continue comparés à 6 sur 18 patients (33 %) randomisés dans le bras PVB ( $P = 0,02$ ). Soixante-seize pourcent des

malades randomisés dans le bras PVeBV sont sans évidence d'évolution comparés à 44 % dans le bras PVB ( $P = 0,05$ ).

#### **Toxicité :**

Il n'y a pas de différence de toxicité rénale entre les deux protocoles. La toxicité gastro-intestinale était plus importante avec le traitement PVeBV que le traitement standard. La neuropathie périphérique, c'est-à-dire des paresthésies, était avec le PVeBV de 21 % contre 16 % avec le PVB. Tous les patients dans les deux bras ont des anomalies de l'audiogramme. La myélo-suppression était plus sévère dans le bras PVeBV (**tableau 3**). Une neutropénie fébrile qui requiert des antibiotiques était observée chez 90 % des patients traités par PVeBV comparés à 61 % avec le PVB ( $P = 0,05$ ). Les infections bactériennes documentées sont survenues dans 38 % des cas de PVeBV contre 17 % avec le PVB. Si l'on regarde la toxicité par cycle, le PVeBV est plus toxique que le PVB. La toxicité la plus grave observée dans les deux bras chez 6 % des patients est une fibrose pulmonaire fatale (2 dans le bras PVeBV, 1 dans le bras PVB).

#### **Discussion :**

Dans une étude de faisabilité, nous avons observé chez des patients de mauvais pronostic que la double dose de Cisplatine avec Etoposide et l'association Vinblastine -Bleomycine a permis d'entraîner 6 fois une réponse complète avec une toxicité acceptable. Malgré les progrès des chimiothérapies basés sur le Cisplatine certains patients conserveraient, avec des critères de mauvais pronostic, un taux de guérison inférieur à 50 %. C'est ce qui a justifié notre essai. Dans ce groupe de patients, le traitement standard PVB produit une survie à 5 ans de 48 %. Le programme PVeBV permet d'obtenir dans notre étude une survie à 5 ans de 78 % ce qui représente un avantage substantiel. La survie libre de tumeur germinale est même plus impressionnante en faveur du PVeBV (**figure 2**). Cela est d'autant plus net que le groupe de patient traité par PVeBV a plutôt des caractéristiques de plus mauvais pronostic, entre autre au niveau pulmonaire. Si des patients avaient eu une réponse spectaculaire à la chimiothérapie avec une décroissance de l' hCG , certains sont morts de défaillance respiratoire rapidement progressive et représentent la moitié des décès initiaux dans le bras PVeBV. D'autres observations sont tirées de cette étude : les patients du bras PVB qui n'obtiennent pas une réponse complète ne sont pas rattrapés quand ils sont immédiatement transférés vers le bras expérimental. Par contre, les patients dans le bras PVB qui obtiennent une réponse complète et qui rechutent sont rattrapés par le protocole expérimental et l'un d'eux a obtenu une réponse complète durable. Ces observations plaident contre l'utilisation d'une chimiothérapie moins toxique avec l'idée de réservé la chimiothérapie à haute dose aux patients qui n'obtiennent pas une réponse complète. L'augmentation de l'efficacité du bras expérimental est accompagnée d'une augmentation de toxicité: plus de toxicité hématologique, plus de neutropénie fébrile, plus d'infections. Il n'y a pas eu de décès toxique en rapport avec une infection. Néanmoins un suivi attentif en soins intensifs a été nécessaire pour la conduite du traitement. La toxicité majeure a été la toxicité pulmonaire. Elle a été observée de manière égale dans les deux bras alors que la dose de Bleomycine était la même. Elle a été observée malgré un suivi attentif et une dose qui ne peut pas dépasser 360 UI de Bleomycine pour l'ensemble des traitements. Il est nécessaire d'établir le rôle de la Bleomycine dans le traitement des patients de mauvais pronostic. Néanmoins, l'efficacité plus importante du

PVeBV peut être en rapport avec l'augmentation de dose du Cisplatine ou l'addition d'Etoposide ou un effet synergique de la combinaison. Une étude d'un groupe coopérateur américain a comparé le protocole PVB contre l'association Bléomycine/Etoposide et Cisplatine (BEP) chez des patients atteints de tumeurs germinales<sup>5</sup>. Dans le groupe des patients classés de mauvais pronostic selon la classification d'Indianapolis<sup>1</sup>, le BEP est associé avec une augmentation du taux de réponse complète (77 contre 61 %) et une augmentation de la survie ( $P= 0,048$ ). Nous avons reclassé les patients de notre étude dans la classification d'Indianapolis et nous avons observé que 78 % des patients étaient dans le groupe de mauvais pronostic. Mais 4 patients ayant reçu PVB étaient dans le groupe de pronostic intermédiaire et 7 patients traités par PVeBV étaient rétrospectivement dans le groupe de pronostic intermédiaire selon la classification d'Indianapolis. Dans notre étude, tous les 11 patients qui avaient des caractéristiques du groupe de pronostic intermédiaire de la classification d'Indianapolis sont entrés en réponse complète. Si ces patients sont exclus de l'analyse de l'étude, le taux de réponse complète du bras PVB est de 57 % et du bras PVeBV est de 85 %. Le taux de réponse du PVeBV (85%) est très semblable au taux de réponse de 77 % du protocole BEP. Si l'on n'inclut donc que les patients de mauvais pronostic de la classification d'Indianapolis, l'avantage du PVeBV n'est pas significativement diminué mais la concordance des études montre que l'Etoposide joue un rôle important dans le traitement des protocoles de mauvais pronostic. La justification pour l'utilisation d'une dose double de Cisplatine est liée à une étude prospective publiée<sup>4</sup> qui a comparé l'association de Vinblastine -Bléomycine à une dose soit de 120 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatine soit de 75 mg/m<sup>2</sup> de Cisplatine. Cette étude a révélé un effet significativement meilleur de la dose de 120 mg/m<sup>2</sup>. On ne peut toutefois pas établir s'il y a un effet parallèle entre 75 mg/m<sup>2</sup> et 120 mg/m<sup>2</sup> et entre 100 et de 200 mg/m<sup>2</sup>. Il reste que notre étude montre un effet supérieur de l'association PVeBV comportant une double dose de Cisplatine et associé à Etoposide.

**Tableau1**

Caractéristiques des malades.

	Traitement			
	PVeBV		PVB	
	N= 34		N= 18	
<b>Facteurs de risque</b>	Nombre	%	Nombre	%
Maladie abdominale avancée	25	<b>74</b>	15	<b>83</b>
Métastases hépatiques	6	<b>18</b>	1	<b>6</b>
Maladie pulmonaire avancée	21	<b>62</b>	9	<b>50</b>
Insuffisance respiratoire	2	<b>6</b>	0	<b>0</b>
Abdomen et poumon avancés	12	<b>35</b>	6	<b>33</b>
<b>Tumeur primitive</b>				
Testiculaire	25	<b>74</b>	15	<b>83</b>
Extragonadique	9	<b>26</b>	3	<b>17</b>
<b>Marqueurs tumoraux</b>				
Elevation hCG et/ou AFP	33	<b>97</b>	18	<b>100</b>
hCG > 10.000 UI/L	8	<b>24</b>	4	<b>22</b>
AFP > 1.000 ng/ml	14	<b>41</b>	7	<b>39</b>
Méタstases cérébrales	1	<b>3</b>	1	<b>6</b>
<b>Nb de facteurs de risque</b>				
1	3	<b>9</b>	4	<b>22</b>
2	15	<b>44</b>	5	<b>28</b>
3	5	<b>15</b>	5	<b>28</b>
4	7	<b>21</b>	4	<b>22</b>
5	4	<b>12</b>	0	<b>0</b>

**Tableau2**

Résultats du traitement.

	PVeBV N= 34	PVB N = 18		<i>p</i> (bilat- éral)	
		Nb	%		
		Nb	%		
Réponses complètes	30/34	<b>88</b>	12/18 8	<b>67</b>	0,14*
Rechutes globales	5/30	<b>17</b>	5/12	<b>41</b>	0,2*
Rechutes de la tumeur germinale	2/30	<b>7</b>	3/12	<b>25</b>	0,2*
Survie globale		<b>78</b>		<b>48</b>	0,06**
En vie sans maladie évolutive	23/34	<b>68</b>	6/18	<b>33</b>	0,02*
Survie sans maladie des répondeurs complets		<b>75</b>		<b>53</b>	0,03**
En vie et libre de récidive de tumeur germinale	26/34	<b>76</b>	8/18	<b>44</b>	0,05*
Survie sans maladie (rechutes de tumeur germinale) des répondeurs complets		<b>85</b>		<b>72</b>	0,08**

\* = test exact de Fisher ; \*\* = test de Mantel-Cox.

**Tableau3**

Toxicités.

	Par patient				Par cycle			
	PVeBV (n=34)		PVB (n=18)		PVeBV (n=106)		PVB (n=56)	
Toxicités	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Globules blancs < 1.000/ $\mu$ l	31	91	9	30	67	64	15	23
Antibiothérapie administrée	30	88	11	61	56	53	21	32
Infections identifiées	13	38	3	17	14	13	4	6
Plaquettes < 20.000/ $\mu$ l	19	34	4	22	29	28	5	7

**Figure1**

Survie globale des patients traités par PVeBV • ou PVB □.

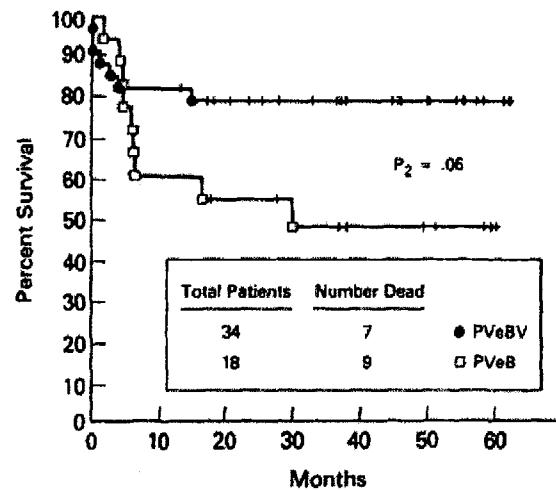
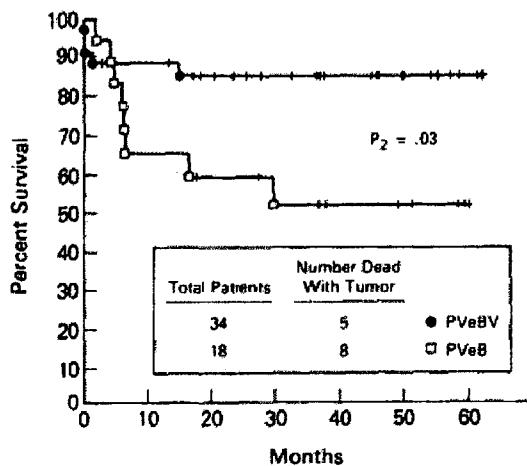


Figure 2

Survie libre de tumeur germinale des patients traités par PVeBV • ou PVB □.



**Note d'information complémentaire :**

Le protocole BEP comporte Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j, les jours 1 à 5, Cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/jour, les jours 1 à 5, Bléomycine 30 UI les jours 1, 8 et 15. Quatre cycles à 3 semaines d'intervalle.

**Tableau de la classification d'Indianapolis<sup>1</sup>.**

**Table 2. Indiana Classification of Extent of Disease**

**Minimal**

1. Elevated HCG and/or  $\alpha$ FP-only
2. Cervical nodes ( $\pm$  non-palpable retroperitoneal nodes)
3. Unresectable, but nonpalpable, retroperitoneal disease
4. Minimal pulmonary metastases—less than five per lung field and the largest < 2 cm ( $\pm$  nonpalpable abdominal disease)

**Moderate**

5. Palpable abdominal mass as only anatomical disease
6. Moderate pulmonary metastases—five to ten pulmonary metastases per lung field and the largest < 3 cm or a mediastinal mass < 50% of the intrathoracic diameter or a solitary pulmonary metastasis any size > 2 cm ( $\pm$  nonpalpable abdominal disease)

**Advanced**

7. Advanced pulmonary metastases—mediastinal mass > 50% of the intrathoracic diameter or greater than ten pulmonary metastases per lung field or multiple pulmonary metastases > 3 cm ( $\pm$  nonpalpable abdominal disease)
8. Palpable abdominal mass plus pulmonary metastases
  - 8.1—minimal pulmonary
  - 8.2—moderate pulmonary
  - 8.3—advanced pulmonary
9. Hepatic, osseous, or CNS metastases

## Reference List

- <sup>1</sup> R. Birch, *et al.*, "Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors," *J. Clin. Oncol.* **4**(3), 400 (1986).  
Ref Type: Journal
- <sup>2</sup> L. H. Einhorn, "Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture," *Cancer Res.* **41**(9 Pt 1), 3275 (1981).  
Ref Type: Journal
- <sup>3</sup> R. F. Ozols, *et al.*, "Treatment of poor prognosis nonseminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen," *Cancer* **51**(10), 1803 (1983).  
Ref Type: Journal
- <sup>4</sup> M. K. Samson, *et al.*, "Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southwest Oncology Group study," *Cancer* **53**(5), 1029 (1984).  
Ref Type: Journal
- <sup>5</sup> S. D. Williams, *et al.*, "Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide," *N. Engl. J. Med.* **316**(23), 1435 (1987).  
Ref Type: Journal
- <sup>6</sup> S. D. Williams, *et al.*, "VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms," *Cancer* **46**(10), 2154 (1980).  
Ref Type: Journal

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008

DCEM 3

MODULE 8 / E

Professeur : Isabelle DURIEU

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE D' Immunopathologie - Réaction Inflammatoire

CAS N° 1

---

M. M 67 ans, est adressé par son médecin traitant pour une anémie évoluant depuis deux ans et s'accompagnant d'une dyspnée d'effort et d'une asthénie. Il n'y a pas de notion d'amaigrissement récent, pas d'altération de l'état général. Plusieurs explorations ont déjà été réalisées dont une fibroscopie et une coloscopie qui se sont révélées normales. M. M est connu pour avoir une HTA, un tabagisme arrêté depuis 20 ans (estimé à 20 paquets-année) et il boit ½ litre de vin par jour. Il n'a pas d'antécédents familiaux. Son traitement habituel comporte :

- TARDYFERON 1 par jour
- ATACAND : 1 par jour (Sartan : antagoniste de l'angiotensine 2)

A l'examen M. M pèse 66 kilos, mesure 1 m 75, la TA est à 160/80 mmHg et le pouls à 86/minute. L'examen clinique est normal.

Le bilan biologique que le patient a déjà réalisé en ville montre :

Hb 6.4 g/dl (N : 13-17 chez l'homme), VGM : 101 fl ; GB 8000/mm<sup>3</sup> dont 72% de PNN, 22% de lymphocytes, 0% de basophiles, 0% d'éosinophiles, 4% de monocytes, plaquettes : 283 000/mm<sup>3</sup>, urée 12.45 mmol/l ; sodium 125 mmol/l ; potassium : 3.9 mmol/l ; protidémie : 111g/l créatinine 126 umol/l ; glycémie 8.5 mmol/l ; VS : 140 mm à la première heure. CRP : 8mg/l, fibrinogène à 4g/l.

**QUESTIONS :**

**Première question :**

- Quel diagnostic principal évoquez-vous et sur quel argument ?

**Deuxième question :**

- Commentez l'ensemble des résultats biologiques qui vous sont donnés. Les explorations endoscopiques qui ont été réalisées vous paraissent-elles justifiées ? Commentez brièvement votre réponse.

**Troisième question :**

- Quelles explorations complémentaires demandez-vous et dans quel objectif ?

**Quatrième question :**

Le diagnostic que vous avez évoqué est confirmé. Sur les éléments dont vous disposez quel en est le stade ? Quels sont les autres éléments paracliniques qui contribuent à la classification de la maladie ?

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE 8 / E**

**Docteur Philippe REIX**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 20**

**EPREUVE D' Immunopathologie - Réaction Inflammatoire**

**CAS N° 2**

---

Arthur, 10 ans, se présente aux urgences à 8h du matin, accompagné de sa grand-mère chez qui il est en vacances depuis la veille au soir. Il présente depuis son arrivée dans la maison, une dyspnée aiguë, allant en s'aggravant, apparue lors de la nuit précédente lorsqu'il s'est installé dans la chambre à coucher (qui n'est occupée que lorsqu'il vient chez sa grand-mère). Dans ses antécédents, vous notez la notion de bronchiolites à répétition les 3 premières années de vie et d'eczéma ainsi qu'une allergie à l'arachide.

Arthur a présenté un épisode similaire il y a un an lors d'un séjour dans la maison de sa grand-mère. En dehors de cela il ne présente aucun symptôme fonctionnel respiratoire.

A l'interrogatoire, la dyspnée est permanente, sifflante, s'associant à une toux sèche, quinteuse, insomniante. Les symptômes n'ont été que partiellement améliorés par une bouffée de ventoline donnée au cours de la nuit par sa grand mère.

**A l'examen aux urgences**

Fréquence respiratoire à 25c/min, fréquence cardiaque à 100c/min

Saturation en oxygène à 96%, TA à 100/72

Tirage sous costal modéré, pas de balancement thoraco-abdominal

Sibilants diffus

Pas de difficultés d'élocution, état de conscience normal.

**Question 1.**

Comment qualifiez-vous la sévérité de cette crise d'asthme ? Argumentez.

**Question 2.**

Quelles mesures thérapeutiques immédiates mettez-vous en route ? Quelles modalités de surveillance prévoyez-vous ?

**Question 3.**

Quels examens complémentaires vous semblent utiles dans l'évaluation de cet asthme ; immédiatement ? secondairement ?

**Question 4.**

Quel(s) allergène(s) vous semble(nt) être à l'origine de cette crise d'asthme ? Quels conseils d'éviction spécifiques donneriez-vous ?

**Question 5.**

Les éléments cliniques vous orientent vers le diagnostic d'asthme intermittent allergique. En l'absence de nécessité de traitement de fond de l'asthme, quel document important pour l'autogestion des crises d'asthme vous semble nécessaire pour Arthur et ses parents ?

**Question 6.**

Quels sont, selon vous, les facteurs supposés être à l'origine de l'augmentation de la prévalence des allergies respiratoires chez l'enfant ? L'asthme allergique de l'enfant est-il une maladie fréquente ? Quelle en est la prévalence ?

Arthur, 10 ans, se présente aux urgences à 8h du matin, accompagné de sa grand-mère chez qui il est en vacances depuis la veille au soir. Il présente depuis son arrivée dans la maison, une dyspnée aiguë, allant en s'aggravant, apparue lors de la nuit précédente lorsqu'il s'est installé dans la chambre à coucher (qui n'est occupée que lorsqu'il vient chez sa grand-mère).

Dans ses antécédents, vous notez la notion de bronchiolites à répétition les 3 premières années de vie et d'eczéma ainsi qu'une allergie à l'arachide.

Arthur a présenté un épisode similaire il y a un an lors d'un séjour dans la maison de sa grand-mère. En dehors de cela il ne présente aucun symptôme fonctionnel respiratoire.

A l'interrogatoire, la dyspnée est permanente, sifflante, s'associant à une toux sèche, quinteuse, insomnante. Les symptômes n'ont été que partiellement améliorés par une bouffée de ventoline donnée au cours de la nuit par sa grand mère.

A l'examen aux urgences

Fréquence respiratoire à 25c/min, fréquence cardiaque à 100c/min

Saturation en oxygène à 96%, TA à 100/72

Tirage sous costal modéré, pas de balancement thoraco-abdominal

Sibilants diffus

Pas de difficultés d'élocution, état de conscience normal.

#### Question 1.

Comment qualifiez-vous la sévérité de cette crise d'asthme ? Argumentez.

#### Question 2.

Quelles mesures thérapeutiques immédiates mettez-vous en route ? Quelles modalités de surveillance prévoyez-vous ?

#### Question 3.

Quels examens complémentaires vous semblent utiles dans l'évaluation de cet asthme ; immédiatement ? secondairement ?

#### Question 4.

Quel(s) allergène(s) vous semble(nt) être à l'origine de cette crise d'asthme ? Quels conseils d'éviction spécifiques donneriez-vous ?

#### Question 5.

Les éléments cliniques vous orientent vers le diagnostic d'asthme intermittent allergique. En l'absence de nécessité de traitement de fond de l'asthme, quel document important pour l'autogestion des crises d'asthme vous semble nécessaire pour Arthur et ses parents ?

#### Question 6.

Quels sont, selon vous, les facteurs supposés être à l'origine de l'augmentation de la prévalence des allergies respiratoires chez l'enfant ? L'asthme allergique de l'enfant est-il une maladie fréquente ? Quelle en est la prévalence ?

### Réponses

#### Question 1.

Il s'agit d'une crise d'asthme légère.

En effet, la dyspnée est modérée (parle sans problème), les signes de lutte discrets, la saturation en oxygène est normale. Enfin, il n'y a pas de retentissement neurologique, hémodynamique.

#### Question 2.

Administrations répétées pendant 1 heure de bronchodilatateur de courte durée d'action (salbutamol), en aérosol doseur ou en nébulisation (bien que l'utilisation de nébulisations soit réservée aux crises d'asthme grave).

Administration de corticoïdes si amélioration clinique incomplète.

Poursuite des bronchodilatateurs pendant 7 à 10 j et des corticoïdes 3 à 5 jours si amélioration franche et stable de l'état respiratoire, sinon hospitalisé le patient.

Surveillance de la dyspnée, des signes de lutte, de la disparition des sibilants, de la FR, FC, de la saturation en oxygène et du débit-mètre de pointe.

#### Question 3.

Dans l'immédiat : la radiographie de thorax de face (dans la démarche d'un diagnostic différentiel d'une dyspnée aiguë sifflante plus que pour la recherche d'un facteur déclenchant pulmonaire infectieux)

Secondairement : exploration fonctionnelle respiratoire et consultation allergologique pour réalisation de tests cutanés guidés par un interrogatoire minutieux.

#### Question 4.

Il est probable que les acariens (*dermatophagoides pteronyssinus* et/ou *farinae*) soient à l'origine de la survenue des crises d'asthme d'Arthur. On retrouve notamment la notion d'unité de lieu (la chambre) et de temps (à chaque visite chez la grand-mère).

On propose de mettre en place des mesures d'éviction des acariens :

Aération des pièces (de la chambre notamment)

Enlever moquette, rideaux, tentures, dessus de lit, peluches

Utilisation d'une literie synthétique, éventuellement d'une housse antiacarien

Lavage régulier (trimestriel) des draps

**Question 5.**

Le plan d'action fait parti des documents indispensables à l'éducation thérapeutique des patients asthmatiques et de leur famille. Il doit être rédigé avec eux et expliqué en détail au cours de la consultation.

**Question 6.**

Les facteurs impliqués sont essentiellement environnementaux (pollution atmosphérique d'origine domestique et industrielle) et probablement peu d'origine génétique.

Il s'agit de la maladie pédiatrique chronique la plus fréquente. La prévalence de l'asthme allergique est située entre 7 et 9%.

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE 8 / E**

**Professeur Denis JULLIEN**

**DUREE 1 H**

**NOTEED SUR 20**

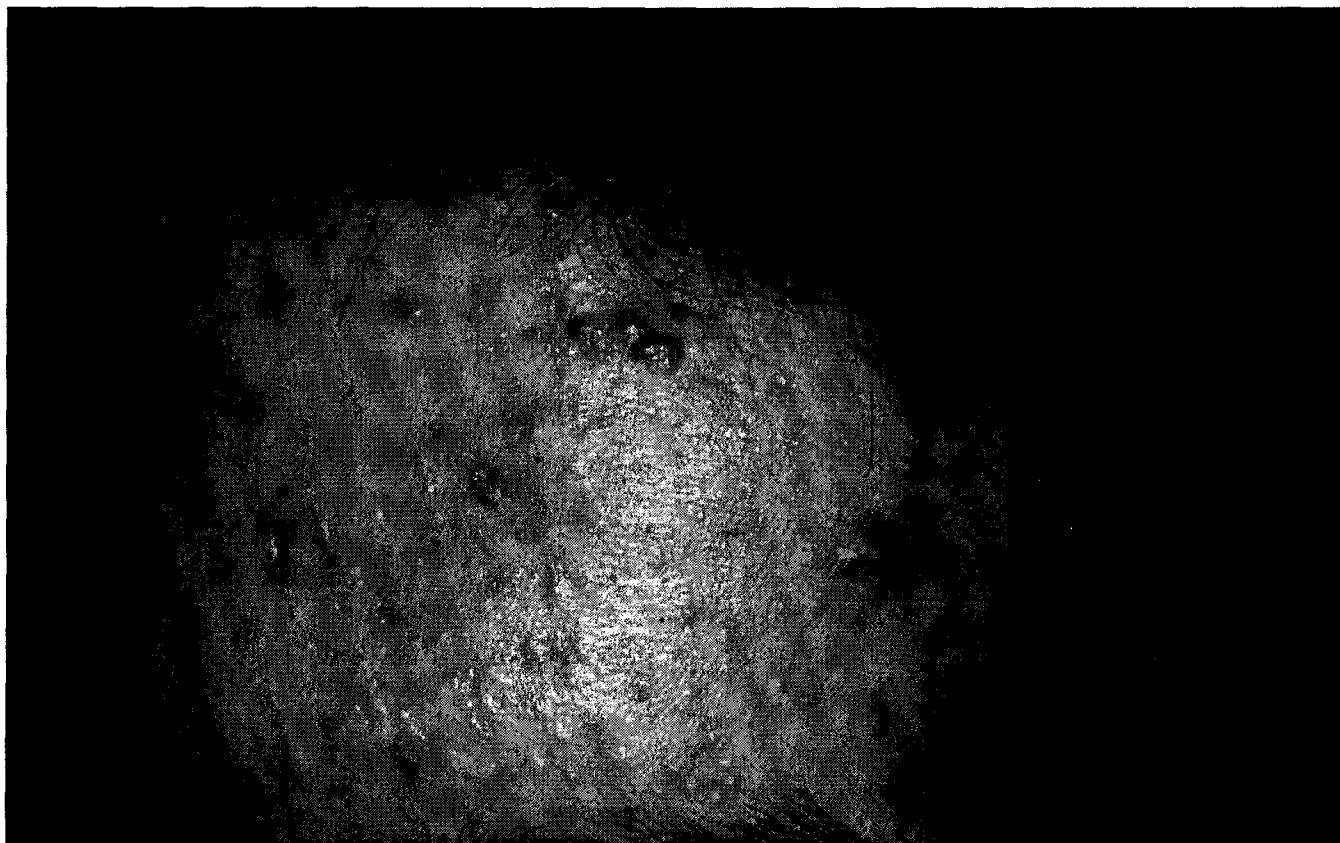
**EPREUVE D' Immunopathologie - Réaction Inflammatoire**

**CAS N° 3**

---

Pierre M a 16 ans. Il vous consulte pour des lésions de la face et du haut du dos apparues progressivement depuis 4 ans et pour lesquelles il utilise des traitements locaux conseillés par son pharmacien. L'extension des lésions malgré ces traitements est le motif de sa visite.

La photo jointe vous montre ses lésions du front. Elles sont représentatives de toutes les autres lésions que vous pouvez observer chez lui. En dehors de ces lésions, il n'y a pas d'autre anomalie à l'examen clinique ou à l'interrogatoire.



## Questions :

- 1) Quelles lésions élémentaires observez-vous ?**
- 2) Quel diagnostic retenez-vous ?**
- 3) De l'absence de quelles lésions vous êtes vous assuré pour éliminer la plus fréquente des formes graves de cette maladie. Quelle est cette forme ?**
- 4) Devant ce tableau, à juste titre, vous n'avez pas retenu le diagnostic de rosacée. Quels éléments vous ont conduit à éliminer cette autre dermatose de la face ?**
- 5) Quels sont les trois facteurs qui interviennent dans la genèse des lésions élémentaires présentées par Pierre ? Comment sont-ils impliqués dans la genèse des lésions ?**
- 6) Devant ce tableau dont la sévérité reste modérée mais dont l'évolution est prolongée et les lésions étendues, quelle est votre stratégie thérapeutique initiale (Pierre n'a aucune contre-indication médicamenteuse) ? Quand revoyez-vous Pierre pour juger de l'efficacité du traitement ?**
- 7) lorsque vous revoyez Pierre à la date convenue, il est très satisfait du traitement. Vous ne notez plus aucune lésion inflammatoire. Comment envisagez-vous la poursuite de sa prise en charge thérapeutique ?**

Pierre M a 16 ans. Il vous consulte pour des lésions de la face et du haut du dos apparues progressivement depuis 4 ans et pour lesquelles il utilise des traitements locaux conseillés par son pharmacien. L'extension des lésions malgré ces traitements est le motif de sa visite.

La photo jointe vous montre ses lésions du front. Elles sont représentatives de toutes les autres lésions que vous pouvez observer chez lui. En dehors de ces lésions, il n'y a pas d'autre anomalie à l'examen clinique ou à l'interrogatoire.



Questions :

- 1) Quelles lésions élémentaires observez vous ?
- 2) Quel diagnostic retenez vous ?
- 3) De l'absence de quelles lésions vous êtes vous assuré pour éliminer la plus fréquente des formes graves de cette maladie. Quelle est cette forme ?
- 4) Devant ce tableau, à juste titre, vous n'avez pas retenu le diagnostic de rosacée. Quels éléments vous ont conduit à éliminer cette autre dermatose de la face ?
- 5) Quels sont les trois facteurs qui interviennent dans la genèse des lésions élémentaires présentées par Pierre ? Comment sont-ils impliqués dans la genèse des lésions ?
- 6) Devant ce tableau dont la sévérité reste modérée mais dont l'évolution est prolongée et les lésions étendues, quelle est votre stratégie thérapeutique initiale (Pierre n'a aucune contre-indication médicamenteuse) ? Quand revoyez vous Pierre pour juger de l'efficacité du traitement ?
- 7) lorsque vous revoyez Pierre à la date convenue, il est très satisfait du traitement. Vous ne notez plus aucune lésion inflammatoire. Comment envisagez vous la poursuite de sa prise en charge thérapeutique ?

## Réponses

### 1) Quelles lésions élémentaires observez vous ?

Séborrhée, microkystes, papules, pustules (± comédons).

### 2) Quel diagnostique retenez vous ?

Une Acné papulo-pustuleuse.

### 3) De l'absence de quelles lésions vous êtes vous assuré pour éliminer la plus fréquente des formes graves de cette maladie. Quelle est cette forme ?

Macrokystes, nodules inflammatoires, éventuellement abcès et fistules.

Une Acné nodulaire ou Acné conglobata

### 4) Devant ce tableau, à juste titre, vous n'avez pas retenu le diagnostique de rosacée. Quels éléments vous ont conduit à éliminer cette autre dermatose de la face ?

Epidémiologie : maladie dont le pic de fréquence est à 40/50 ans. Ici le patient est trop jeune.

Clinique : ici il s'agirait d'un stade papulo-pustuleux, donc d'un stade d'état de la maladie qui fait suite au stade vasculaire. Or on observe ni érythrose, ni télangiectasies, et il n'est pas fait mention de flushs. Par ailleurs la séborrhée et les microkystes n'appartiennent pas au tableau de la rosacée.

### 5) Quels sont les trois facteurs qui interviennent dans la genèse des lésions élémentaires présentées par Pierre ? Comment sont-ils impliqués dans la genèse des lésions ?

- Séborrhée : L'hypersécrétion sébacée est la condition nécessaire à la formation de lésions d'acné

- Kéatinisation infundibulaire : La formation du comédon relève d'un processus de kéatinisation de la partie profonde de l'infundibulum des follicules sébacés. L'hyperkératose entraîne l'obstruction du follicule et la rétention du sébum produit en amont.

- Microbes et facteurs de l'inflammation : La flore anaérobie des follicules sébacés (*Propionibacterium acnes*) est responsable du processus inflammatoire par divers mécanismes : hydrolyse des triglycérides en acides gras libres comédogènes, induction d'anticorps, activation du complément et du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

### 6) Devant ce tableau dont la sévérité reste modérée mais dont l'évolution est prolongée et les lésions étendues, quelle est votre stratégie thérapeutique initiale (Pierre n'a aucune contre-indication médicamenteuse) ? Quand revoyez vous Pierre pour juger de l'efficacité du traitement ?

Il s'agit d'une acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) dans une forme étendue et d'évolution prolongée.

Le traitement va comporter une phase d'attaque et une phase d'entretien.

A la phase d'attaque

La stratégie NON médicamenteuse fera appel à :

- A une hygiène adaptée

- A des recommandations sur la manipulation des lésions, la photoprotection.

La stratégie médicamenteuse fera appel,

- A une antibiothérapie générale, privilégiant les **cyclines** en première intention, pour une durée d'au moins 3 mois.

Associée à

- Un traitement local, qui sera soit le peroxyde de benzoyle (afin d'augmenter l'efficacité sur les lésions inflammatoires et de limiter l'apparition de résistances bactériennes), soit un rétinoïde local (afin d'améliorer l'efficacité sur les lésions rétentionnelles, et également sur les lésions inflammatoires pour l'adapalène), soit l'association des deux.

Le patient sera revu après 3 mois pour juger de l'efficacité et de l'observance.

### 7) lorsque vous revoyez Pierre à la date convenue, il est très satisfait du traitement. Vous ne notez plus aucune lésion inflammatoire. Comment envisagez vous la poursuite de sa prise en charge thérapeutique ?

On entre dans une phase d'entretien.

Le traitement d'entretiens repose sur les rétinoïdes locaux (Seul l'adapalène à 0,1% a démontré son efficacité dans ce cadre), éventuellement en association avec le gluconate de zinc oral.

Les mesures d'hygiène adaptées doivent être poursuivies.

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I** **Professeur FINET**

**DUREE 1 H** **NOTE SUR 15**

**EPREUVE DE CARDIOLOGIE** **CAS N°1**

---

Un homme âgé de 71 ans se présente au service des urgences pour un tableau douloureux thoracique d'apparition récente.

Le patient a présenté à trois reprises, ces deux derniers jours, des douleurs thoraciques constrictives retrosternales sans irradiation, spontanées, d'une durée d'environ quinze minutes sauf la première (vingt minutes), sans signe associé.

Le patient dit avoir subi une coronarographie il y a cinq ans avec mise en place d'un ressort sur la coronaire droite. Vous ne disposez pas de compte-rendu de cette intervention.

Le patient est par ailleurs diabétique non insulino-dépendant, ne présente pas d'hypertension artérielle, mais il est pléthorique.

Vous réalisez un ECG douze dérivations.

Les examens biologiques demandés montrent une numération formule et un ionogramme sanguin avec créatininémie normale, une troponine à 2,1 µg/l (N < 0,10 µg/l), une CRP à 7 mg/l (N < 1 mg/l), et un BNP à 80 ng/l (N < 100 ng/l).

A part son anti-diabétique oral (Metformine 850 mg 1/J), le patient ne prenait aucune autre thérapeutique.

**QUESTIONS :**

**1°) Interprétation de l'ECG.**

**2°) Interprétation des trois résultats biologiques en expliquant ce qu'ils expriment respectivement.**

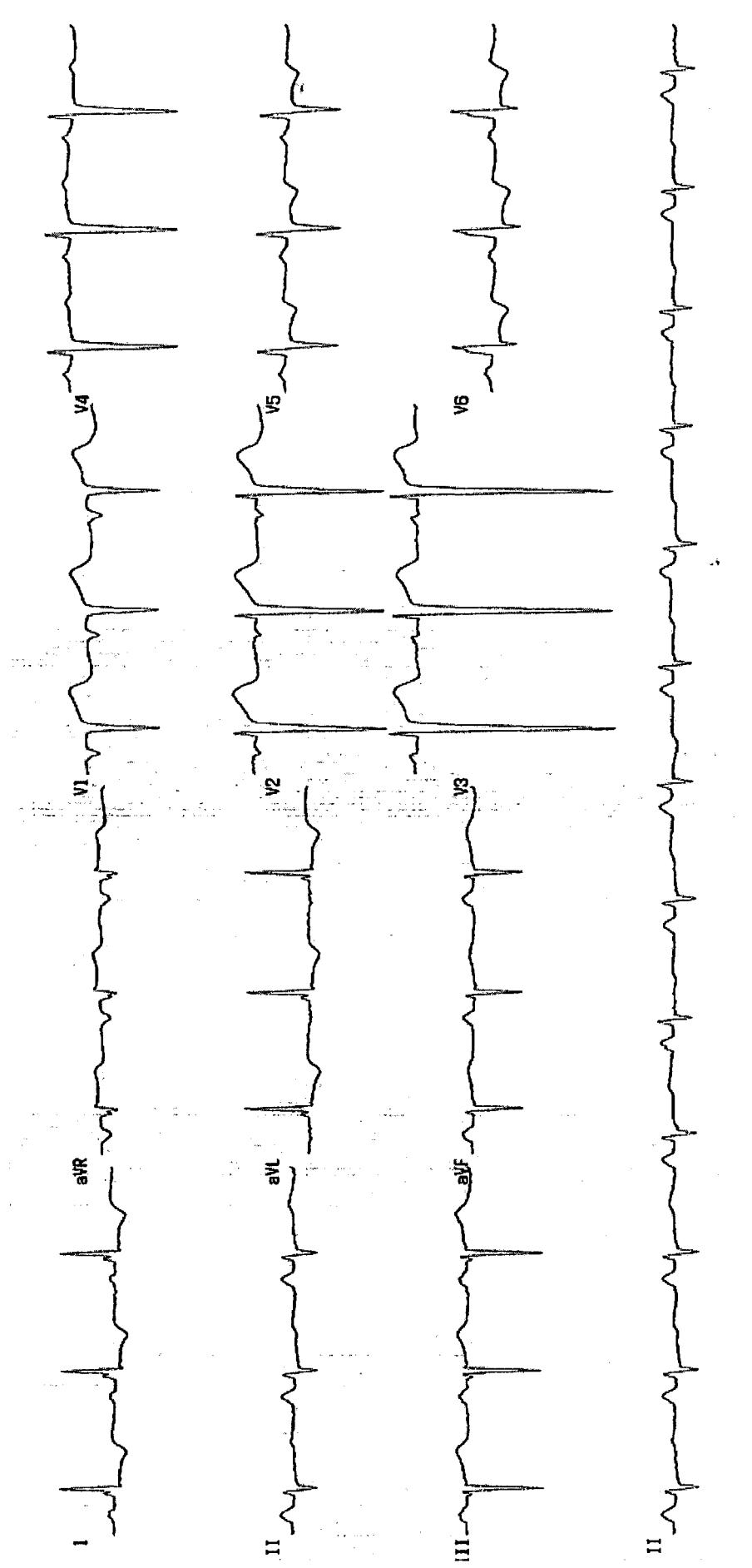
**3°) Quel est votre diagnostic final précis ?**

**4°) Citez les principaux diagnostics différentiels possibles?**

**5°) Quel est le traitement médical à mettre en place en précisant la classe thérapeutique, le nom générique, et la posologie ?**

**6°) Quel complément thérapeutique proposez-vous à ce patient ? (Technique, objectif et délai) et quel est le complément pharmacologique que vous pouvez proposer ?**

**7°) La revascularisation une fois réalisée est optimale et complète. Quel est le traitement de sortie complet si le patient a eu un stent actif (stent à délivrance de drogue anti-proliférative : SIROLIMUS ou PACLITAXEL) ?**



**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I** **Professeur RIOU / Dr. COMTE**

**DUREE 1 H** **NOTE SUR 15**

**EPREUVE DE GERIATRIE** **CAS N°2**

---

Mme X, 85 ans est traitée au long cours pour une myocardiopathie arythmique et reçoit un traitement digitalo-diurétique et anticoagulant par antivitamine K. Elle présente aussi des douleurs rhumatismales intermittentes.

1-

Ses enfants s'inquiètent d'une altération de l'état général et la poussent à consulter en raison de la persistance depuis 8 jours d'une gastroentérite d'abord révélée par une diarrhée et associée à présent à des vomissements avec anorexie complète.

Que recherchez-vous à l'examen clinique ?

Quels examens biologiques demandez-vous ?

Quel mécanisme physiopathologique peut-on évoquer pour expliquer ce tableau clinique ?

2-

Deux jours plus tard, elle chute à son domicile et reste au sol jusqu'à l'arrivée de sa fille qui passe la voir tous les soirs.

Quelles complications recherchez-vous à l'examen clinique ? Sur quels arguments pouvez vous décider un maintien à domicile et précisez les mesures d'étagage que vous proposez ?

3-

15 jours plus tard, lors de la visite au domicile prévue, vous apprenez que Mme X ne sort plus de chez elle, ses enfants évoquent des séquelles de la chute avec une démotivation, une perte d'initiative. Quelles données de l'examen et de l'anamnèse sont à rechercher ? Quel diagnostic évoquez-vous ? Quelles prescriptions faites vous et quels conseils donnez-vous ?

4-

Deux mois plus tard, vous êtes de nouveau appelé au domicile pour un malaise avec des selles noires alors que depuis plusieurs jours elle présentait une recrudescence de ses douleurs rhumatismales. La famille signale qu'elle a pris d'anciens médicaments présents dans sa pharmacie pour ses douleurs.

Quel diagnostic évoquez-vous ? Argumentez l'influence éventuelle de l'automédication. ?

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I**

**Professeur TROUILLAS**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 15**

**EPREUVE DE NEUROLOGIE**

**CAS N°3**

Une patiente de 39 ans, droitière, non migraineuse, suit un traitement oestro-progestatif depuis 3 ans. Depuis 2 mois, elle présente des céphalées tenaces, bilatérales et postérieures, sans caractère alternant ni pulsatile.

Le 5 avril 2008, elle présente un violent vertige avec vomissements, et une impossibilité brutale de marcher. Elle présente aussi de façon immédiate, des troubles de déglutition et une difficulté à parler.

A l'examen la patiente tient difficilement debout, écarte plus particulièrement le pied droit. Le trouble est aggravé par la fermeture des yeux. Les épreuves doigt/nez et talon/genou sont pathologiques du côté droit. L'examen des fonctions sensitives montre une diminution de la sensibilité thermique et à la piqûre de l'hémicorps gauche, remontant jusqu'à la clavicule.

L'examen de l'extrémité céphalique montre une baisse de la sensibilité de la joue et du front du côté droit, une fermeture de la paupière droite, et une diminution du calibre de la pupille droite.

A l'ouverture de la bouche, il existe une chute du voile du côté droit et lorsque la malade dit « ee », le pharynx se déplace vers la gauche. La patiente ne parvient pas à déglutir.

La voix est rauque et stridente.

**Questions :**

1 – Énumérer les différents syndromes présentés par cette malade.

2 – Quel est le diagnostic topographique de la lésion neurologique présumée?

3 – Quel est le diagnostic positif à évoquer en priorité chez cette malade ?

Par quel(s) examen(s) le confirmez-vous ?

4 – Quel est le diagnostic étiologique le plus probable?

5. La patiente étant arrivée dans l'unité d'urgence vasculaire 1 h 30, après le début des troubles, quel traitement proposez-vous à titre de traitement curatif?

6 – Ce traitement a remarquablement réussi et en 7 jours, les troubles ont disparu. Quel traitement et/ou quels conseils donnez-vous à la patiente pour les mois qui suivent?

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I**

**Professeur BEAUNE**

**DUREE 3 H**

**NOTEE SUR 15**

**EPREUVE DE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE**

---

**Questions sur la lecture critique de l'article :**

**Efficacité du périndopril dans la réduction des évènements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronaire stable : une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (étude EUROPA)**

Les investigateurs de l'étude EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)

Lancet 2003; 362:782-88

1 – Quelle est la question posée par l'étude ?

2 - Quelle est l'hypothèse posée pour répondre à cette question ?

3 - Quel est le type de l'étude et quelles en sont ses caractéristiques statistiques ?

4 – Quels sont les critères d'inclusion et de non inclusion ? Pourquoi ?

5 – Quel (s) est (sont) le ou les critères de jugement de cette étude ?

6 – Quelles sont les conclusions de cet essai ?

7 – Quels sont les biais éventuels de cette étude, et quelles sont les conséquences sur son interprétation ?

8 – Comment jugez-vous cet essai. Si vous pensez qu'il ne répond pas à la question initialement posée, comment devait-on le concevoir ? Si vous pensez qu'il répond à la question posée, comment pensez vous que l'on peut en transposer les résultats dans la pratique ?

# THE LANCET

Volume 362, numéro 9386, Samedi 6 septembre 2003

[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

Tiré à part  
extrait de *The Lancet*,  
Samedi 6 septembre 2003,  
Volume 362, numéro 9386, pages 782-88

## Efficacité du perindropril dans la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronaire stable : une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (étude EUROPA)

*Les investigateurs de l'étude EUROPA  
(EUROpean trial On reduction of cardiac events  
with Perindopril in stable coronary Artery disease)*

# Efficacité du perindopril dans la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de maladie coronaire stable : une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo (étude EUROPA)



Lancet 2003; 362: 782-88

Voir Commentaire page 755

Correspondance : Dr K M Fox,  
Cardiology Department, Royal  
Brompton Hospital, Sydney  
Street, London SW3 6NP,  
Royaume-Uni

[k.fox@rbh.nthames.nhs.uk](mailto:k.fox@rbh.nthames.nhs.uk)

Les investigateurs de l'étude EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)

## Résumé

**Contexte** – Le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) réduit la fréquence des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche et chez ceux à haut risque de tels événements. Nous avons évalué si le perindopril réduisait le risque cardiovasculaire dans une population à faible risque souffrant d'une maladie coronaire stable sans signe d'insuffisance cardiaque.

**Méthodes** – Le recrutement des patients s'est déroulé d'octobre 1997 à juin 2000. Sur les 13 655 patients recrutés, 64 % avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 61 % des signes angiographiques de maladie coronaire, 55 % des antécédents de revascularisation coronaire et 5 % avaient seulement une épreuve d'effort positive. Après une période de préinclusion de quatre semaines au cours de laquelle tous ces sujets ont reçu du perindopril, 12 218 patients ont été affectés par randomisation à un traitement par le perindopril à la dose de 8 mg une fois par jour ( $n = 6 110$ ) ou par un placebo d'aspect identique ( $n = 6 108$ ). La durée moyenne de suivi a été de 4,2 ans, et le critère de jugement principal regroupait le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'arrêt cardiaque (événements principaux). L'analyse était conduite en intention de traiter.

**Résultats** – La moyenne d'âge des patients était de 60 ans (ET 9), 85 % étaient des hommes, 92 % prenaient des antiagrégants plaquettaires, 62 % des  $\beta$ -bloquants et 58 % un traitement hypolipidémiant. Un événement principal est survenu chez 603 (10 %) des patients sous placebo et 488 (8 %) de ceux sous perindopril, ce qui traduit une réduction de 20 % du risque relatif (IC à 95 % 9-29,  $p = 0,0003$ ) avec le perindopril. Cet effet bénéfique était le même dans tous les sous-groupes prédéfinis et pour les critères secondaires. Le perindopril a été bien toléré.

**Interprétation** – Chez des patients souffrant d'une maladie coronaire stable et exempts de signes d'insuffisance cardiaque, le perindopril améliore significativement le pronostic. Il faut traiter environ 50 patients pendant quatre ans pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur. Le traitement par le perindopril, ajouté à d'autres médicaments préventifs, doit être envisagé dans tous les cas de maladie coronaire.

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de décès dans la plupart des régions du monde, essentiellement sous la forme de maladie coronaire<sup>1</sup>. Au cours des dernières décennies, les mesures préventives et thérapeutiques ont notamment amélioré le pronostic de ces patients<sup>2,3</sup>. Néanmoins, le risque de complications cardiovasculaires reste élevé et l'évolution de la maladie n'est arrêtée que chez un petit nombre de patients, malgré un traitement par aspirine, statines et  $\beta$ -bloquants<sup>4</sup>. Des stratégies de prévention secondaire plus efficaces sont nécessaires, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) pourraient combler un vide important. Les IEC réduisent efficacement la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque, dans la dysfonction ventriculaire gauche, après un infarctus du myocarde, dans l'hypertension, et chez d'autres patients à haut risque<sup>5-11</sup>. En particulier, des études antérieures sur les IEC ont montré une baisse de la fréquence des infarctus du myocarde et de la nécessité d'interventions de revascularisation en cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire

gauche<sup>12,13</sup>. L'étude *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)<sup>11</sup> a confirmé l'intérêt des IEC chez les patients de 55 ans et plus à risque de complications cardiovasculaires, caractérisés par une forte prévalence du diabète, de l'hypertension, des AVC et des artériopathies oblitérantes périphériques. Outre leur effet de baisse de la pression artérielle, les IEC ont des effets directs de protection cardiovasculaire, par la baisse de l'angiotensine II et la plus grande disponibilité de la bradykinine<sup>14</sup>. En conséquence, l'inhibition de l'enzyme de conversion peut avoir des effets antiathérosclérose, de diminution de la formation néointimale, d'amélioration de la fonction endothéliale, de stabilisation de la plaque athéromateuse, et de fibrinolyse<sup>15-17</sup>. Dans des modèles animaux, les IEC font reculer l'athérosclérose<sup>18</sup>. Ce profil antiathérosclérose multifactoriel des IEC laisse penser que l'utilisation de ces produits pourrait être étendue à tous les patients atteints d'une coronaropathie confirmée et ne devrait pas être limitée à ceux qui souffrent d'une dysfonction du ventricule gauche, d'une insuffisance cardiaque ou qui sont à haut risque d'événements athéroscléreux<sup>11-13</sup>.

Avec l'étude EUROPA (*EUROpean trial on reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease*), nous avons donc cherché à évaluer dans quelle mesure un IEC, le perindopril, permet de réduire la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les arrêts cardiaques dans une large population de patients atteints d'une maladie coronaire stable et sans insuffisance cardiaque ni hypertension importante. Nous avons utilisé le perindopril, un IEC de longue durée d'action, qui présente en plus de son effet antihypertenseur, des propriétés anti-ischémiques et antiathérogènes reconnues ainsi qu'un effet sur le remodelage cardiaque<sup>19-23</sup>.

## Patients et méthodes

Nous avons conduit une étude multicentrique randomisée, en double aveugle contre placebo. Le schéma de cette étude a été décrit antérieurement<sup>24</sup>.

### Patients

D'octobre 1997 à juin 2000, nous avons recruté des hommes et des femmes âgés d'au moins 18 ans, sans signe clinique d'insuffisance cardiaque et souffrant d'une maladie coronaire, documentée par des antécédents d'infarctus du myocarde ( $> 3$  mois avant le recrutement) ou d'intervention de revascularisation coronaire chirurgicale ou percutanée ( $> 6$  mois avant le recrutement), ou par l'observation à l'angiographie d'un rétrécissement d'au moins 70 % d'un ou plusieurs troncs coronaires majeurs. Les hommes pouvaient aussi être recrutés s'ils avaient un antécédent de douleurs thoraciques avec positivité d'une épreuve d'effort (électrocardiogramme, échocardiogramme ou scintigraphie). Les critères d'exclusion étaient les suivants : signes cliniques d'insuffisance cardiaque, revascularisation programmée, hypotension (pression artérielle systolique en position assise  $< 110$  mmHg), hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique  $> 180$  mmHg, pression artérielle diastolique  $> 100$  mmHg, ou les deux), utilisation récente ( $< 1$  mois) d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, insuffisance rénale (créatininémie  $> 150$   $\mu$ mol/l), et kaliémie supérieure à 5,5 mmol/l. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé.

### Méthodes

Au cours d'une période de préinclusion, les patients recrutés ont reçu chaque matin pendant deux semaines 4 mg de perindopril *per os* en plus de leur traitement normal, puis chaque matin pendant deux semaines 8 mg de perindopril *per os* si la première dose avait été bien tolérée. Les patients de 70 ans et plus prenaient 2 mg de perindopril la première semaine, puis 4 mg la deuxième semaine et 8 mg les deux dernières semaines. À la fin de cette période de préinclusion, les patients étaient affectés par randomisation soit à un traitement par le perindopril à la dose de 8 mg (deux comprimés) ou soit à un placebo, une fois par jour pendant au moins trois ans. Si cette dose n'était pas tolérée, elle pouvait être réduite à 4 mg une fois par jour ou au placebo (Figure 1).

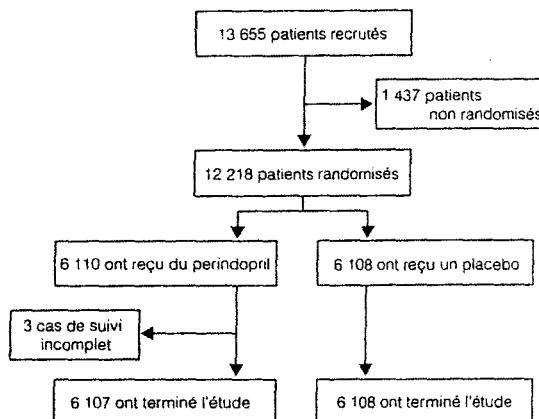


Figure 1 : Profil de l'essai

Nous avons revu les patients à 3, 6 et 12 mois, puis tous les 6 mois. La fréquence cardiaque et la pression artérielle en position assise mesurée deux fois à l'aide d'un sphygmomanomètre classique après au moins cinq minutes de repos, étaient notées à chaque visite. Nous avons dosé la natrémie, la kaliémie et la créatininémie pendant la période préliminaire et au moment de la randomisation, puis une fois par an.

Le critère de jugement principal ou critère primaire était un critère composite associant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels, et les arrêts cardiaques récupérés (événements principaux). Les critères secondaires étaient les suivants : combinaison de la mortalité totale des infarctus du myocarde non mortels, des hospitalisations pour angor instable et des arrêts cardiaques récupérés ; combinaison de la mortalité cardiovasculaire et des infarctus du myocarde non mortels ; composantes individuelles de ces critères composites ainsi que les interventions de revascularisation (pontage ou intervention percutanée), les AVC, et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le diagnostic d'infarctus du myocarde se fondait sur les recommandations de la Société européenne de cardiologie et de l'*American College of Cardiology*<sup>25</sup>.

Vers la fin de la période de suivi initialement proposée, nous avons modifié la définition du critère de jugement principal pour adopter celle donnée plus haut. Initialement, ce critère regroupait la mortalité globale, les infarctus du myocarde non mortels, l'angor instable et les arrêts cardiaques récupérés. Cette modification du protocole s'expliquait pour les raisons suivantes : d'abord, de nouvelles méthodes avaient fait leur apparition en pratique clinique, permettant une détection plus sensible et plus précise de l'infarctus du myocarde chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie et de l'*American College of Cardiology*, tous les patients présentant une élévation des marqueurs de la nécrose myocardique (créatine kinase MB, troponine T cardiaque, ou troponine I cardiaque) devaient être considérés comme ayant un infarctus du myocarde et distingués de l'angor instable sans nécrose

	Perindopril (n = 6 110)	Placebo (n = 6 108)
<b>Caractéristiques</b>		
Âge moyen (ET) (ans)	60 (9)	60 (9)
Sexe féminin	884 (14,5 %)	895 (14,7 %)
Antécédent coronarien		
Infarctus du myocarde	3 962 (64,9 %)	3 948 (64,7 %)
Angioplastie	1 773 (29,0 %)	1 800 (29,5 %)
Pontage	1 790 (29,3 %)	1 797 (29,4 %)
Maladie coronaire documentée par		
Coronarographie (sténose > 70 %)	3 693 (60,4 %)	3 696 (60,5 %)
Épreuve d'effort positive	1 380 (22,6 %)	1 422 (23,3 %)
Antécédent d'AVC ou d'AIT	210 (3,4 %)	199 (3,3 %)
Artériopathie périphérique	432 (7,1 %)	451 (7,4 %)
Hypertension*	1 650 (27,0 %)	1 662 (27,2 %)
Diabète	721 (11,8 %)	781 (12,8 %)
Hypercholestérolémie†	3 869 (63,3 %)	3 868 (63,3 %)
<b>Médicaments</b>		
Antiagrégants plaquettaires	5 613 (91,9 %)	5 662 (92,7 %)
Hypolipidémiants	3 534 (57,8 %)	3 499 (57,3 %)
β-bloquants	3 790 (62,0 %)	3 745 (61,3 %)
Inhibiteurs calciques	1 935 (31,7 %)	1 891 (31,0 %)
Nitrates	2 613 (42,8 %)	2 629 (43,0 %)
Diurétiques	555 (9,1 %)	573 (9,4 %)
Fréquence cardiaque moyenne (ET) (bpm)	68 (10)	68 (10)
Pression systolique moyenne (ET) (mmHg)	137 (16)	137 (15)
Pression diastolique moyenne (ET) (mmHg)	82 (8)	82 (8)

Sauf indication contraire, les valeurs sont les nombres de patients, n (%).

AIT = accident ischémique transitoire. ET = écart type.

\*Pression artérielle > 160/95 mm Hg ou traitement antihypertenseur en cours.

†Cholestérol > 6,5 mmol/l ou traitement hypolipidémiant en cours.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales

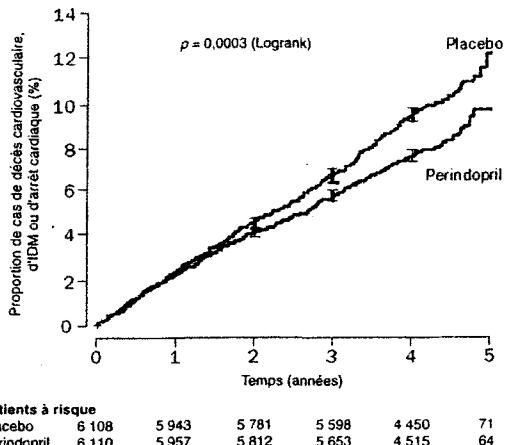


Figure 2 : Délai jusqu'à la survenue du critère primaire

Avec indication de l'écart type de la moyenne (ETM)

l'enzyme de conversion n'aurait pas influé sur la mortalité non cardiaque, nous avons remplacé la mortalité globale dans le critère de jugement principal par la mortalité cardiovasculaire. Le critère initial a été maintenu comme premier critère secondaire. Ces modifications ont été acceptées par le comité de direction de l'étude EUROPA en janvier 2002, qui ne connaissait pas les résultats de l'étude. Avec le nouveau critère de jugement principal, il fallait 775 événements pour permettre la détection d'une baisse relative de 21 % avec une puissance d'au moins 90 %. Pour atteindre le nombre requis d'événements, la durée prévue de l'essai a été prolongée d'un an. La dernière visite ou le dernier contact avec les patients de l'étude était prévu entre le 1<sup>er</sup> octobre 2002 et le 30 avril 2003. Un comité indépendant de validation des événements critiques était chargé de trancher sur tous les événements suspectés, avec les documents source, et un comité indépendant de surveillance de la sécurité des données a contrôlé les données à quatre reprises pendant l'étude.

#### Analyse statistique

Pour le délai jusqu'à la première survenue du critère primaire, nous avons utilisé le test du log-rank, dans le cadre d'une analyse en intention de traiter. La distribution cumulée des événements dans le temps a été analysée par la méthode de Kaplan-Meier. Le modèle de Cox a été utilisé pour évaluer la réduction du risque des événements principaux et secondaires. La fréquence des événements a été comparée entre les groupes avec un intervalle de confiance à 95 %.

Une analyse descriptive sur le critère de jugement principal a également été conduite dans des sous-groupes de patients définis cliniquement. Toutes les analyses étaient menées en intention de traiter. Pour le critère de jugement principal, le seuil de significativité a été ajusté à 0,041 pour tenir compte de quatre analyses intermédiaires<sup>26</sup>.

myocardique<sup>25</sup>. L'angor instable sans nécrose myocardique n'était plus considéré comme un critère approprié en raison du caractère subjectif du diagnostic et du pronostic favorable, et nous l'avons donc retiré du critère de jugement principal. Ensuite, dans notre population, la contribution de la mortalité cardiovasculaire à la mortalité globale s'est révélée plus faible que prévu, s'établissant à 60 % environ. Comme il est probable que l'inhibition de

	Perindopril (n = 6 110)	Placebo (n = 6 108)
<b>Arrêt du traitement</b>		
Total	1 391 (22,8 %)	1 266 (20,7 %)
Toux	162 (2,7 %)	32 (0,5 %)
Hypotension	60 (1,0 %)	17 (0,3 %)
Insuffisance rénale	20 (0,3 %)	16 (0,3 %)
Intolérance	144 (2,4 %)	80 (1,3 %)
Critère de jugement de l'étude	376 (6,2 %)	460 (7,5 %)
Hypertension	22 (0,4 %)	46 (0,8 %)
Refus de continuer	261 (4,3 %)	257 (4,2 %)
Autre raison	347 (5,7 %)	359 (5,9 %)

Tableau 2 : Raisons d'arrêt définitif du traitement

	Perindopril (n = 6 110)	Placebo (n = 6 108)	Réduction relative du risque (IC à 95 %)	p
Mortalité cardiovasculaire, IDM ou arrêt cardiaque	488 (8,0 %)	603 (9,9 %)	20 % (9 à 29)	0,0003
Mortalité cardiovasculaire	215 (3,5 %)	249 (4,1 %)	14 % (-3 à 28)	0,107
IDM non fatal	295 (4,8 %)	378 (6,2 %)	22 % (10 à 33)	0,001
Arrêt cardiaque	6 (0,1 %)	11 (0,2 %)	46 % (-47 à 80)	0,22
Mortalité totale, IDM non fatal, angor instable, arrêt cardiaque	904 (14,8 %)	1 043 (17,1 %)	14 % (6 à 21)	0,0009
Mortalité totale	375 (6,1 %)	420 (6,9 %)	11 % (-2 à 23)	0,1

Tableau 3 : Fréquence des événements principaux et de certains événements secondaires

IDM = infarctus du myocarde.

Pour les autres critères, une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

#### Rôle de la source de financement

Les représentants du sponsor étaient des membres non votants du comité exécutif de l'étude et étaient impliqués, avec ce comité, dans la conception de l'étude, l'interprétation des données, l'écriture de l'article et la décision de soumettre l'article à publication. Néanmoins, le promoteur ne jouait aucun rôle dans la collecte et l'analyse des données.

## Résultats

13 655 patients ont été recrutés ; il existait des antécédents d'infarctus du myocarde chez 8 775 (64 %) d'entre eux, de sténoses notables à la coronarographie chez 8 302 (61 %), de revascularisation chez 7 550 (55 %), et de diabète chez 1 670 (12 %). 603 hommes (5 %) ont été recrutés avec seulement une épreuve d'effort ou de stress anormale. Après la période préliminaire, 12 218 patients ont été randomisés : 10 439 hommes (85 %) et 1 779 femmes (15 %) (Figure 1). Les raisons de la non-randomisation de

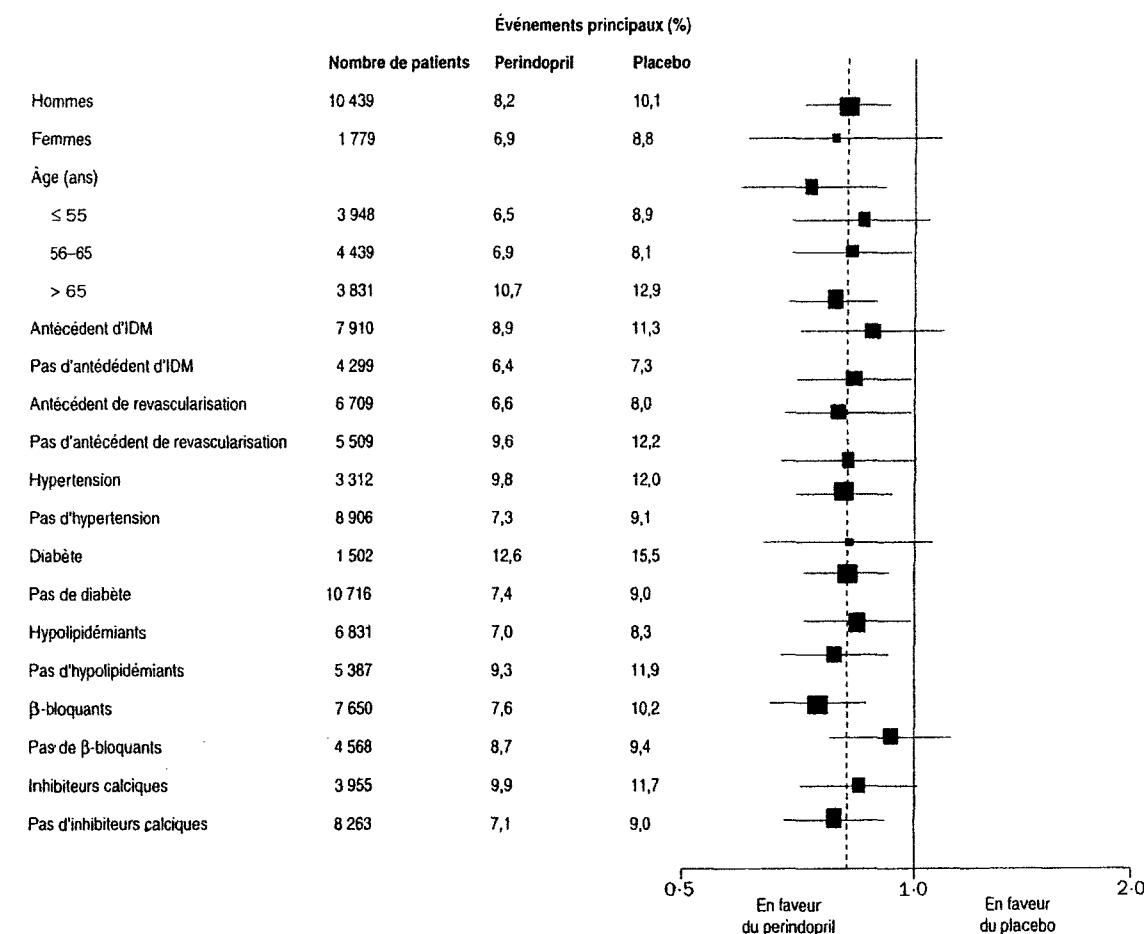
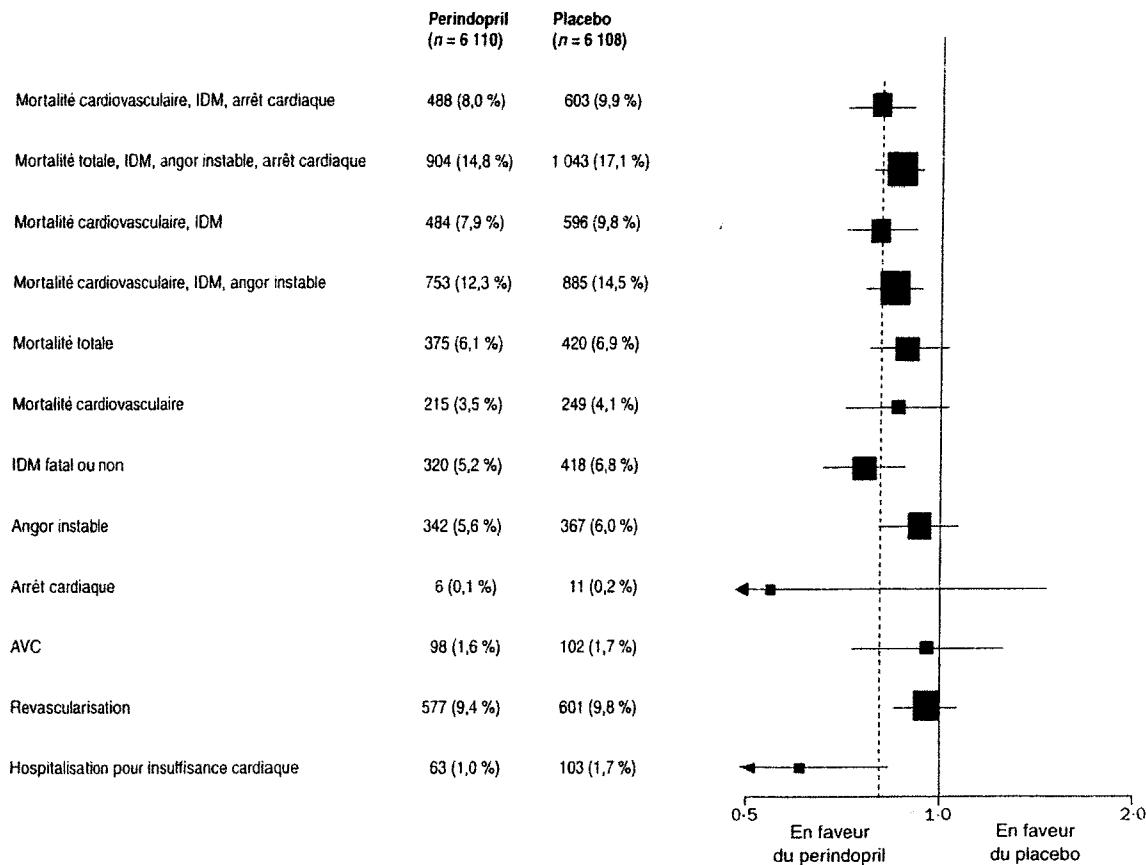


Figure 3 : Effet bénéfique du traitement par le perindopril sur les événements principaux dans des sous-groupes prédéfinis  
IDM = infarctus du myocarde. La taille des carrés est proportionnelle au nombre des patients du groupe. La ligne pointillée indique le risque relatif global.



**Figure 4 : Effet bénéfique du traitement par le perindopril sur les événements principaux et certains événements secondaires**

IDM = infarctus du myocarde. La taille des carrés est proportionnelle au nombre des patients du groupe. La ligne pointillée indique le risque relatif global.

certains patients recrutés étaient les suivantes : hypotension (290), élévation de la kaliémie ou de la créatininémie (149), autres intolérances (332), événements cliniques majeurs (75), mauvaise observance au traitement (80), critères d'exclusion ou de non-inclusion (44), retrait du consentement (9), raison non précisée (446), et patients jamais randomisés (12). La durée moyenne de suivi a été de 4,2 ans, et les événements des critères de jugement ont été établis pour tous les patients sauf trois, pendant la durée pré-définie. 1588 patients (13 %) n'ont pas pris part à la prolongation de l'étude rendue nécessaire par la nouvelle définition du critère de jugement principal (parce qu'ils n'ont pas pu, ou parce qu'ils ont refusé de reprendre ou de poursuivre la prise du médicament de l'étude).

La moyenne d'âge était de 60 ans (ET 9), 7 910 sujets (65 %) avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 5 709 avaient déjà subi une revascularisation (55 % ; certains avaient bénéficié des deux types d'intervention), 1 670 (12 %) étaient diabétiques (antécédent connu de diabète ou prise d'antidiabétiques), 3 312 (27 %) étaient hypertendus (pression artérielle > 160/95 mmHg ou traite-

ment antihypertenseur en cours), et 7 737 (63 %) étaient hypercholestérolémiques (cholestérol > 6,5 mmol/l ou traitement hypolipidémiant en cours, tableau 1). À la randomisation, 81 % des patients n'avaient pas d'angor, 17 % avaient un angor léger (classe II de la *Canadian Cardiovascular Society*), et 2 % avaient un angor modéré ou sévère (classes III-IV de la *Canadian Cardiovascular Society*). Des antécédents d'insuffisance cardiaque étaient retrouvés chez 1,3 % de la population de l'étude, mais aucun patient n'avait de signe d'insuffisance cardiaque, 10 % des sujets étant en classe I de la *New York Heart Association* et aucun en classe II ou supérieure. À la randomisation, 92 % des patients prenaient des antiagrégants plaquettaires, 62 % des  $\beta$ -bloquants, et 58 % un traitement hypolipidémiant. Après 3 ans de suivi, 11 547 patients (95 %) prenaient un traitement concomitant : 91 % étaient sous antiagrégants plaquettaires, 63 % sous  $\beta$ -bloquants, et 69 % sous hypolipidémiants.

Pendant la phase de préinclusion, au cours de laquelle tous les patients ont reçu du perindopril, la pression artérielle a baissé de 137/82 à 128/78 mmHg. Après la randomisation,

les pressions artérielles systolique et diastolique des patients sous perindopril se sont maintenues et la pression artérielle moyenne pendant la phase en double aveugle était plus élevée de 5/2 mmHg (ET 15/9) dans le groupe placebo. Après la randomisation, le médicament de l'étude a été bien toléré (Tableau 2). À 3 ans, 81 % des patients du groupe perindopril et 84 % de ceux du groupe placebo prenaient leur médicament. La plupart des patients du groupe perindopril étaient toujours à la dose de 8 mg : à 3 ans, par exemple, seuls 7 % avaient réduit la dose à 4 mg. La prise du médicament de l'étude a duré en moyenne 3,7 ans sur les 4,2 ans de suivi.

Le traitement par le perindopril s'est accompagné d'une baisse significative de l'incidence des événements principaux (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, et arrêt cardiaque récupéré,  $p = 0,0003$  ; figure 2). Un événement principal est survenu chez 488 (8 %) des patients du groupe traité, contre 603 (10 %) du groupe placebo. Ce résultat traduit une baisse du risque de 20 % en valeur relative (IC à 95 % 9-29, tableau 3), et de 1,9 % en valeur absolue. Le bénéfice a commencé à apparaître à un an (réduction du risque relatif de 10 %,  $p = 0,35$ ) et a augmenté progressivement tout au long de l'étude.

L'effet bénéfique du perindopril sur le critère primaire était cohérent dans tous les sous-groupes prédéfinis, bien que non significatif dans certains sous-groupes (Figure 3). L'effet bénéfique du traitement a été noté quel que soit l'âge des patients, que les patients soient ou non hypertendus, qu'ils soient ou non diabétiques, qu'ils aient ou non des antécédents d'infarctus. Point important, nous avons noté un effet favorable du traitement chez les patients qui prenaient des hypolipidémiant et des  $\beta$ -bloquants. La plupart des patients ( $> 90\%$ ) prenaient des antiagrégants plaquettaires (essentiellement de l'aspirine).

Comparativement au placebo, le traitement par le perindopril était associé à une diminution de tous les critères secondaires, bien que non significatif pour certains critères (Figure 4). Il y a eu en particulier une réduction de 14 % de la mortalité globale, des infarctus du myocarde non fataux, de l'angor instable et des arrêts cardiaques (IC à 95 % 6-21,  $p = 0,0009$ ), ensemble d'événements qui constituaient le critère primaire initial. La mortalité globale était de 11 % plus faible sous perindopril, mais ce résultat n'était pas significatif. Les interventions de revascularisation, les AVC et l'insuffisance cardiaque ont été peu fréquents, respectivement 9,6, 1,6, et 1,4 %. Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été diminuées significativement de 39 % sous perindopril (17-56,  $p = 0,002$ ).

## Discussion

Nous avons montré un bénéfice important du traitement par le perindopril dans une large population de patients souffrant d'une maladie coronaire stable sans signe d'insuffisance cardiaque ni hypertension notable. Les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les arrêts cardiaques, les syndromes coronaires aigus et la survenue d'insuffisance cardiaque ont été diminués. Nos

résultats confirment la réduction du nombre des infarctus du myocarde sous IEC, observée initialement dans des études portant sur des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche<sup>12,13</sup>. De plus, l'étude élargit les observations de l'étude HOPE<sup>11</sup> où l'inhibition de l'enzyme de conversion a réduit la fréquence des événements cardiovasculaires chez des patients coronariens à haut risque. Contrairement aux études antérieures, nous n'avons pas noté de réduction significative des interventions de revascularisation, ce qui s'explique peut-être par la faible fréquence de ces interventions (percutanées ou par pontage chirurgical), prévisible dans une population asymptomatique à faible risque.

Le niveau de risque de nos patients était plus faible que dans l'étude HOPE, où avaient été sélectionnés des patients âgés de 55 ans ou plus ayant une maladie cardiovasculaire ou un diabète et au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Dans notre étude, près du tiers des sujets avaient moins de 55 ans, les cas de diabète et d'hypertension étaient moins nombreux et les patients étaient plus nombreux à prendre de l'aspirine, des  $\beta$ -bloquants, et des hypolipidémiant. Après une durée moyenne de suivi de 4,5 ans, une mortalité de 12 %, une mortalité cardiovasculaire de 8 et 3 % d'infarctus à onde Q étaient relevés dans l'étude HOPE sous placebo, contre respectivement 7, 4 et 2 % dans notre étude au bout de 4,2 ans de suivi. Ainsi, les fréquences annuelles des événements majeurs dans l'étude HOPE étaient de 40 à 80 % plus élevées que dans l'étude EUROPA. La fréquence de l'infarctus du myocarde clinique et du décès de cause cardiovasculaire était réduite de 21 % sous IEC dans HOPE. Nous avons observé une baisse similaire de 20 % (de 10 à 8 % à 4,2 ans). À trois ans de suivi, 11 547 patients (95 %) prenaient des traitements concomitants : inhibiteurs plaquettaires (91 %), hypolipidémiant (69 %), et  $\beta$ -bloquants (63 %). Ainsi, les bénéfices de l'inhibition de l'enzyme de conversion étaient toujours perceptibles, s'ajoutant à l'effet des mesures de prévention secondaire recommandées.

La dose de 8 mg de perindopril une fois par jour, utilisée dans notre étude, a été bien tolérée. Environ 10 % des patients n'ont pas poursuivi après la phase de titration de la dose en ouvert, pour diverses raisons. Les effets secondaires spécifiques, comme la toux, l'hypotension ou l'élévation anormale de la créatinine ont été peu fréquents. Après randomisation, les sorties d'étude ont été similaires à celles sous placebo ; la toux était la raison de l'arrêt chez 2,7 % des patients sous perindopril contre 0,5 % de ceux sous placebo.

Nous avons recruté des patients exempts d'insuffisance cardiaque. Bien que 65 % des patients aient des antécédents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque n'est apparue au cours de l'étude que chez 1,4 % des sujets. Cette proportion contraste avec les 25 % environ de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque parmi les patients atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante dans l'étude SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction prevention*)<sup>7</sup> et vient en quelque sorte confir-

mer l'absence de dysfonction ventriculaire gauche chez nos patients.

Les effets du perindopril sur le critère primaire paraissent se manifester dès la première année de traitement, puis les courbes représentatives des événements continuent de s'écarte pendant tout le reste de l'étude. Les différences entre les courbes des événements étaient significatives dès trois ans de suivi et au-delà. L'apparition progressive de l'effet et le caractère progressif du bénéfice thérapeutique en fonction du temps concordent bien avec les propriétés antiathéroscléreuses et antihypertensives des IEC.

Dans plusieurs études, les IEC ont modulé diverses composantes du processus athéroscléreux en inhibant la formation d'angiotensine II et en diminuant la dégradation de la bradykinine<sup>14-18,27-29</sup>. L'angiotensine II augmente la peroxydation lipidique et la formation de radicaux libres de l'oxygène, et stimule l'expression de gènes pro-inflammatoires comme ceux de la protéine chémoattractante et les molécules d'adhésion des leucocytes, aboutissant à la dysfonction endothéiale. En outre, l'angiotensine favorise la prolifération du muscle lisse vasculaire et stimule la production de PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène). Inversement, la bradykinine s'oppose aux effets négatifs de l'angiotensine II et améliore la fonction endothéiale en majorant l'expression et l'activité de la NO-synthétase, l'enzyme à l'origine de la production de l'oxyde nitrique. La bradykinine inhibe par ailleurs l'expression des monocytes et des molécules d'adhésion, exerce un effet antiprolifératif et stimule la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène. En rétablissant l'équilibre entre angiotensine II et bradykinine, les IEC contribuent au maintien de la fonction endothéiale et s'opposent à l'installation et à la progression de l'athérosclérose. Cependant, il existe des différences quantitatives entre IEC, et ceux qui inhibent l'enzyme de conversion tissulaire (comme le ramipril et le perindopril) sont hautement lipophiles et se lient fortement à l'enzyme ; ce type d'IEC assure probablement une meilleure pénétration au sein de la plaque athéroscléreuse.

Dans l'hypertension, la réduction à long terme de la pression artérielle avec différents antihypertenseurs permet de réduire la fréquence des événements cardiovasculaires ultérieurs<sup>30</sup>. Cependant, chez les patients normotendus, l'effet d'un abaissement de la pression artérielle sur l'avenir cardiovasculaire n'est pas clair. Nous avons noté que le traitement avait un effet similaire chez les hypertendus traités et chez les sujets non hypertendus. De plus, la baisse de fréquence des événements cardiovasculaires était plus importante qu'on n'aurait pu l'attendre en réponse à la baisse de la pression artérielle (en moyenne 5/2 mmHg) observée sous perindopril. Ce résultat signifie que les effets spécifiquement antiathéroscléreux de l'inhibition de l'enzyme de conversion ne doivent pas être négligés. Cet effet sera probablement élucidé par des sous-études de EUROPA, qui se focaliseront sur l'apparition de l'athérosclérose et sur la fonction endothéiale<sup>24</sup>.

Fait inhabituel, le comité de direction de l'étude EUROPA s'est estimé obligé de modifier le critère primaire vers la

fin de la période de suivi, en raison de l'évolution des concepts de diagnostic, de la meilleure compréhension des syndromes coronaires aigus et de la prise de conscience de la diminution continue de la mortalité cardiovasculaire chez nos patients. Néanmoins, les résultats sont similaires avec le critère redéfini comme avec le critère original. Suite à cette décision, il a fallu prolonger le suivi initialement prévu. Malheureusement, 13 % des patients n'ont pas pris part à cette prolongation. La durée moyenne de prise du médicament a été de 3,7 ans pour 4,2 ans de suivi. Ainsi, l'amélioration rapportée de l'évolution des patients est une estimation modeste du bénéfice du perindopril.

Les bénéfices dont nous faisons état pour le perindopril s'ajoutaient à ceux de toutes les autres mesures préventives, dont l'aspirine, les  $\beta$ -bloquants et les hypolipidémiants, et ils étaient comparables chez tous les patients. Nous estimons qu'il faut traiter 50 patients par le perindopril pendant quatre ans pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur. Ces résultats plaident fortement en faveur de l'addition de cet IEC, le perindopril, aux autres traitements préventifs, indépendamment de la fonction cardiaque ou des facteurs de risque, chez tous les patients souffrant d'une maladie coronaire.

#### Comité exécutif de l'étude EUROPA

K M Fox (président), Royaume-Uni, M Bertrand, France, R Ferrari, Italie, W J Remme, Pays-Bas, M L Simoons, Pays-Bas.

#### Comité de direction de l'étude EUROPA

W J Remme (président), M Simoons, J P Bassand, Pays-Bas ; J Aldershvile, P Hildebrandt, Danemark ; M Bertrand, France ; D Cokkinos, P Toutouzas, Grèce ; J Eha, Estonie ; L Erhardt, Suède ; J Eriksson, Norvège ; P Grybauskas, Lituanie ; U Kalnins, Lettonie ; K Karsch, U Sechtem, Allemagne ; M Keltai, Hongrie ; W Klein, Autriche ; T Lüscher, Suisse ; D Mulcahy, Irlande ; M Nieminen, Finlande ; A Oto, O Ozsarahan, Turquie ; W Paulus, Belgique ; L Providencia, Portugal ; I Rieckensky, Slovaquie ; W Ruzyllo, Pologne ; R Ferrari, U Santini, L Tavazzi, Italie ; J Soler-Soler, Espagne ; P Widimsky, République tchèque ; K M Fox, Royaume-Uni.

#### Comité de surveillance de la sécurité des données

D Julian (président), H Dargie, G Murray, Royaume-Uni ; W Kübler, Allemagne.

#### Comité des événements cliniques

K Thygesen (président), Danemark ; D Duprez, Belgique ; G Steg, France.

#### Investigateurs

*Allemagne*—A Bilbal, B Lauer, G Rettig-Stürmer, R Riessen, W Rutsch, U Sechtem, H A Sigel, R Simon, C Von Schacky, B R Winkelmann.

*Autriche*—H Drexel, G Gombotz, W Klein.

*Belgique*—D Duprez, G H Heyndrickx, V Legrand, P Materne, W Van Mieghem.

*Danemark*—H Bjerregaard-Andersen, P Hildebrandt, K Kristensen, J K Madsen, J Markenvard, J Meibom, A Norgaard, M Scheibel.

*Espagne*—J M Aguirre Salcedo, N Alonso Orcajo, P Ancillo Garcia, J M Auge Sanpera, J Ayuela Azzarate, J L Bardaji Mayor, V Bertomeu Martinez, J L Blanco Coronado, F Bosa Ojeda, R Bros Caimari, J Bruguera Cortada, J Caparros Valderrama, A Del Rio Ligorit, J S Espinosa Caliani, F Fernandez Aviles, J J Garcia Guerrero, D Garcia Lopez, E Gonzalez Cocina, C Guallar Urena, L Jodar Lorente, V Lopez Garcia-Aranda, C Macaya De Miguel, J Maroto Montero, P Martinez Romero, I Mate Benito, F Navarro Lopez, F Noriega Peiro, J Olague De Ros, J Orellana Mas, M A Paz Bermejo, L J Placer Peralta,

L Rodriguez Padial, A Salvador Sanz, J Segui Bonnin, E Simarro Martin, F Valles Belsue.  
*Estonie*—J Eha, A Leht, R Teesalu, V Vahula.  
*Finlande*—A Iitonen, J Juvonen, J Karmakoski, E Kilkki, E Koskela, J Melin, M S Nieminen, R Savola, T Terho, L M Voipio-Pulkki.  
*France*—F Apffel, P Attali, C Barjhoux, B Baron, J P Bassand, Y Berthier, P Dambrine, E Decouly, P Deshayes, R Fouche, M Genest, S Godard, J P Guillot, G Hanania, P Khattar, F Leroy, J Mansourati, R Piquemal, J C Quiret, P Raynaud, D Rondepierre, J L Roynard, S Sudhibusilp, E Van Belle.  
*Grèce*—C Avgeropoulos, S Christakos, S Feggos, S Florós, I Fotiadis, I Goudevenos, D Kardara, C Karidis, N Koliopoulos, D Kremastinos, I Lekakis, A Manolis, V Pyrgakis, C Papanikolaou, E Papasteriadi, P Skoufas, A Stravratzi, A Stavridis, S Syrbeis, P Vardas, I Vassiliadis, V Voudris, S Zobolos.  
*Hongrie*—I Berenyi, I Edes, A Janosi, E Kalo, P Karpati, S Kornel, I Pap, G Polak, I Reiber, M Rusznak, J Tarjan, S Timar, K Toth.  
*Irlande*—J Barton, P Crean, K Daly, P Kearney, T B Meany, D Mulcahy, P Quigley.  
*Italie*—R Antolini, P Azzolini, E Bellone, A Branzi, C Brunelli, E Capponi, A Cappucci, M Casaccia, E Cecchetti, V Ceci, L Celegon, A Colombo, G Corsini, F Cucchinelli, S Dealla Volta, R De Caterina, I De Luca, S De Servi, M Di Donato, U Di Giacomo, G Di Pasquale, C Fiorentini, O Gaddi, M Giannetto, P Giannuzzi, A Giordano, E Giovannini, M Guarnerio, A Iacono, G Inama, R Leghissa, R Lorusso, G Marinoni, M Marzilli, F Mauri, G M Mosele, S Papi, G Pela, G Pettinatti, M R Polimeni, F Portaluppi, C Proto, E Renaldini, S Riva, M Sanguineti, M Santini, S Severi, G Sinagra, L Tantalo, L Tavazzi, S F Vajola, M Volterrani.  
*Lettonie*—B Ansmite, E Gailiss, A Gersamija, U Kalnins, M A Ozolina.  
*Lithuanie*—A Baubiniene, E Berukstis, L Grigoniene, A Kibarskis, A Kirkutis, R Marcinkus, I Milvildaite, D Vasiliauskas.  
*Norvège*—J Eriksson.  
*Pays-Bas*—J C A Aalders, W A J Bruggeling, P J De Feyter, M J De Leeuw, D E P De Waard, G J De Weerd, C De Zwaan, R Dijkgraaf, H T Drost, M P Freericks, A W Hagoort-Kok, F Hillebrand, W T J Jap, G M Jochumsen, F Kiemeneij, P J P Kuijper, H F J Mannaerts, J J Piek, J P M Saelman, F D Slob, W C G Smits, M J Suttorp, T B Tan, G J Van Beek, L F M Van Den Merkhof, R Van Der Heyden, M W J Van Hessen, R A M Van Langeveld, P R Van Nierop, F J W Van Rey, M J Van Straalen, J Vos, H A Werner, J J C Westendorp.  
*Pologne*—P Achremczyk, J Adamus, J Baska, H Bolinska-Soltysiak, R Bubinski, L Ceremuzynski, A Cieslinski, D Dariusz, P Drozdowski, J S Dubiel, M Galewicz, B Halawa, M Janion, K Jaworska, I Kaszewska, A Kleinrok, T Kornacewicz-Jach, W Krawczyk, R Krynicki, M Krzciuk, M Krzeminska-Pakula, J Kuch, J Kuzniar, D Liszewska-Pfeifer, K Lobo-Grudzien, W Musial, G Opolski, S Paszyk, W Piwowarska, G Pulkowski, W Ruzyllo, A Rynkiewicz, W Sinkiewicz, M Skura, S Slowinski, W Smielak-Korombel, R Targonski, W Templin, M Tendera, W Tracz, M Trusz-Gluza, J Wodnicki, M Zalewski, E Zinka.  
*Portugal*—M Carragata, J Coelho Gil, R Ferreira, A Leitao Marques, C M Santos Andrade, R Seabra-Gomes.  
*République tchèque*—P Bocek, M Branny, M Cech, J Charouzek, J Drazka, L Fabik, J Florian, L Francek, L Groch, P Havranek, J Hradec, P Jansky, R Jirmar, I Jokl, H Krejcová, M Kvasnak, T Maratka, G Marcinek, J Moravcová, P Nedbal, K Peterka, J Povolny, H Rosolova, B Semrad, K Sochor, R Spacek, J Spinar, R Stipal, K Stuchlik, M Sulda, J Ulman, A Vaclavicek, P Vojtisek.  
*Slovaquie*—V Bada, M Belicova, A Dukat, G Kaliska, G Kamensky, K Micko, Z Mikes, M Palinsky, D Pella, B Renker, I Rieckensky, P Sefara, G Sojka, P Sulej, M Szakacs.  
*Royaume-Uni*—A A J Adey, A Ahsan, M Al-Khafaji, S G Ball, J Birkhead, N Boon, M Brack, A Bridges, M Buchalter, B Calder, R A Cooke, L Corr, R Cowell, N P Curzen, C Davidson, J Davies, M A De Belder, L Dhiya, J C Doig, I N Findlay, K M Fox, C M Francis, J M Glancy, T W Greenwood, P Groves, A S Hall, G Hamilton, I Haq, R Hillman, W Hubbard, I Hudson, I Hutton, C Ilsley, M Innes, M James, K Jennings, G Johnston, C J H Jones, M Joy, P Keeling, J Kooner, C Lawson, R D Levy, G Lip, B McLauchlan, H E Montgomery, C A Morley, D L Murdoch, R Muthusamy, G D G Oakley, W Penny, R Percival, J Purvis,

M P Pye, D Ramsdale, D H Roberts, A Rozkovec, A M Salmassi, S Saltissi, S Sardar, L M Shapiro, P M Schofield, J Stephens, C Shakespeare, S Srivastava, J W Swan, G Tildesley, C Travill, P R Wilkinson.

*Suède*—S Ekdahl, L Erhardt, L Forslund, H Ohlin.

*Suisse*—M Pieper, T Moccetti.

*Turquie*—E Acartürk, D Guzelsoy, A Oto, O Özsaruhan, C Turkoglu.

#### Organisation de l'étude

*Interact* : Brescia, Italie ; Londres, Royaume-Uni ; Rhon, Pays-Bas (surveillance) ; *Cardialysis* : Rotterdam, Pays-Bas (gestion des données) ; *Servier* : Paris, France (promoteur et gestionnaire de l'étude).

#### Comité de management Servier

M D Fratacci, G Lerebours.

#### Groupe de gestion des données (Cardialysis)

J Deckers.

#### Déclaration de conflit d'intérêt

K M Fox, M Bertrand, R Ferrari, W J Remme, et M L Simoons ont reçu des honoraires et/ou des bourses de recherche du promoteur de l'étude.

#### Remerciements

Le comité exécutif de l'étude est pleinement responsable de l'analyse des données et du contenu du manuscrit. Cette étude était financée par Servier, France.

#### Références

- 1 Murray C, Lopez A. *The Global Burden of Disease*. Cambridge : Harvard University Press, 1996.
- 2 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised 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.
- 3 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 ; 344 : 1383-89.
- 4 Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999 ; 353 : 89-92.
- 5 Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction : a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1575-81.
- 6 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction : results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 669-77.
- 7 The SOLVD Investigators. Effects 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.
- 8 Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993 ; 342 : 821-28.
- 9 Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. 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 : 1670-76.
- 10 Wing L, Reid C, Ryan P, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 583-92.
- 11 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.

- 12 Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effects of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992 ; **340** : 1173-78.
- 13 Rutherford JD, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction : results of the survival and ventricular enlargement trial. *Circulation* 1994 ; **90** : 1731-38.
- 14 Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. Pathophysiology and therapeutic importance of tissue ACE : a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002 ; **16** : 149-60.
- 15 Matsumoto K, Morishita R, Moriguchi A, et al. Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model. *Hypertension* 2001 ; **37** : 270-74.
- 16 Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997 ; **95** : 1115-18.
- 17 Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998 ; **32** : 1225-32.
- 18 Cândido RA, Jandelet-Dahm K, Cao Z, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2000 ; **106** : 246-53.
- 19 Dyker AG, Grosset DG, Lees KR. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent ischemic stroke. *Stroke* 1997 ; **28** : 580-83.
- 20 Bartels GL, Van den Heuvel AFM, Van Veldhuisen DJ, Van der Ent M, Remme WJ. Acute anti-ischemic effects of perindoprilat in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function. *Am J Cardiol* 1999 ; **83** : 332-36.
- 21 Myers mg. A dose-response study of perindopril in hypertension : effects of blood pressure 6 and 24 hours after dosing. *Can J Cardiol* 1996 ; **12** : 1191-96.
- 22 Asmar RG, Pannier B, Santoni JP, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting-enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988 ; **78** : 941-50.
- 23 Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, et al. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994 ; **23** : 659-66.
- 24 Gomma AH, Fox KM, on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial : design, baseline demography and status of the sub-studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001 ; **15** : 169-79.
- 25 Myocardial infarction redefined : a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 ; **21** : 1502-13.
- 26 O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979 ; **35** : 549-56.
- 27 Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999 ; **245** : 315-27.
- 28 Marui N, Offermann MK, Sverlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993 ; **92** : 1866-74.
- 29 Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells : a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995 ; **95** : 995-1001.
- 30 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; **288** : 2981-97.

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE J**

**Professeur Roland CHAPURLAT**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 20**

**EPREUVE DE RHUMATOLOGIE**

**CAS N° 1**

---

Mme P., 64 ans, vous consulte car lors d'un bilan biologique, une hypercalcémie a été découverte. Elle vous apporte ses résultats.

Calcémie = 2,8 mmol/l (2,2-2,55)

Créatinine = 86 µmol/l.

Albuminémie = 40 g/l (35-50)

NFP : sans particularité

VS = 22 mm à la première heure

On ne relève pas d'antécédent notable, hormis quelques crises de coliques néphrétiques, au cours des deux dernières années, en rapport avec une lithiase.

1. Quelle est l'étiologie la plus fréquente des hypercalcémies ?
2. Quels examens complémentaires demandez-vous à ce stade afin de préciser l'étiologie de cette hypercalcémie ?

Un diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive a finalement été retenu, et avec la patiente, vous avez convenu d'une intervention chirurgicale car sa densité minérale osseuse était basse (T-score lombaire = -2,6, T-score au col fémoral = -1,8) et il existait une lithiase urinaire. Un adénome parathyroïdien a été retiré et les anomalies biologiques se sont corrigées complètement en post-opératoire.

3. Quels sont les mécanismes biologiques de l'hypercalcémie au cours de l'hyperparathyroïdie primitive ?
4. Comment expliquez-vous la fréquente absence de normalisation de la calcémie lors de l'utilisation des bisphosphonates au cours de l'hyperparathyroïdie primitive ?

Sept ans plus tard, la patiente vous consulte à nouveau du fait d'une asthénie importante, associée à des douleurs abdominales. Il n'y a pas eu d'événement majeur depuis l'épisode initial lié à l'hyperparathyroïdie primitive.

Il existe des signes de déshydratation à l'examen (pli cutané, muqueuse buccale sèche). La patiente pèse 60 kg (alors que son poids habituel est de 63 kg). Pression artérielle = 110/70.

Vous demandez le bilan biologique suivant en urgence :

Calcémie = 3,7 mmol/l (2,2-2,55)

Phosphorémie = 1,0 mmol/l (0,8-1,45)

Créatinine sérique = 160 µmol/l ; Clearance calculée selon la formule de Cockcroft = 24 ml/mn

Urée = 17,3 mmol/l (1,6-8,2)

Natrémie = 138 mmol/l (138-142)

Kaliémie = 3,8 mmol/l (3,5-4,8)

VS = 90 mm à la première heure

5. Comment interprétez-vous l'élévation de la créatinine sérique ?
6. Quelle est votre attitude thérapeutique en urgence ?

Vous avez demandé des explorations complémentaires afin de déterminer l'origine de ce nouvel épisode d'hypercalcémie. Parmi ces examens, vous relevez un pic monoclonal à IgG, quantifié à 55 g/l, avec une dépression des autres immunoglobulines. Un myélogramme alors pratiqué constate une plasmocytose tumorale à 45%.

7. Quel diagnostic retenez-vous ? Quel est le mécanisme biologique de l'hypercalcémie parfois induite par cette pathologie ?
8. Quelle classe de traitement spécifiquement osseux prescrit-on dans cette maladie, pour éviter les rechutes d'hypercalcémie et les événements osseux comme les fractures et les douleurs osseuses ? Citez 3 médicaments homologués dans cette indication. Quel est l'effet indésirable le plus sévère de ce type de traitement ?
9. Quelles précautions est-il recommandé de prendre avant d'entreprendre cette thérapie ?

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008

DCEM 3

MODULE J

Professeur PIGNAT / Docteur DESNOS

DUREE 1 H

NOTEE SUR 20

EPREUVE DE ORL

CAS N°2

Un jeune homme de 25 ans, sans antécédent, est admis aux urgences pour un traumatisme crânien avec perte de connaissance initiale de quelques minutes suite à un accident de ski.

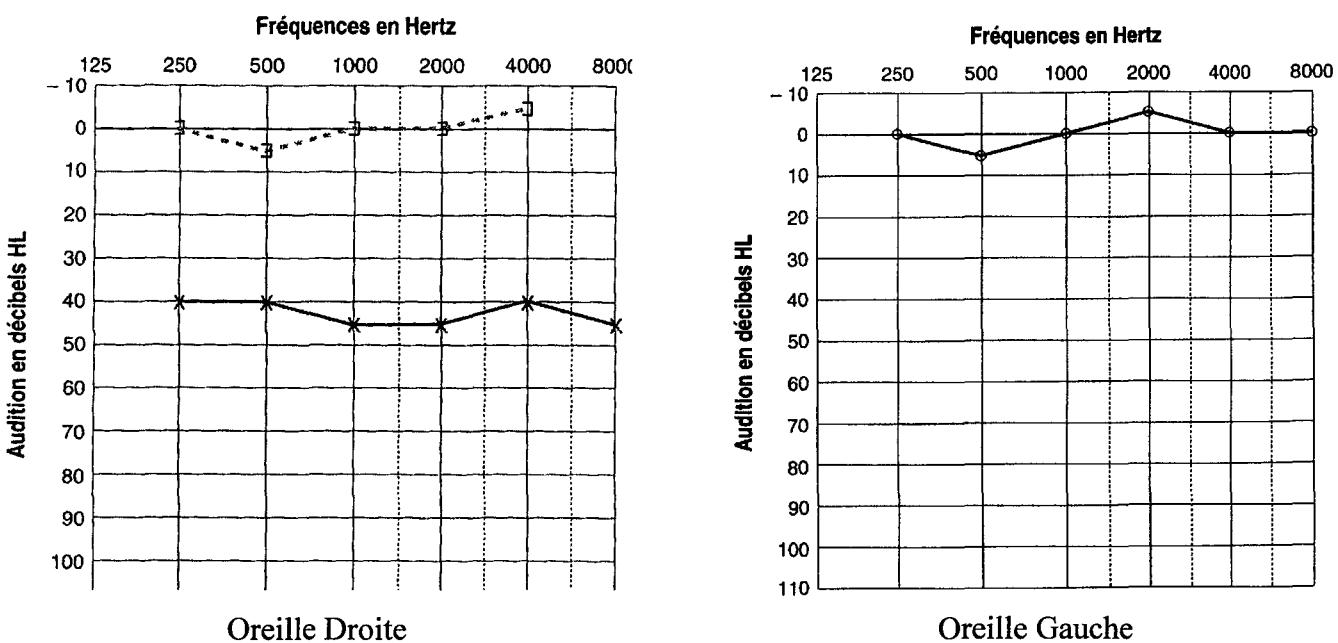
A l'admission, il est parfaitement conscient et orienté, il se plaint seulement d'une surdité droite et de vertiges. Les constantes sont normales, l'examen du tronc et des membres est normal. Vous remarquez une otorragie droite.

I) Quelle lésion suspectez-vous ?

Que recherchez-vous plus particulièrement cliniquement et quel examen complémentaire confirmera le diagnostic suspecté ?

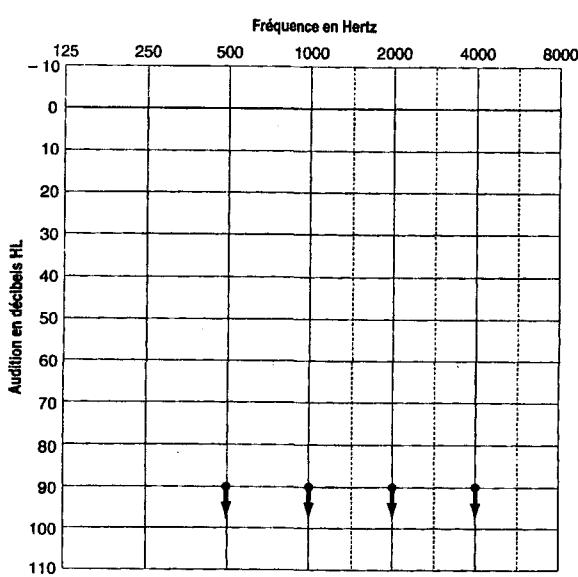
II) Le diagnostic que vous suspectiez à la 1ere question est confirmé.

Un audiogramme tonal est réalisé chez le patient. Voici les courbes obtenues

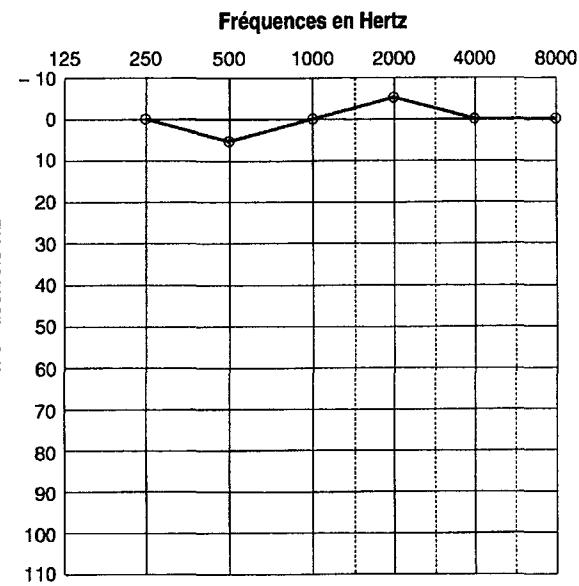


De quel type de surdité s'agit t-il ? De quel coté doit être latéralisé le Weber dans ce cas ?  
Quels sont les mécanismes pouvant expliquer ce type de surdité chez ce patient ?

**III)** Toujours chez ce même patient, admettons que l'audiogramme ne retrouve pas les courbes de la question II mais celles ci :



Oreille Droite



Oreille Gauche

Le patient se plaint de vertiges rotatoires intenses avec nausées et vomissements.

De quelle type de surdité s'agit t-il ?

Quels seront les résultats de l'examen vestibulaire dans ce cas ?

Par quel mécanisme expliquez-vous la symptomatologie auditive et vestibulaire ?

Quel traitement symptomatique proposez-vous ?

**IV)** La lésion diagnostiquée à la première question s'accompagne fréquemment de l'atteinte d'un nerf crânien.

De quel nerf s'agit t-il ?

L'atteinte de ce nerf peut se présenter selon deux modes évolutifs différents.

Quels sont ces deux modes, et pour chaque cas quels sont les principes thérapeutiques et le pronostic ?

**EXAMEN SESSION 1 - MAI 2008**

**DCEM 3**

**MODULE J**

**Professeur RODE / Professeur CONFAVREUX / Docteur VUKUSIC**

**DUREE 1 H**

**NOTEED SUR 20**

**EPREUVE DE NEUROLOGIE / READAPTATION**

**CAS N°3**

---

Une patiente âgée de 23 ans se présente à votre consultation. Elle a remarqué que, depuis environ 8 jours, elle présente des fourmillements des deux pieds. Ces derniers sont remontés progressivement jusqu'à mi-cuisse et se sont intensifiés alors que des fourmillements identiques ont commencé à apparaître aux deux mains et à s'étendre aux avant-bras. Parallèlement, depuis 3 jours, elle remarque qu'elle éprouve de plus en plus de difficultés à se mobiliser. La marche devient mal assurée. Les jambes ont tendance à se dérober.

Il n'y a pas d'altération de l'état général ni de fièvre.

La patiente n'a pas d'antécédent particulier.

L'examen neurologique retrouve une impotence motrice avec difficulté à se relever de la chaise. Une marche lente et mal assurée. Il existe un déficit moteur à 4/5 en proximal des deux membres inférieurs alors que la force segmentaire est quasiment normale dans les autres territoires. Les réflexes ostéotendineux sont abolis aux membres inférieurs et très faibles aux membres supérieurs. Le réflexe cutané plantaire est en flexion des deux côtés. La sensibilité vibratoire est perturbée avec une diminution de cette dernière aux deux membres inférieurs à prédominance distale. Le reste de l'examen neurologique est sans particularité. La tension artérielle est 14/7 debout et couchée.

**Question 1**

Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifiez votre réponse.

**Question 2**

Quels éléments de l'anamnèse devez-vous rechercher ?

**Question 3**

Quels sont les deux examens complémentaires que vous devez pratiquer pour conforter le diagnostic positif ? Décrire les résultats obtenus.

Quels autres examens, cette fois-ci à visée étiologique, réalisez-vous ?

**Question 4**

Quelques jours plus tard, la marche est devenue impossible et la patiente a du mal à tenir ses couverts, à s'habiller et faire sa toilette seule au lit. Elle a de plus en plus de difficultés à parler et a fait plusieurs fausses routes alimentaires.

Quels sont les signes de gravité de sa maladie déjà présents, et quels sont ceux qu'il faut rechercher ?

**Question 5**

Quels sont les grands principes de votre prise en charge thérapeutique ?

**LES QUESTIONS SUIVANTES SONT A TRAITEES SUR  
UNE COPIE DIFFERENTE**

**Question 6 (Gilles Rode)**

En douze heures la situation clinique s'aggrave. L'examen neurologique met en évidence une majoration du déficit moteur avec une force évaluée à 2-3/5 en distal et 1-2/5 en proximal au niveau des 4 membres. La patiente ne parvient plus à se tourner seule dans son lit. La patiente présente également des sueurs associées à une polypnée superficielle avec  $SaO_2$  : 90% sous air. Le pouls est mesuré à 130 batts/min ; la PA à 170/100 mmHg. Elle est transférée en unité de réanimation.

A quelles complications respiratoires est exposée cette patiente ?

**Question 7 (Gilles Rode)**

Quelles mesures de rééducation pouvez-vous prescrire ?

**Question 8 (Gilles Rode)**

L'évolution ultérieure se caractérise par une amélioration clinique incomplète avec la persistance d'un déficit moteur des 4 membres évalué entre 2 et 3 au niveau des membres supérieurs, 3 et 4 au niveau de la motricité proximale des membres inférieurs et 0 et 1 au niveau de la motricité distale. La patiente commence à faire quelques pas. Elle présente un steppage bilatéral. Sur le plan sensitif, elle se plaint de la persistance de fourmillements des extrémités et l'examen montre une diminution de la pallesthésie. Les réflexes ostéo-tendineux restent abolis.

Quelles mesures de rééducation prescrivez-vous ?

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE H**

**Professeur NICOLINO**

**DUREE 1 H**

**NOTE SUR 20**

**EPREUVE DE PEDIATRIE**

**CAS N°1**

---

Aurélia consulte pour un développement des seins constaté par la mère à l'âge de 7 ans et 6 mois. Dans sa famille, il n'y a ni consanguinité, ni antécédent particulier, la mère mesure 165 cm, et a été réglée pour la première fois à 10 ans ½. Le début de l'histoire, trois mois avant la consultation, retrouve une sensibilité des seins excessive, puis l'apparition d'un bourgeon mammaire, d'abord à droite, puis à gauche un mois plus tard. A l'examen, à sept ans et neuf mois, Aurélia mesure 138 cm, avec une accélération de la vitesse de croissance dans les 6 derniers mois, la glande mammaire est mesurée à 5 cm de diamètre de façon bilatérale. Elle pèse 30 kilos, avec là aussi une accélération de la prise de poids dans les 6 derniers mois.

Questions 1 : Quel sont les éléments de l'examen clinique que vous allez spécifiquement rechercher dans ce contexte ? Justifiez votre réponse.

Question 2 : Quels sont les examens que vous allez pratiquer devant cette puberté précoce en première intention ? Justifiez votre réponse.

Question 3 : Il s'agit en fait d'une puberté d'origine centrale d'origine hypothalamo-hypophysaire. Quels critères d'évolutivité allez-vous utiliser pour décider d'un traitement freinateur ?

Question 4 : Vous décidez de bloquer cette puberté précoce centrale que vous jugez évolutive. Quel examen devez-vous pratiquer auparavant ? Justifiez votre réponse.

Question 5 : De quel type de puberté précoce centrale s'agit-il ici très probablement ? Justifiez votre réponse.

Question 6 : Quels produits allez vous utiliser pour bloquer cette puberté centrale ? Comment les administrez-vous ? Précisez la durée du traitement envisagé en justifiant votre réponse, et les modalités de surveillance.

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE H**

**Professeur FRANCK**

**DUREE 1 H**

**NOTEED SUR 20**

**EPREUVE DE PEDIATRIE**

**CAS N°2**

---

Mlle F, 23 ans, est accompagnée par sa mère au service d'urgence de l'hôpital psychiatrique où vous êtes interne de garde. Cette jeune femme réservée et sans histoire vit au domicile maternel avec sa sœur de 20 ans et son frère de 18 ans. Leur mère est veuve depuis 8 ans. Mlle F a travaillé quelques mois à l'accueil d'un supermarché, peu après avoir échoué à son baccalauréat. Depuis, elle est sans activité professionnelle malgré des recherches menées avec peu d'entrain. Elle a partagé la vie quotidienne paisible de sa mère et n'a pas pris son indépendance.

Depuis quelques mois, elle dort moins, se lève dès l'aube et elle part chaque matin très tôt en quête d'un emploi. Elle déclare à sa mère de se rendre tous les jours à l'ANPE pour étudier les annonces, mais elle se montre incapable de préciser lesquelles elle a effectivement consultées. Elle ne fait plus sa toilette, ne se maquille plus et déambule dans l'appartement en tenant des propos que sa mère, sa sœur et son frère ne comprennent pas. Depuis deux jours, elle crie sur le balcon tous les soirs en demandant à ce qu'on arrête de l'insulter. Les voisins se sont plaints du bruit.

Lors de l'entretien, elle s'exprime de manière globalement floue et emploie régulièrement des termes n'appartenant pas au dictionnaire. Il est impossible de lui faire préciser sa pensée. Elle évite le regard et ne communique aucun message à l'interlocuteur. Son discours est pauvre et elle incapable de décrire ce qu'elle ressent.

- 1) Quels symptômes relevez-vous ? (4 points)**
- 2) Quel diagnostic retenez-vous ? Justifiez le (3 points)**
- 3) Hospitalisez-vous la patiente ? Si oui, dans quel contexte légal ? Justifiez votre décision (2 points)**
- 4) Quelle prescription médicamenteuse faites-vous ? Rédigez la (2 points)**
- 5) Quelle bilan pré-thérapeutique réalisez-vous ? (3 points)**
- 6) Quelle surveillance quotidienne instaurez-vous ? (1 point)**
- 7) Quelle est la surveillance au long cours du traitement que vous avez prescrit ? (3 points)**
- 8) Après 6 mois de traitement, la patiente va mieux, mais elle a pris 18 kg. Comment prenez-vous en charge ce problème ? (2 points)**

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE H**

**Professeur NICOLINO**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 20**

**EPREUVE DE PEDIATRIE**

**CAS N°3**

---

Arthur est vu à l'âge de 7 ans et 10 mois pour avis sur sa taille. Son père mesure 175 cm, et sa mère 165 cm. Il est né à terme avec une taille de naissance de 49,5 cm, et un poids de 3,530 kilos.

Il ne prend aucun médicament.

Il a un frère aîné de 15 ans mesurant 170 cm, et une sœur aînée de 16 ans mesurant 165 cm. Il mesure le jour de la consultation 107,9 cm, soit une taille à -3,2 DS (figure 1).

On note un ralentissement de la vitesse de croissance staturale dans les quatre dernières années, alors que sa vitesse de croissance pondérale est régulière sur -2 DS (figure 1).

A l'examen, on retrouve un enfant d'aspect poupin, avec des cheveux fins, il ne présente aucune pilosité pubienne ou axillaire, les testicules sont de taille prépubère et la verge est de taille normale

Question 1 : Plusieurs pistes sont évoquées pour le diagnostic :

- une maladie digestive évolutive
- une anomalie osseuse constitutionnelle
- une anomalie de la sécrétion de l'hormone de croissance
- une hypothyroïdie acquise
- un syndrome de Cushing.

Indiquez celle que vous retenez, et celles que vous éliminez, en justifiant votre réponse.

Question 2 : En fonction du diagnostic retenu, quels sont les examens que vous réalisez ici en première intention ? Justifiez votre réponse.

Question 3 : Vous concluez à un déficit en hormone de croissance, quels types de traitements pourriez-vous être amené à proposer à cet enfant ?

Question 4 : Dans l'hypothèse de la mise en route d'un traitement par hormone de croissance, comment le mettez-vous en place en pratique ? Précisez les modes d'administration (sans les posologies), et les éléments de la surveillance.

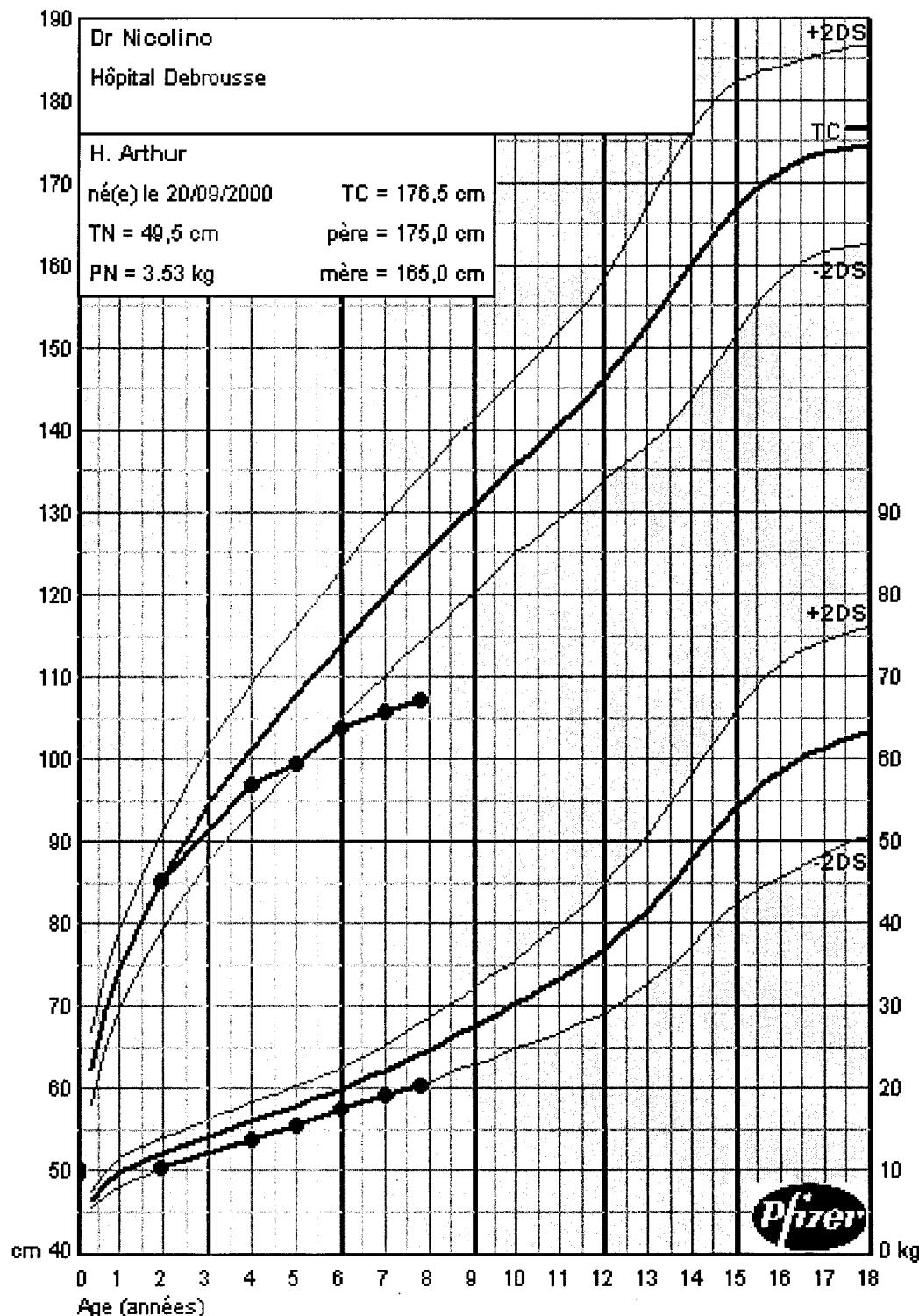


Figure 1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON-R.T.H. LAENNEC

---

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I**

**Professeur BEAUNE**

**DUREE 1 H**

**NOTEE SUR 20**

**EPREUVE DE CARDIOLOGIE**

**CAS N°1**

---

Un homme de 58 ans, régulièrement suivi avec un examen général et cardiovasculaire normal jusqu'alors, présente une tension artérielle à 185/110 dépistée en médecine du travail, aux deux bras et aux jambes. Pas d'antécédents personnels notables, tabagisme à 10-12 cigarettes par jour depuis 35 ans, père ayant présenté un infarctus du myocarde à 54 ans, poids 83 kg, taille 1,72 m.

**1° - Quel bilan faites-vous ?**

**2° - Quel traitement prescrivez-vous en envisageant les différentes possibilités de résultats du bilan?**

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I**

**Professeur CHEVALIER**

**DUREE 1 H**

**NOTEED SUR 20**

**EPREUVE DE CHIRURGIE VASCULAIRE**

**CAS N°2**

---

**M. X. a 72 ans, jusque là il était en bonne santé. Il y a cinq jours, il a brutalement ressenti une douleur violente du membre inférieur gauche qui s'est estompée en deux heures. Depuis, à la marche, il ressent une crampe au niveau du mollet gauche après avoir parcouru une distance d'environ 30 m.**

**Vous examinez le patient : son cœur est régulier, il bat à une fréquence de 65 pulsations/minute, sa tension artérielle est à 15/8. Les pouls fémoraux sont normalement perçus à droite et à gauche. Du côté gauche, les pouls poplité, tibial postérieur et pédieux sont absents. Par contre, du côté droit, tout le creux poplité est battant, lors de la palpation vous avez empaumé le genou à deux mains et vos doigts s'écartent. Les pouls tibiaux postérieurs et pédieux sont perçus.**

**1° Quel diagnostic évoquez-vous après l'examen du côté droit ?**

**2° Quel diagnostic évoquez-vous après l'examen du côté gauche ?**

**3° Quel(s) examen(s) complémentaire(s) allez-vous demander ?**

**4° Quelle autre localisation recherchez-vous de principe ?**

**5° Quel traitement allez-vous proposer du côté gauche ?**

**6° Quel traitement faudra-t-il envisager du côté droit ?**

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE I**

**Docteur COMTE / KROLAK SALMON**

**DUREE 1 H**

**NOTEES SUR 20**

**EPREUVE DE GERIATRIE**

**CAS N°3**

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.

- 1- Qu'allez-vous rechercher plus précisément à l'interrogatoire de la patiente et de l'entourage ?
- 2- Que recherchez-vous à l'examen clinique ?
- 3- Quel diagnostic évoquez-vous en priorité ? Pourquoi ?
- 4- Votre examen clinique confirme votre première impression. Quel(s) examen(s) de biologie demandez-vous ?
- 5- D'autres examens complémentaires sont-ils nécessaires ?
- 6- Quelle est votre prise en charge non médicamenteuse si ces examens confirment votre diagnostic ?

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE J**

**Professeur TROUILLAS**

**DUREE 1 H**

**NOTEE SUR 20**

**EPREUVE DE NEUROLOGIE**

**CAS N°1**

---

Un malade de 64 ans, droitier, a pour antécédent une hypertension artérielle, que lui-même et que son médecin traitant négligent. Un traitement anti-hypertenseur est pris très irrégulièrement.

En plusieurs occasions, depuis 3 ans, le patient a ressenti la faiblesse d'un membre, durant 1 ou 2 jours, récupérant ensuite. Depuis 3 mois, il présente de petits troubles de concentration, fait répéter les questions, et fait des erreurs dans ses documents administratifs. Il se plaint de troubles de marche, de lenteur, et de troubles de déglutition.

A l'examen, la démarche se fait à petits pas traînants. Les épreuves de station pieds joints ne montrent pas de déséquilibre franc ; les épreuves talon-genou et doigt-nez sont peu modifiées. Les réflexes ostéo-tendineux sont un peu vifs. Le tonus est un peu augmenté aux deux poignets, et cède par à-coups à la mobilisation. Le réflexe cutané-plantaire est en flexion.

Le faciès est figé, le réflexe nauséux aboli. Le MMS est à 18/30. Le raisonnement et le jugement sont conservés, mais l'épreuve d'attention des 3 papiers de Pierre Marie est perturbée.

La pression artérielle est à 180/110.

**Questions :**

1 – Quel est le diagnostic positif le plus probable chez ce patient ?  
Par que(s) examen(s) le confirmer

2 – La situation est-elle irrécupérable ou peut-on arrêter le processus et même l'améliorer?

3 – Quels examens préconisez-vous à titre étiologique?

4 – Quelle thérapeutique proposez-vous? Donnez-vous des conseils hygiéno-diététiques?

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE J**

**Professeur RODE**

**DUREE 1 H**

**NOTE SUR 20**

**EPREUVE DE READAPTATION**

**CAS N°2**

---

**Sébastien âgé de 16 ans, droitier, actuellement en classe de seconde S, sans antécédent, est hospitalisé en urgence dans les suites d'un polytraumatisme secondaire à un accident de scooter.**

**Il est admis en service d'urgence. Le patient présente une fracture complexe du bassin avec fracture transversale du sacrum, fracture des branches ilio- et ischiopubiennes droites et fracture du cotyle droit. Aucune indication chirurgicale n'a été retenue. La fracture du cotyle a été traitée par décharge avec mise en place d'une traction transcalcanéenne pendant au moins 45 jours. Par ailleurs le patient a présenté un traumatisme abdominal avec traumatisme de la rate ayant justifié une splénectomie en urgence.**

**A 6 jours d'évolution, le patient est transféré dans un service de rééducation. Le patient est sondé.**

**Question n° 1 : Quelles sont les complications de l'immobilité auxquelles est exposé ce patient? Justifiez votre réponse.**

**Question n°2 : Quelles mesures de rééducation prescrivez-vous?**

**Afin de réduire le risque d'infection urinaire, vous décidez l'ablation de la sonde urinaire à demeure. Le patient présente alors un globe vésical sans aucune sensation de besoin.**

**Question n° 3 : Quelle est votre conduite à tenir ? Que recherchez-vous à l'examen clinique?**

**Question n° 4 : Quels examens complémentaires pouvez-vous demander?**

**Question n°5 : Quelle est votre conduite à tenir thérapeutique et quelle information donnez-vous au patient?**

**A 3 mois d'évolution, la fracture du cotyle est consolidée.**

**Question n° 6 : Quels sont les objectifs de la rééducation? Rédiger vos prescriptions.**

**EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2008**

**DCEM 3**

**MODULE J**

**Professeur CHAPURLAT**

**DUREE 1 H**

**NOTEE SUR 20**

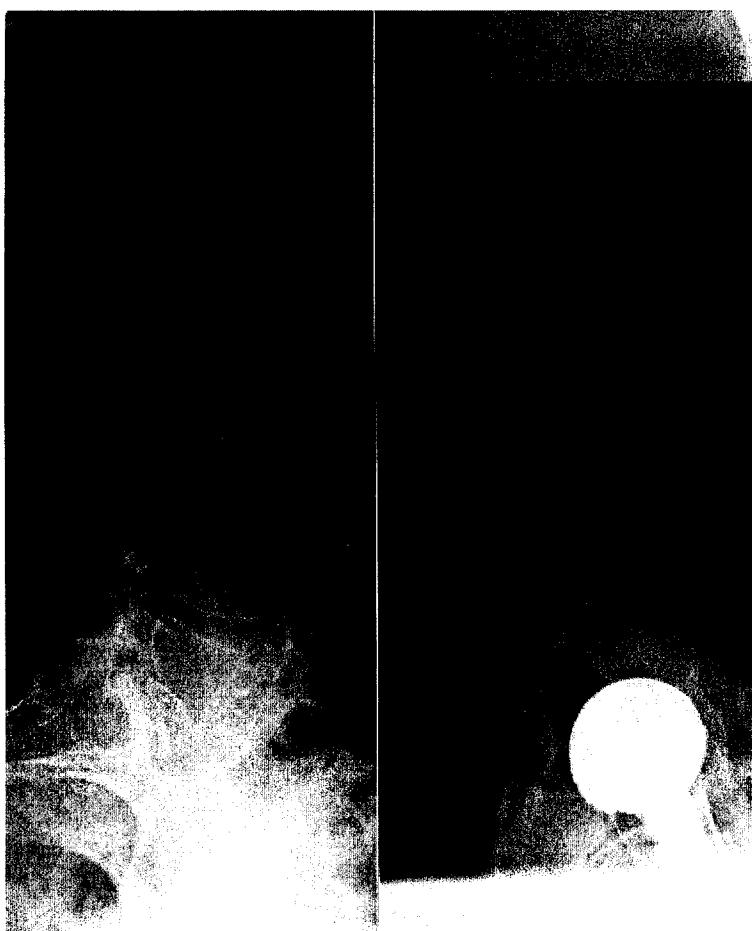
**EPREUVE DE RHUMATOLOGIE**

**CAS N°3**

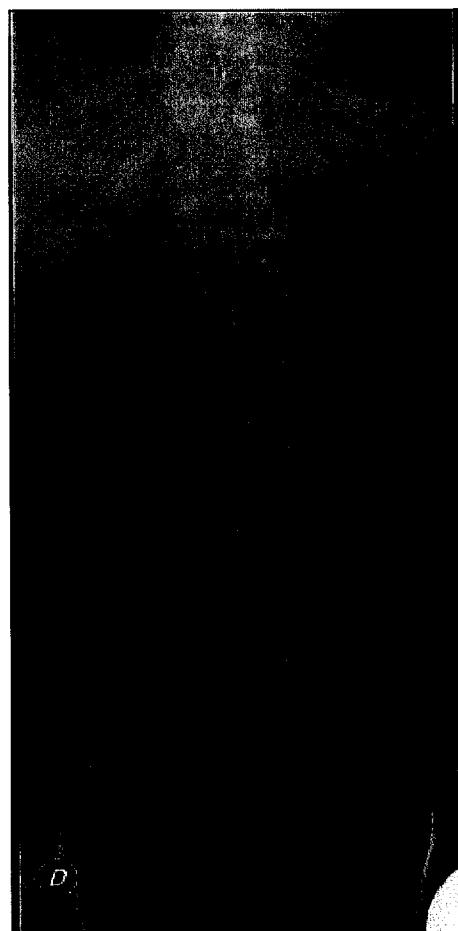
Madame P., 75 ans, vous a consulté car elle a une violente douleur dorsale basse. Elle a comme antécédents : une hypertension artérielle traitée par lisinopril, une cholécystectomie pour lithiase, une fracture du poignet vers 60 ans, une prothèse de hanche gauche posée pour coxarthrose invalidante, et une hypothyroïdie traitée par thyroxine. Vous la suivez depuis longtemps pour des douleurs lombaires ou dorsales, traitées de façon symptomatique.

A l'examen clinique, le rachis dorsal bas est très sensible, et raide. Pas d'autre anomalie. Poids = 60 kg, taille 160 cm. La patiente est surprise d'apprendre qu'elle mesure 160 cm. Elle pensait mesurer 164 cm.

1. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques à ce stade ?
2. Vous avez décidé de réaliser une radiographie du rachis. Interprétez ces clichés.



**CLICHÉ 1**



**CLICHÉ 2**

3. Quelle est votre démarche diagnostique à ce stade ?
4. Dans les examens que vous avez demandés, vous obtenez le résultat suivant.

T-score de la densité minérale osseuse du col fémoral = -2,8  
T-score de la densité minérale osseuse de la hanche totale = -2,6  
T-score de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire = -2,4

De quelle technique s'agit-il ? Interprétez les résultats.

5. Envisagez-vous un traitement de cette pathologie osseuse ? Pourquoi ?
6. Quelles sont les familles de médicaments utiles dans cette situation ?