

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE K

Professeur J.-P. DROZ

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CANCEROLOGIE

CAS N°1

Madame DAO... est âgée de 42 ans. Elle a bénéficié d'une mammographie en raison de l'apparition d'une douleur peu intense du sein droit. L'examen clinique montre une formation arrondie, mobile, ferme, sans signe cutané, qui mesure deux centimètres. Il n'y a pas d'adénopathie palpable. Sur la mammographie on note l'existence d'un foyer de microcalcifications du sein droit. Le foyer mesure environ dix millimètres de plus grand diamètre. Ces calcifications sont granulaires et regroupées dans un foyer unique. L'échographie montre une formation hypoéchogène à grand axe perpendiculaire à la peau et à contours irréguliers. Il n'y a pas d'atténuation postérieure du faisceau ultrasonore.

- 1) Quels sont les éléments du dossier clinique en faveur du diagnostic de cancer du sein et celles qui n'orientent pas vers ce diagnostic ?**
- 2) Quel(s) examen(s) complémentaire(s) proposez-vous à la patiente pour assurer le diagnostic ? Précisez à la patiente les avantages et les inconvénients des solutions proposées.**
- 3) Expliquez à la patiente les modalités du traitement chirurgical pour le cas où il s'agirait bien d'un cancer du sein.**
- 4) Sur quels éléments proposera-t-on à cette patiente une chimiothérapie adjuvante ?**
- 5) Expliquez à la patiente les effets secondaires attendus de la chimiothérapie adjuvante.**
- 6) Les récepteurs hormonaux étant positifs, on décide de lui prescrire du Tamoxifène®. Rédigez l'ordonnance et précisez la durée totale de ce traitement.**

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE K

Professeur J.-P. DROZ

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CANCEROLOGIE

CAS N°2

Homme de 75 ans. Marié (sa femme est âgée de 72 ans, hypertendue, hémiplegique et aphasique). Il a 2 enfants : une fille de 42 ans, mariée, qui habite Lille et un fils 40 ans marié, au chômage, qui habite à Valence. Le couple habite un appartement ancien à Villeurbanne, 2^{ème} étage avec ascenseur, deux pièces, petite cuisine et petite salle de bain (douche). Le couple a des revenus modestes.

Cet homme a été opéré 10 ans plus tôt (prostatectomie) d'un adénocarcinome de la prostate. Tout allait bien, lorsque cinq ans après l'intervention le PSA commence à s'élever, deux ans plus tard apparaissent des métastases osseuses douloureuses. Un blocage androgénique est mis en place et les symptômes s'améliorent jusqu'à quelques mois de la consultation actuelle. Le malade a des douleurs diffuses du rachis avec une douleur élective de niveau T12 et irradiation en ceinture. Il a des difficultés à se déplacer et se dit mal calmé, il dort peu, il ne peut pas s'occuper de son épouse. Son médecin traitant habituel avait été appelé mais avait dit qu'il ne pouvait pas s'occuper de lui et qu'il fallait l'hospitaliser. Il a refusé et vous a appelé car il a décidé de changer de médecin. Sa fille a pris 3 semaines de vacances pour s'occuper de lui, mais doit repartir dans 15 jours.

Vous faites la connaissance de ce Monsieur. En l'interrogeant vous découvrez les éléments suivant :

- appendicectomie à 15 ans, une fracture du tibia droit à 22 ans, un stent coronaire à 60 ans (depuis il n'a plus eu d'angor, prothèse totale de hanche gauche à 68 (coxarthrose), on envisageait d'opérer la hanche droite qui est douloureuse et entraîne une difficulté à la marche.
- Hypertension artérielle depuis 20 ans équilibrée avec un diurétique et un IEC.
- Hypercholestérolémie depuis aussi 20 ans traitée par statine.
- Diabète non-insulino-dépendant traité par régime (taille 180, poids actuel : 80 kg & 95 à 50 ans)

Le patient gère lui même ses médicaments, il fait ses comptes, téléphone, manie l'argent. Il veut rester chez lui le plus longtemps possible avec sa femme.

- 1- Ce patient a mal, et il prend 4 comprimés d'amidopirine par jour. Que faites-vous pour évaluer sa douleur ? Quelle complication actuelle craignez-vous et quelle démarche diagnostique allez-vous adopter (la justifier) ?
- 2- Comment allez-vous traiter sa douleur aujourd'hui, et dans les jours à venir en fonction des résultats des examens diagnostics ? Quels sont les effets secondaires potentiels de ces traitements ?
- 3- Pouvez-vous énumérer les problèmes actuels que pose ce Monsieur et les classer par ordre décroissant d'importance.
- 4- Quel est le pronostic de cette maladie et, à votre avis l'espérance de vie ? Quel est l'objectif du traitement et de votre action ?
- 5- Que lui dites-vous sur sa situation, les possibilités de prise en charge ? Quelle information lui donnez-vous et comment ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE K

Professeur J.-P. DROZ

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CANCEROLOGIE

CAS N°3

Un homme de 66 ans, sans antécédent ni traitement au long cours, consulte pour des lombalgies apparues spontanément il y a 3 semaines, rebelles, insomniantes, peu calmées par le paracétamol et le Profenid®. Depuis 3 jours, on note un syndrome polyuro-polydipsique et une asthénie. L'état général s'est rapidement altéré (indice de performance OMS à 3). L'examen clinique retrouve un pli cutané, la TA est à 10/7 mmHg le pouls à 96/mn. Il n'y a pas d'adénopathie ni de splénomégalie. La percussion des épineuses retrouve une douleur exquise en L3. La douleur irradie en ceinture, il n'y a pas d'anomalie neurologique à l'examen clinique.

Des examens complémentaires ont été réalisés il y a 8 jours :

Radio de rachis lombaire et bassin de face :

Déminéralisation osseuse diffuse, tassement de L2 et L3 avec lyse du pédicule de L3. Nombreuses lacunes au niveau du bassin.

Hémogramme

Globules rouges $5,5 \cdot 10^6/\text{mm}^3$; Hémoglobine : 9,96 g/dl ; Hématocrite = 33% ; VGM : $90 \mu^3$; TGMH : 29 pg ; Leucocytes $4200/\text{mm}^3$; Polynucléaires neutrophiles : 60%, éosinophiles : 1%, basophiles : 1% ; Lymphocytes : 26% ; Monocytes : 12% ; Plaquette : $151\,000/\text{mm}^3$
Présence d'hématies en rouleaux sur les frottis sanguins.

VS : 120/130

Protides : 94g/l ; Na : 140 mmol/l ; K : 4 mmol/l ; Urée : 20 mmol/l ; Créatinine : 122 $\mu\text{mol/l}$

Questions :

- 1°) Quelle affection permet d'expliquer l'ensemble des signes présentés par votre patient ? Quels éléments de l'observation clinique vous permettent de suspecter ce diagnostic ?
- 2°) Comment confirmez-vous cette hypothèse ? Quels sont les résultats (dans la forme commune de la maladie) des investigations que vous pratiquez ?
- 3°) Que signifie « indice de performance OMS à 3 » ? Quels éléments de l'observation peuvent contribuer à l'asthénie et/ou à l'altération de l'état général de votre patient ?
- 4°) Dans l'immédiat, quelle complication vous semble-t-il urgent de traiter ? Sur quels arguments tirés de l'observation suspectez-vous cette complication ? Comment en confirmez-vous le diagnostic ? Quels en sont les principes du traitement (citez les mesures importantes à prendre et le(s) médicament(s) nécessaire(s) sans préciser les posologies) ?
- 5°) Énumérez les autres complications possibles au cours de l'évolution de la maladie de votre patient ?
- 6°) Quels sont les éléments, présents dans l'observation et/ou à rechercher, permettant d'apprécier la gravité de la maladie de votre patient ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE I

Professeur J. BEAUNE

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CARDIOLOGIE

CAS N°1

Un homme de 55 ans, comptable, vient vous voir car la médecine du travail a trouvé des chiffres de tension artérielle, vérifiés trois fois à trois jours d'intervalle à 175 / 90.

Il n'a pas d'antécédent héréditaire ni personnel notable. Il est sédentaire et préfère lire que marcher. Il pèse 88 kg pour 1m74. Il boit beaucoup d'eau, mais pas de vin ni d'alcool. Il ne connaît pas ses chiffres tensionnels antérieurs.

1°) Quel interrogatoire précis menez-vous chez ce sujet et pourquoi ?

2°) Quel examen clinique réalisez-vous et pourquoi ?

3°) Quels examens para cliniques demandez-vous et pourquoi ? Si vous avez une hiérarchie dans la prescription de ces examens, indiquez laquelle et pourquoi ?

4°) Quel traitement ou conduite pratique proposez-vous à ce sujet en première intention ?

5°) Si malgré votre conduite pratique et thérapeutique les chiffres tensionnels ne baissent pas, que faites-vous ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE I

Professeur J.-M. CHEVALIER

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CHIRURGIE VASCULAIRE

CAS N°3

Un homme de 68 ans présente depuis deux semaines un aspect cyanique du quatrième orteil du pied droit et qui est hyperalgique. La symptomatologie est apparue brutalement. Vous apprenez que ce patient est surveillé depuis quatre ans car il a été découvert un anévrisme de l'aorte abdominale lors d'une échographie abdominale réalisée pour des douleurs de l'hypochondre droit dues à une lithiase vésiculaire qui a été traitée chirurgicalement. L'anévrisme de l'aorte au dernier contrôle scanner fait il y a deux mois mesurait 40 mm.

-1° Quel syndrome vous évoque ce patient ?

Vous examinez le patient et vous trouvez à la palpation du creux poplité droit un pouls poplité très bien perçu. Le pouls tibial postérieur et le pouls pédieux ne sont pas perçus. Ces deux pouls sont présents au pied gauche

-2° Quel diagnostic allez-vous évoquer ?

-3° Quels examens complémentaires allez-vous demander pour étayer le diagnostic et orienter votre conduite à tenir ?

-4° Quelle est la principale complication de cette pathologie ?

-5° Quels traitements allez-vous proposer ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Professeur D. RAUDRANT

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

CAS N°1

Vous voyez en consultation madame Kylie M. 53 ans, ménopausée, sans antécédents particuliers, qui s'est récemment découvert un nodule du quadrant supéro externe du sein droit à l'autopalpation. Elle prend un traitement hormonal substitutif et est régulièrement suivie sur le plan gynécologique et mammaire. La dernière mammographie a été réalisée il y a 18 mois.

L'examen trouve un nodule indolore non fixé aux plans musculaire et cutané, ferme. Il mesure 2.5 cm dans son plus grand axe. Il n'y a pas d'adénopathie satellite. Le reste de l'examen est normal.

La mammographie et l'échographie mettent en évidence une lésion ACR 5 unique du quadrant supéro externe du sein droit mesurée à 22 mm. (Photos 1 et 2)

Madame M. est inquiète car sa mère et sa sœur ont toutes deux eu un cancer du sein aux âges de 50 et 45 ans. Sa tante est décédée à l'âge de 52 ans d'un cancer du sein généralisé aux os.

Question n°1 :

Quelle est l'incidence annuelle du cancer du sein en France ? Citez par ordre de fréquence les trois cancers les plus fréquents de la femme.

Question n°2

Que signifie la classification ACR 5 ? Décrivez les photos 1 et 2 en citant les critères mammographiques et échographiques de malignité d'une lésion mammaire ?

Question n°3 :

Que dites vous à la patiente et quel bilan proposez vous en première intention ?

Vous mettez finalement en évidence un carcinome canalaire infiltrant. Vous envisagez un traitement chirurgical premier.

Question n°4 :

Quelles en seront les modalités ? Justifiez.

L'examen histologique définitif met en évidence un carcinome canalaire infiltrant de 23 mm, réséqué in sano, sans embole et sans carcinome in situ associé, de grade histo pronostique (SBR) 3. Les récepteurs hormonaux sont positifs, le statut HER 2 est négatif. Deux ganglions sont le siège d'une métastase.

Question n°5 :

Décrivez dans ses grandes lignes le traitement adjuvant envisageable chez cette patiente. Argumentez brièvement vos choix.

Question n°6 :

Que vous évoque l'histoire familiale de la patiente et que préconisez-vous ?

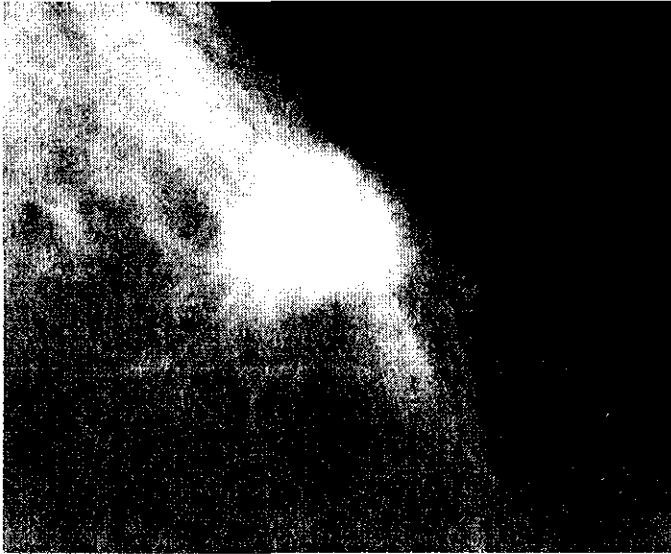


Photo 1



Photo 2

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Docteur O. DUPUIS

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

CAS N°2

Madame X, 30 ans, ouvrière dans une usine agro alimentaire consulte à 30 semaines d'aménorrhée aux urgences d'une maternité de niveau 2, pour des douleurs abdominales survenant toutes les 20 minutes depuis le matin, et toutes les 10 minutes depuis une heure. Ces douleurs durent une minute et cèdent spontanément.

Antécédents : appendicectomie à l'âge de 10 ans, 2 grossesses avec accouchement par voie vaginale, d'un garçon de 3200 gr à 39 SA il y a 5 ans ; et d'une fille de 2700 gr à 33 SA il y a 3 ans. Pour la grossesse actuelle : les deux premiers trimestres se sont déroulés sans anomalie.

Pas de trouble du transit, pas de nausée ni de vomissement, l'appétit est conservé.

Cliniquement à l'examen d'entrée: TA 120/80 mm Hg, fréquence cardiaque : 80 / minute.

Température rectale : 37°C. A la palpation abdominale l'abdomen est tendu par intermittence, la hauteur utérine est mesurée à 24 centimètres. Au toucher vaginal le col est mi long, ramolli, centré, ouvert à un doigt à l'orifice externe et non exploré à l'orifice interne. Au spéculum le col a un aspect normal.

Prise de poids depuis le début de la grossesse : 6 kg. La bandelette urinaire est négative.

Depuis un mois la patiente a le traitement suivant : SPASFON per os 6 par jour et Utrogestan per os 6 par jour.

QUESTIONS :

QUESTION 1 :

Quel est le diagnostic le plus probable ?

Justifiez.

QUESTION 2 :

Quels sont les facteurs de risque de cette pathologie que présente cette patiente ?

QUESTION 3

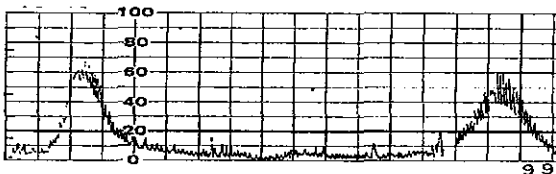
Lors de chaque visite prénatale le médecin doit rechercher systématiquement plusieurs éléments; lors de l'examen d'entrée de cette femme enceinte un élément essentiel n'a pas été recherché lequel ?

Lors de l'hospitalisation de cette patiente l'enregistrement reproduit ci-dessous a été réalisé.

QUESTION 4 :

Comment s'appelle cet enregistrement ?

Quels sont les deux paramètres représentés en fonction du temps ?



QUESTION 5 :

L'enregistrement évoqué à la question 4 est-il nécessaire pour porter le diagnostic ?

Justifiez votre réponse.

QUESTION 6 :

Quel bilan paraclinique à visée étiologique réalisez-vous ?

Pour chaque élément prescrit indiquez ce qui est recherché.

QUESTION 7 :

Quel traitement de première intention mettez-vous en œuvre (traitement médicamenteux exclu) ?

QUESTION 8 :

Un traitement préventif à visée fœtal doit être réalisé, lequel ?

Dans quel but ?

QUESTION 9 :

Dans cette pathologie deux médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Quels sont ces deux médicaments ? Pour chacun donner son avantage et son inconvénient principal.

QUESTION 10 :

Cette patiente a consulté dans une maternité de niveau 2.

Que signifie maternité de niveau 2 et maternité de niveau 3 ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Docteur M. DORET

DUREE 1 H

NOTEE SUR 20

EPREUVE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

CAS N°3

Mme M, 32 ans, est enceinte de 37 SA. Il s'agit d'une troisième grossesse. Elle a donnée naissance par voie basse en 2003 et 2005 à 2 filles pesant 3200 g et 3420 g.

Cette grossesse s'est bien déroulée.

Elle vient aujourd'hui pour sa consultation mensuelle.

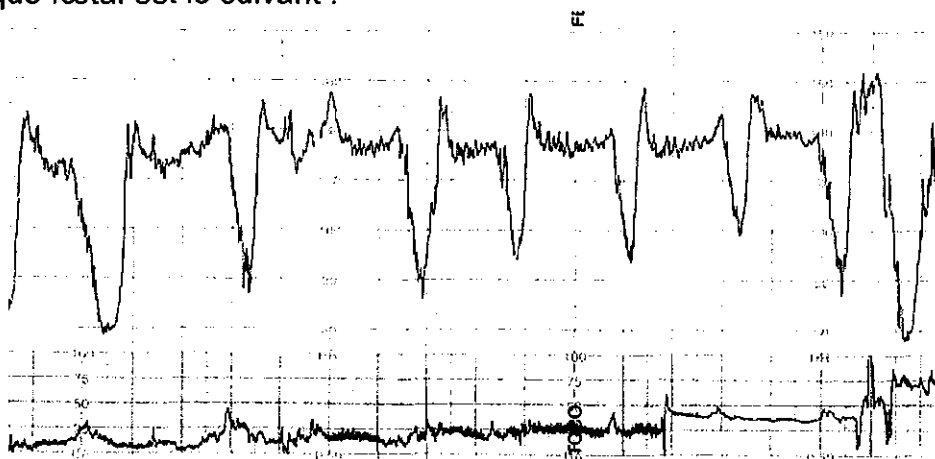
Elle est immunisée contre la toxoplasmose. Ses sérologies HIV, rubéole et syphilis sont négatives. Son groupe sanguin est O rhésus positif (2 déterminations). La glycosurie et la protéinurie sont négatives.

L'échographie réalisée à 32 SA montre un fœtus en présentation céphalique avec un poids fœtal estimé à 1700 g. La quantité de liquide est normale. Le placenta est postérieur.

Questions

- 1- Quels sont les objectifs spécifiques de cette consultation ?
- 2- Que recherchez-vous à l'interrogatoire ? Dans quel but ?
- 3- Que recherchez-vous à l'examen clinique ?

8 jours après cette consultation, Mme M, consulte en urgence pour des métrorragies de sang noirâtre, depuis 1 heure, associée à une douleur du flanc droit. Le bébé bouge moins. Le rythme cardiaque fœtal est le suivant :



- 4- Décrire le rythme cardiaque fœtal – Quelle est votre conclusion quant à l'état fœtal ?
- 5- Quel diagnostic principal évoquez-vous ? Justifiez
- 6- Quels sont les diagnostics différentiels et sur quel(s) argument(s) les éliminez-vous ?
- 7- Quels bilans biologiques demandez-vous en urgence ?
- 8- Quelle est la conduite à tenir immédiate ? Justifiez

| GRILLE DE CORRECTION - CAS CLINIQUE N° 3 - CORRIGE | points |
|---|--------|
| 1- Quels sont les objectifs spécifiques de cette consultation ? | |
| Déterminer le mode d'accouchement | 2 |
| Déterminer le pronostic de l'accouchement | 2 |
| Informations sur le dépassement de terme | 2 |
| | |
| 2- Que recherchez vous à l'interrogatoire ? Dans quel but ? | |
| la présence de mouvements fœtaux pour apprécier la vitalité fœtale | 1 |
| des métrorragies faisant craindre une pathologie placentaire méconnue | 1 |
| des pertes de liquide amniotique pour rechercher une rupture de la poche des eaux. | 1 |
| | |
| 3- Décrivez votre examen clinique. Que recherchez vous ? | |
| mesure de la TA : recherche d'une pré éclampsie | 1 |
| oedèmes : recherche d'une pré éclampsie | 1 |
| Mesure de la hauteur utérine : anomalie de la croissance fœtale | 1 |
| Recherche des bruits du cœur fœtal (par ultrasons) : vitalité fœtale | 1 |
| Toucher vaginal : | 1 |
| pour évaluer la présentation foetale | 1 |
| évaluation clinique du bassin | 1 |
| évaluer l'accommodation foeto-pelvienne | 1 |
| fixer le pronostic obstétrical. | 1 |
| | |
| 4- Décrire le rythme cardiaque fœtal – Quelle est votre conclusion quant à l'état fœtal ? | |
| La fréquence cardiaque de base est normale (130 à 140 bpm) | 1 |
| ralentissements | 2 |
| profonds et répétés (1 seul suffit) | 1 |
| oscillations normales | 1 |
| réactivité normale | 1 |
| Ce RCF est pathologique ; il existe une souffrance fœtale aigue. (1 seul suffit) | 3 |
| | |
| 5- Quel diagnostic principal évoquez vous ? Justifiez | |
| Hématome retroplacentaire ou DPPNI | 2 |
| Douleur brutale localisée | 1 |
| sang noirâtre | 1 |
| souffrance fœtale aigue devant anomalie du RCF | 1 |
| | |
| 6- Quels sont les diagnostics différentiels et sur quel(s) argument(s) les éliminez vous ? | |
| Placenta <i>prævia</i> | 1 |
| métrorragies de sang noir | 1 |
| douleur | 1 |

| | |
|---|---|
| ARCF | 1 |
| Hématome marginal | 1 |
| métrorragies de sang noir | 1 |
| douleur | 1 |
| ARCF | 1 |
| Causes cervicales | 1 |
| métrorragies de sang noir | 1 |
| douleur | 1 |
| ARCF | 1 |
| Hémorragie de Benkiser | 1 |
| métrorragies de sang noir | 1 |
| douleur | 1 |
| pas de rupture des membranes | 1 |
| Rupture utérine : rare sur utérus sain et en dehors du travail. | 1 |
| utérus sain | 1 |
| patiente non en travail | 1 |
| 7- Quel bilan biologique demandez vous en urgence ? | |
| NFP, | 1 |
| Bilan de coagulation : TP, TCA, fibrinogène, | 1 |
| Anticorps irréguliers | 1 |
| 8- Quelle est la conduite à tenir immédiate ? Justifiez | |
| césarienne | 2 |
| en urgence | 2 |
| souffrance fœtale aigue | 1 |
| risque de séquelles ou de MFIU (1 seul suffit) | 1 |

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE E

Professeur Denis JULLIEN

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE d' Immunopathologie - Réaction Inflammatoire

CAS N° 1

Elodie F a 16 ans. Depuis l'âge de 9 ans elle présente une peau « grasse et boutonneuse ». Les produits achetés en grande surface qu'elle utilisait jusqu'alors pour traiter ce problème ne sont désormais plus efficaces, ce qui justifie cette consultation. Elle ne prend pas de contraception et est normalement réglée. A l'interrogatoire, elle vous précise qu'il y a quelques mois encore son problème de peau se limitait à une peau grasse associée à des « points noirs » et a des petites élevures blanches du front des joues et du menton.

1) A quoi correspondaient ces lésions élémentaires et quel était à ce stade le diagnostic précis de la dermatose d'Elodie :

2) A l'examen clinique, vous notez en plus de ces éléments, de nombreuses lésions inflammatoires fermes en reliefs, parfois douloureuses et dont la partie apicale laisse pour certaines apparaître un contenu purulent jaune. Ces lésions représentent une gêne esthétique indiscutable.

Comment s'appellent ces lésions ? Quelles sont les trois zones où vous recherchez ces lésions ? De quelles autres lésions élémentaires dérivent-elles ? Quelle est la forme actuelle de la dermatose d'Elodie ?

3) Elodie ne présente aucune pathologie endocrinienne. Comment expliquez-vous qu'elle présente une hypersécrétion sébacée ?

4) En dehors de la séborrhée, deux autres facteurs permettent d'expliquer la formation des lésions élémentaires présentées par Elodie. Quels sont ces facteurs ?

5) Vous considérez qu'Elodie présente une forme commune de sa dermatose associant des lésions inflammatoires et rétentionnelles. Vous décidez de mettre en place un traitement local associé à un traitement oral. Quelles catégories de médicaments oraux et locaux prescrivez-vous ? Dans quel objectif utilisez-vous chacun de ces produits ?

6) La mère d'Elodie souhaite savoir si des précautions particulières sont à prendre vis-à-vis de l'alimentation, du maquillage, des soins d'hygiène. Quels conseils complémentaires lui fournissez-vous ?

7) Un mois après avoir débuté son traitement, Elodie revient vous voir car elle n'est pas satisfaite et souhaiterait avoir le traitement qui a « miraculeusement » guéri une de ses camarades : l'isotrétinoïne. Quelle est votre attitude ? Que lui expliquez-vous ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE E

Professeur : Isabelle DURIEU

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE d' Immunopathologie - Réaction Inflammatoire

CAS N° 2

Monsieur M a 55 ans.

Il consulte pour une asthénie importante, un amaigrissement de 5 kg au cours des trois derniers mois et une dyspnée d'effort d'installation progressive.

Il n'a pas d'antécédent personnel notable. Il est ancien fumeur et ne prend pas de médicament.

A l'examen, le poids est de 75 kg pour 1,85 m. L'auscultation cardiaque retient une tachycardie régulière à 120/min avec un souffle systolique éjectionnel. Il n'y a pas de galop. L'auscultation pulmonaire est normale. Vous notez une nette pâleur cutanéomuqueuse. Le reste de l'examen est sans particularité.

Vous demandez un premier bilan biologique qui vous donne les résultats suivants :

- GB 3,5 gigas/l, dont 1,2 gigas/l de PNN
 - HB 60 g/dl ; VGM 110 μm^3
 - Plaquettes 120 gigas/l
 - Créatininémie 150 $\mu\text{mol/l}$
 - Protéines totales 120 g/l
 - VS 150 mm à la première heure
 - CRP 2 mg/l
-

QUESTIONS :

1. Interprétez ces résultats. Quels sont les deux examens complémentaires à demander en priorité et dans quelles hypothèses ?

Ces deux examens confirment votre suspicion diagnostique.

2. Sur les éléments dont vous disposez, quel est le stade de la maladie ?

3. Quels autres examens entrant dans la classification de la maladie devez-vous faire ?

4. Citez les principales complications à redouter dans cette pathologie.

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE E

Docteur : Laurence Gérinière

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE D' Immunopathologie - Réaction Inflammatoire

CAS N° 3

Une jeune femme de 26 ans, asthmatique depuis l'enfance, se présente aux urgences pour une crise d'asthme qui dure depuis plus d'une heure et n'a pas cédé malgré plusieurs bouffées de VENTOLINE.

Son asthme est habituellement peu symptomatique. Elle n'a pas présenté de crise depuis un an et n'a donc pas de traitement de fond.

A l'interrogatoire, vous retrouvez la notion d'une rhinite claire fluctuante selon les saisons qui a récidivé il y a un mois et qui, actuellement est transformée en rhinite purulente depuis quelques jours.

A l'examen, la tension artérielle est à 12/8 ; pouls à 80, température à 38.0°, sibilants diffus à l'auscultation pulmonaire associés à des ronchus trachéaux. Pas d'hypoxie.

Sa radio pulmonaire montre une légère distension thoracique sans foyer de pneumopathie, sans pleurésie ni pneumothorax.

1-Vous êtes le médecin de garde ; Quel est votre diagnostic ?

Quel traitement prescrivez-vous immédiatement ? Quelle surveillance simple faites-vous ?

Après traitement l'état respiratoire de la patiente s'améliore, son auscultation pulmonaire est normalisée.

2-Quel type d'ordonnance lui faites-vous avant son départ des urgences ?

Un mois plus tard, vous êtes à votre cabinet, la patiente vient consulter. Elle va bien, n'a plus de symptômes respiratoires, sauf une rhinite claire qui dure depuis le début du mois de MAI, comme toutes les années depuis 4 ans. Cela s'améliore ensuite en début d'été mais récidive en novembre avec persistance d'une obstruction nasale tous les hivers et souvent toux sèche voir crise d'asthme aux efforts.

3-Quel est votre diagnostic ?

Quel bilan prévoyez-vous ? Et donnez les grandes lignes de traitement.

4-Décrivez les principes de l'éviction allergénique aux acariens au domicile.

La patiente a suivi vos traitements et recommandations. Elle va mieux mais désire connaître s'il existe un traitement pouvant à long terme lui « supprimer » ses allergies ?

5- Quel autre type de traitement, pouvez-vous lui proposer ?

La fréquence des allergies augmente régulièrement.

6-Quels sont les 5 facteurs pouvant expliquer l'augmentation des allergies ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE NEUROLOGIE

Docteur S. VUKUSIC

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Thrombolyse par alteplase 3 à 4.5 heures après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu (SITS-ISTR) : une étude observationnelle.

Nils Wahlgren, Niaz Ahmed, Antoni Davalos, Werner Hacke, Monica Millan, Keith Muir, Risto O Roine, Danilo Toni, Kenedy R Lees, pour les investigateurs de SITS.

Lancet 2008;372:1303-9.

- 1. Faites un résumé de l'article qui ne dépassera pas 250 mots (2 grilles sont jointes à l'article).**
- 2. Quelle est la question de recherche ?**
- 3. Décrivez le type d'étude utilisé. Est-il adapté à la question posée ? Argumentez.**
- 4. Quels sont les critères de jugement principaux ? Sont-ils bien décrits ? Sont-ils bien mesurés ?**
- 5. Les biais et facteurs de confusion potentiels sont-ils tous envisagés et contrôlés ? Si non, cela remet-il en cause les résultats de l'étude ?**
- 6. Quels sont les résultats principaux de cette étude ? Vous paraissent-ils cliniquement intéressants ? Sont-ils statistiquement significatifs ? La taille des échantillons était-elle suffisante pour répondre à la question ?**
- 7. Proposez un autre titre à cet article.**
- 8. Aux vues des résultats de cette étude, recommanderiez-vous d'étendre l'Autorisation de Mise sur le Marché de l'alteplase intraveineuse à tous les AVC ischémiques vus entre 3 et 4.5 heures ? Argumentez.**

ARTICLE ORIGINAL

Thrombolyse par alteplase 3 à 4.5 heures après un accident vasculaire cérébral ischémique aigu (SITS-ISTR) : une étude observationnelle.

Nils Wahlgren, Niaz Ahmed, Antoni Davalos, Werner Hacke, Monica Millan, Keith Muir, Risto O Roine, Danilo Toni, Kenedy R Lees, pour les investigateurs de SITS.

Lancet 2008;372:1303-9.

L'alteplase - un activateur recombinant du plasminogène tissulaire - a été approuvé par l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) en 2002 pour le traitement intraveineux de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu, initié dans les trois heures suivant le début de l'AVC. L'EMEA a demandé que les résultats thérapeutiques soient monitorés dans l'étude Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST). Cette étude a confirmé que les pourcentages d'hémorragie intracérébrale symptomatique, de mortalité, et d'indépendance pour les activités de la vie quotidienne chez les patients traités en pratique clinique de routine étaient similaires aux résultats des essais randomisés contrôlés. Des différences mineures ont été enregistrées dans les données démographiques et les variables de base entre les patients traités dans les essais randomisés contrôlés et ceux du registre, mais les résultats ont été confirmés même après correction pour ces différences.

Hacke et collaborateurs ont analysé les données poolées de six essais de l'alteplase intraveineuse dans l'AVC et noté que la proportion de patients ayant une récupération complète diminuait progressivement avec l'augmentation du temps entre le début de l'AVC et l'instauration du traitement ; cependant, un bénéfice significatif persistait pour une instauration du traitement jusqu'à 4.5 heures.

SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) est une collaboration de plus de 700 centres cliniques dans 35 pays pour documenter les traitements de l'AVC dans une base de données interactive par un portail internet sécurisé. Il s'agit d'un registre international de patients non sélectionnés ayant eu une thrombolyse pour un AVC aigu, en accord avec les recommandations largement acceptées (SITS-International Stroke Treatment Registry, SITS-ISTR), mais incluant un sous-groupe de patients de centres européens qui ont été traités selon les critères SITS-MOST approuvés dans la licence de commercialisation européenne de l'alteplase. En plus de ces critères, des centres pouvaient décider de traiter des patients par thrombolyse après une évaluation individuelle de l'état neurologique et des examens d'imagerie. Les centres participant à SITS s'engageaient à enregistrer tous les patients traités dans SITS-ISTR, qu'ils remplissent les critères SITS-MOST ou pas.

Nous avons fait l'hypothèse que les résultats pour les patients traités en pratique clinique de routine par alteplase intraveineuse entre 3 et 4.5 heures, documentés dans SITS-ISTR, seraient similaires aux résultats des patients traités entre 0 et 3 heures. Nous avons comparé ces deux cohortes de patients, dans lesquelles le délai au traitement était la différence principale, pour évaluer les différences dans les pourcentages d'hémorragie intracérébrale symptomatique, décès et récupération fonctionnelle liés au délai de traitement.

METHODES

POPULATION DE L'ETUDE ET DESIGN

Les détails des méthodes, incluant la collecte des données et l'organisation de SITS-ISTR et SITS-MOST, ont été décrits précédemment. Nous avons inclus des patients présentant un AVC et ayant reçu de l'alteplase intraveineuse (Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Allemagne) entre 3 et 4.5 heures après le début des symptômes, et enregistré dans SITS-ISTR - un registre internet prospectif, multinational, pour les patients ayant reçu ce médicament après un AVC ischémique aigu - entre le 25 décembre 2002 et le 15 novembre 2007. Comme groupe de comparaison, nous avons considéré les patients traités dans les 3 heures et enregistrés dans SITS-ISTR ; ce groupe incluait tous les participants du registre SITS-MOST précédemment publié. Une dose complète d'alteplase (0.9 mg/kg, avec une limite supérieure de 90 mg) a été administrée en 60 minutes, avec 10% de la dose totale administrée en bolus. Tous les patients ont totalement rempli les autres critères du Résumé des Caractéristiques Produit européen. Les investigateurs locaux ont documenté les caractéristiques de base et démographiques, la sévérité de l'AVC mesurée par le score de l'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), le délai entre le début de l'AVC et le traitement, les facteurs de risque, les traitements antérieurs, l'admission à l'hôpital, et les données du suivi en imagerie. SITS-ISTR étant un indicateur de la pratique clinique dans la vie réelle, les examens d'imagerie n'ont pas été lus de manière centralisée. L'échelle NIHSS mesure le degré de déficit neurologique sur une échelle ordinaire allant de 0 à 42, 0 représentant la normale.

Le Centre de Coordination international de SITS-ISTR a monitoré régulièrement les données en

ligne et vérifié les données individuelles de chaque patient de manière mensuelle pour gérer les erreurs et incohérences. Pour un échantillon de patients inclus dans SITS-MOST (n=6483), les données sources ont été contrôlées sur site par des attachés de recherche sous la supervision de leur coordonnateur national.

La nécessité d'un accord du comité d'éthique ou d'un consentement du patient à participer à SITS-ISTR variait entre les pays participants, mais les accords ont été obtenus dans les pays où cela était requis ; les autres pays ont approuvé le registre comme un audit anonymisé. SITS-MOST a été approuvé par le Comité d'Éthique du Karolinska Institute de Stockholm, Suède, et par l'Agence Suédoise du Médicament.

CRITERES D'EVALUATION

La définition SITS-MOST de l'hémorragie intracérébrale symptomatique requiert une hémorragie parenchymateuse locale ou à distance de l'AVC, de type 2 sur l'imagerie à 22-36 heures après le traitement, associée à une détérioration de 4 points ou plus sur l'échelle NIHSS par rapport à l'état de base, ou par rapport au score NIHSS le plus bas entre la baseline et 24 heures, ou conduisant au décès. Un grade d'hémorragie parenchymateuse de type 2 pour une hémorragie intracranienne indique un amas sanguin de plus de 30% de la surface de l'infarctus, avec une occupation substantielle de l'espace – suffisante pour exercer une certaine pression sur le cerveau adjacent intact. En plus de cette définition conservatrice, nous avons utilisé deux définitions plus strictes pour permettre les comparaisons avec les données publiées antérieurement : premièrement, une hémorragie était considérée comme symptomatique si elle n'était pas visible sur un examen antérieur et qu'il y avait eu ensuite soit une suspicion d'hémorragie soit une détérioration quelconque de l'état neurologique (selon la définition de NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke) ; et deuxièmement, tout saignement intracrânien avec une aggravation de 4 points ou plus sur le NIHSS (étude ECASS, European-Australasian Acute Stroke Study). Toutes les évaluations des examens d'imagerie et de l'état neurologique ont été réalisées selon la routine clinique de chaque centre. L'indépendance fonctionnelle était définie comme un score de 2 ou moins à trois mois sur l'échelle de Rankin. Cette échelle est une mesure du handicap s'étendant de 0 (récupération d'un état asymptomatique), en passant par 2 (symptômes entraînant une réduction des activités antérieures sans nécessiter d'aide substantielle dans les activités quotidiennes, et préservant la mobilité), et 5 (grabataire, avec un handicap sévère), jusqu'à 6 (décédé). Afin de comparer avec les travaux déjà publiés, nous avons aussi rapporté la récupération excellente, définie comme un score sur l'échelle de Rankin modifiée de 0 ou 1 (aucun symptôme ou pas de handicap significatif malgré des symptômes, capable de mener à bien toutes les obligations et activités habituelles) à trois mois après le traitement. Nous avons inclus tous les décès survenus dans les trois mois.

ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons examiné les statistiques descriptives à la baseline et les données démographiques. Pour les variables catégorielles, nous avons calculé les

pourcentages en divisant le nombre d'événements par le nombre total de patients, en excluant les données manquantes ou inconnues. Pour le calcul des différences significatives entre les proportions, nous avons utilisé la méthode du Chi-2 et pour les médianes, le test U de Mann-Whitney. Nous avons calculé les limites haute et basse de l'Intervalle de Confiance (IC) à 95% pour la proportion d'hémorragies intracérébrales symptomatiques, la mortalité, et l'indépendance fonctionnelle, par une méthode de score avec correction de continuité.

SITS-ISTR étant un audit en cours, nous avons inclus tous les éléments disponibles dans le registre à la date limite de l'analyse ; la taille d'échantillon obtenue nous permettait d'identifier des modifications absolues significatives entre les cohortes traitées à 3-4.5 heures et dans les 3 heures, pour les proportions d'hémorragie intracérébrale symptomatique (définition SITS-MOST) (1%), la mortalité (3%) et l'indépendance fonctionnelle à trois mois (5%). Nous avons considéré la magnitude de ces modifications, qui représente un doublement de l'IC 95% pour les résultats respectifs de l'étude SITS-MOST, comme cliniquement significative. Nous avons également fait une analyse multivariée pour détecter toute différence dans les critères d'évaluation entre les patients traités à 3-4.5 heures par rapport à ceux traités dans les 3 heures, après ajustement pour les variables suivantes : âge, sexe, antécédents d'HTA, diabète, hyperlipidémie, fibrillation auriculaire, défaillance cardiaque congestive, antécédent d'AVC, indépendance fonctionnelle antérieure à l'AVC actuel (échelle de Rankin modifiée 0-1), tabac, traitement par aspirine au début de l'AVC, score NIHSS de base, glycémie initiale, TA initiale, poids, dose d'alteplase (mg/kg de poids), traitement anti-hypertenseur de base et signes de l'infarctus actuel sur l'imagerie de base. Les analyses multiples ont été réalisées par régression logistique avec des modèles généralisés linéaires et non-linéaires. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Statistica (version 8.0).

ROLE DES FINANCEURS

Les financeurs de l'étude n'avaient aucun rôle dans le design de l'étude, la collecte des données, l'analyse des données, l'interprétation des données, ou l'écriture du rapport. L'auteur correspondant a eu accès à toutes les données de cette étude et a eu la responsabilité finale de la décision de soumettre pour publication.

RESULTATS

Nous avons inclus les données de 664 patients dont le traitement par alteplase a été débuté entre 3 et 4.5 heures après le début de l'AVC, et de 11865 patients traités dans les 3 heures. Sur les 478 centres dans 31 pays qui documentaient activement les données de thrombolyse, 203 centres de 25 pays ont enregistré des traitements entre 3 et 4.5 heures.

Le **Tableau 1** montre les caractéristiques de base et démographiques des patients des deux groupes. Dans la cohorte 3-4.5 heures, le traitement a été débuté avec une médiane de 55 minutes de plus après le début des symptômes, l'âge médian était

inférieur de 3 ans et la sévérité de l'AVC était inférieure de 1 point (mesurée par le score NIHSS) par rapport à la cohorte traitée dans les 3 heures (**Tableau 1**). 80% des décisions thérapeutiques dans la cohorte 3-4.5 heures étaient basées sur un scanner plan ou une IRM plutôt que sur une imagerie multimodale et 88% dans la cohorte des trois premières heures. Les patients de la cohorte 3-4.5 heures étaient traités moins fréquemment dans de nouveaux centres que dans les centres expérimentés (**Tableau 1**).

| | 3-4.5-h cohort (n=664) | Within 3-h cohort (n=11865) | p-value |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------|
| Age (years) | 65 (55-73) | 68 (58-74) | <0.0001 |
| Women | 266/664 (40%) | 4654/11865 (39%) | 0.67 |
| Independence (mRS 0-1) before stroke | 590/641 (92%) | 10765/11545 (93%) | 0.24 |
| Hypertension | 359/646 (55%) | 6822/11594 (59%) | 0.02 |
| Diabetes mellitus | 107/654 (16%) | 1871/11681 (16%) | 0.82 |
| Hyperlipidaemia | 181/598 (30%) | 3631/10465 (35%) | 0.03 |
| Current smoking | 177/632 (28%) | 2849/11390 (25%) | 0.17 |
| Previous smoking | 107/632 (17%) | 1950/11390 (18%) | 0.62 |
| Previous stroke >3 months before | 71/659 (11%) | 1193/11716 (10%) | 0.65 |
| Atrial fibrillation | 128/653 (20%) | 2643/11592 (23%) | 0.06 |
| Congestive heart failure | 44/655 (7%) | 844/11634 (7%) | 0.61 |
| Aspirin at stroke onset | 165/655 (25%) | 3370/11759 (29%) | 0.06 |
| Patients treated in new centres* | 158/657 (24%) | 3516/11533 (31%) | 0.0003 |
| Current infarct at baseline imaging | 195/656 (30%) | 2367/11769 (20%) | <0.0001 |
| Blood glucose (mmol/L) | 6.38 (5.72-7.77) | 6.49 (5.66-7.77) | 0.83 |
| Weight (kg) | 76 (68-86) | 76 (68-85) | 0.30 |
| Alteplase dose (mg) | 68 (60-77) | 68 (60-77) | 0.95 |
| NIHSS score | 11 (7-16) | 12 (8-17) | <0.0001 |
| Systolic blood pressure (mm Hg) | 150 (136-167) | 150 (136-166) | 0.82 |
| Diastolic blood pressure (mm Hg) | 80 (74-91) | 81 (75-90) | 0.36 |
| Stroke onset to treatment time (min) | 195 (187-210) | 140 (115-165) | <0.0001 |

Data are median (IQR) or n/N (%). All patients were in full compliance with other European summary of product characteristics criteria (SMC-ESTR data at Nov 15, 2007). mRS=modified Rankin scale; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. *Centres not participating in ECASS II study or did not treat at least five patients before joining STRS.

Table 1: Baseline and clinical characteristics of patients treated between 3 h and 4.5 h compared with those treated within 3 h

Les cohortes ne différaient pas significativement dans les sous-types d'AVC définis selon les critères de TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), en dehors d'une fréquence significativement moins importante de maladies des grosses artères avec sténose carotidienne dans la cohorte 3-4.5 heures par rapport à la cohorte 3 heures (10% [63 sur 628] contre 13.2% [1487 sur 11244] ; p=0.024).

La **Figure 1** montre la variation dans le délai entre le début de l'AVC et le traitement dans les deux cohortes. Environ 60% des patients dans la cohorte 3-4.5 heures ont été traités entre 181 et 200 minutes (**Figure 1**).

Le **Tableau 2** montre le pourcentage d'hémorragies détectées par le suivi en imagerie (scanner ou IRM) après l'alteplase pour les patients traités à 3-4.5 heures comparés avec ceux traités dans les 3 heures. Nous n'avons pas noté de différence significative dans les proportions d'hémorragie locale ou à distance entre les groupes. La **Figure 2** montre les scores sur l'échelle modifiée de Rankin à trois mois. Les proportions de patients dans chacun des scores sur cette échelle à trois mois étaient presque identiques entre les patients traités entre 3 et 4.5 heures et ceux traités dans les 3 heures.

Le pourcentage d'hémorragie intracérébrale symptomatique ne différait pas significativement entre les deux cohortes (**Tableau 3**) ; de manière similaire, nous n'avons enregistré aucune différence significative quand les hémorragies intracérébrales symptomatiques étaient définies selon l'une des définitions alternatives (ECASS II et NINDS). A trois mois, nous n'avons pas noté de différence significative entre les cohortes dans la mortalité, les pourcentages d'indépendance fonctionnelle (score modifié de Rankin 0-2), ou les pourcentages de récupération excellente (**Tableau 3**).

Les deux cohortes ne différaient pas significativement dans les causes primaires de décès. Nous avons enregistré l'hémorragie intracérébrale comme cause primaire de décès dans 1.2% (8 sur 664) des patients traités entre 3 et 4.5 heures et 1.1% (131 sur 11865) de ceux traités dans les 3 heures (p=0.92). Le décès lié à un infarctus cérébral était la cause la plus fréquente de décès, survenant chez 5.0% (33 sur 664) des patients dans la cohorte 3-4.5 heures contre 4.4% (519 sur 11865) de ceux de la cohorte des 3 premières heures (p=0.67).

Dans l'analyse multivariée après ajustement pour les autres facteurs pronostiques, nous n'avons pas noté de différence significative dans les critères d'évaluation entre les cohortes.

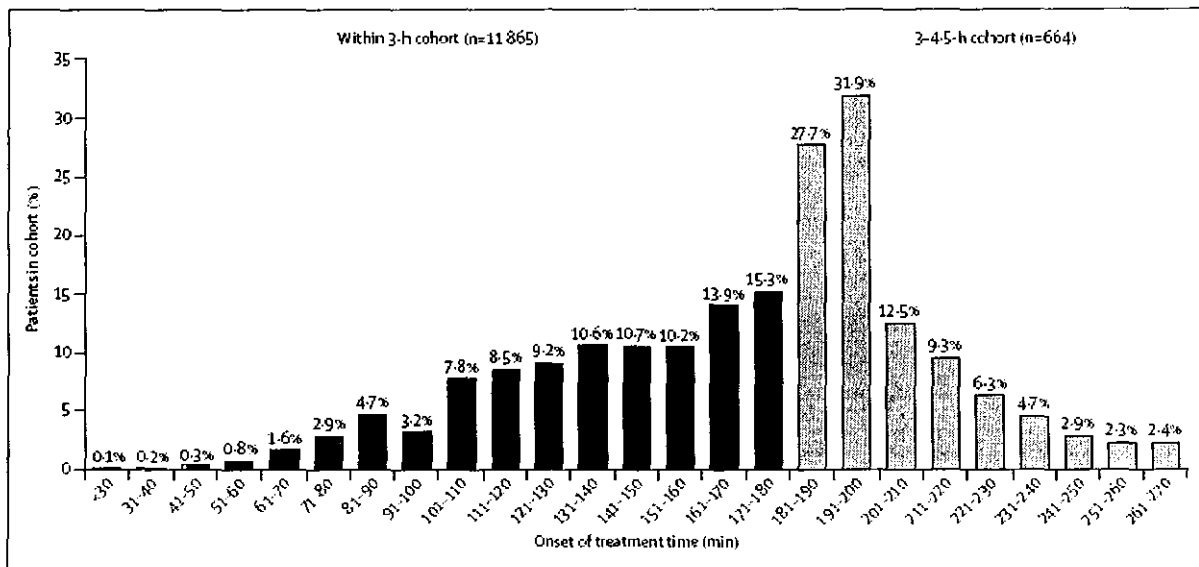


Figure 1: Proportion of patients in the 3-4.5-h and within 3-h cohorts according to time from stroke onset to treatment

| | 22-36 h imaging scans | | Any imaging scans after treatment | |
|-----------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | 3-4.5 h | Within 3 h | 3-4.5 h | Within 3 h |
| Local haemorrhages* | | | | |
| Number of patients | 636 | 11366 | 643 | 11554 |
| None | 560 (88%) | 9506 (86%) | 550 (86%) | 9693 (84%) |
| PH 1 | 26 (4%) | 520 (5%) | 34 (5%) | 635 (6%) |
| PH 2 | 20 (3%) | 450 (4%) | 24 (4%) | 528 (5%) |
| PH 1 | 33 (5%) | 302 (3%) | 16 (3%) | 353 (3%) |
| PH 2 | 17 (3%) | 286 (3%) | 19 (3%) | 345 (3%) |
| Remote haemorrhages† | | | | |
| Number of patients | 636 | 11366 | 643 | 11552 |
| None | 623 (98%) | 11063 (97%) | 629 (98%) | 11231 (97%) |
| PHr 1 | 9 (1%) | 150 (1%) | 10 (2%) | 208 (2%) |
| PHr 2 | 4 (1%) | 112 (1%) | 4 (1%) | 133 (1%) |

Data are number (%). Not all sums equal 100% because of rounding. PH 1=haemorrhagic infarct type 1: small perilesion along the margins of the infarct. PH 2=haemorrhagic infarct type 2: more confluent perilesion within the infarct area but without space-occupying effect. PH 1r=perilesion of intracerebral haemorrhage type 1: blood-clot or dots not exceeding 30% of the infarct area with some mild space-occupying effect. PH 2r=perilesion of intracerebral haemorrhage type 2: blood-clots exceeding 30% of the infarct area with significant space-occupying effect. PHr 1=remote parenchymal intracerebral haemorrhage type 1: small-sized or medium-sized blood clots located remote from the actual infarct; a mild space-occupying effect could be present. PHr 2=remote parenchymal intracerebral haemorrhage type 2: large confluent dense blood clots in an area remote from the actual infarct; significant space-occupying effect may be present. *p<0.05 for local haemorrhages at 22-36 h scan, and p=0.77 for any scans. †p<0.05 for remote haemorrhages at 22-36 h scan, and p=0.41 for any scans.

Table 2: Intracerebral haemorrhages detected by CT/MR study at 22-36 h and at any imaging scans after treatment

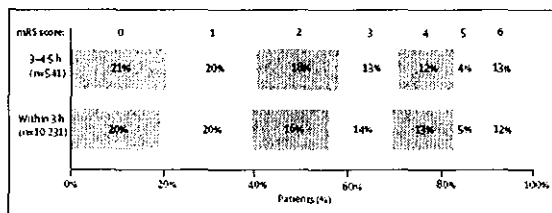


Figure 2: Proportion of patients in the 3-4.5 h and within 3 h cohorts according to the modified Rankin scale (mRS) score at 3 months

Le **Tableau 3** contient les odds ratios ajustés dans la cohorte 3-4.5 heures en comparaison avec la cohorte des 3 premières heures, pour les hémorragies intracérébrales symptomatiques selon les définitions SITS-MOST et NINDS, la mortalité à trois mois, et l'indépendance fonctionnelle à trois mois. Les différences absolues non ajustées pour les hémorragies intracérébrales symptomatiques (définition SITS-MOST) et pour la mortalité étaient faibles (0.6% et 0.5% respectivement).

DISCUSSION

Nos résultats montrent que les pourcentages d'hémorragie intracérébrale symptomatique, de mortalité, et d'indépendance fonctionnelle après trois mois de suivi en pratique clinique de routine

sont similaires chez les patients pour lesquels le traitement a été débuté entre 3 et 4.5 heures et pour ceux traités dans les 3 heures après le début d'un AVC ischémique. Nos résultats renforcent ceux de la méta-analyse suggérant une fenêtre thérapeutique plus étendue pour la thrombolyse intraveineuse, jusqu'à 4.5 heures. Même si les résultats de la méta-analyse nécessitent une confirmation par un essai contrôlé randomisé distinct comme ECASS III, la valeur principale de notre étude est d'apporter des informations sur la sécurité du traitement dans une fenêtre thérapeutique prolongée chez des patients traités en pratique clinique de routine.

La thrombolyse par alteplase dans l'AVC ischémique aigu est une avancée substantielle dans le traitement d'une maladie invalidante et coûteuse. Son utilisation a été restreinte à un petit pourcentage de patients qui arrivent à l'hôpital dans les 3 heures suivant le début de l'AVC, et dans des hôpitaux ayant des services pouvant fournir une prise en charge spécialisée rapide. Les inquiétudes sur une sécurité et une efficacité du traitement moins favorables en routine que lors des essais contrôlés randomisés ont été balayées par la vaste expérience acquise grâce à la cohorte SITS-MOST.

Le délai limite de 3 heures pour l'initiation de l'alteplase intraveineuse est maintenant reconnu comme référence dans toutes les recommandations internationales sur le traitement des AVC, sur la base des résultats de l'étude NINDS - une des études ayant contribué aux données randomisées sur la thrombolyse dans l'AVC - qui montraient un bénéfice significatif du traitement thrombolytique quand il était administré dans les 3 heures après le début de l'AVC ; et sur la base de l'efficacité insuffisante retrouvée lors d'autres essais randomisés dans lesquels le traitement était initié après ou de manière prédominante après la limite des 3 heures. Les données des centres SITS montrent que seule une faible proportion (4%) de tous les patients traités reçoit la thrombolyse dans la fenêtre 3-4.5 heures ; pour la plupart des patients (74%), le traitement est débuté dans les 3 heures (les 22% restants présents dans le registre ne remplissaient pas les autres critères de sélection de l'utilisation labellisée actuelle de l'alteplase). Aucune donnée n'est disponible dans SITS-ISTR sur les raisons d'un traitement en dehors de la limite des 3 heures. Une raison pourrait être que les cliniciens n'ont pas voulu annuler le traitement chez des patients préparés et informés sur la

| | Unadjusted analysis | | Adjusted analysis* | | | |
|--|----------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | 3-4.5 h | Within 3 h | Odds ratio† (95% CI) | p value | Odds ratio† (95% CI) | p value |
| SICH (SITS-MOST definition) | 14/649 (2.2%; 1.23-3.69) | 183/11681 (1.6%; 1.36-1.82) | 1.18 (0.89-1.55) | 0.24 | 1.32 (1.00-1.75) | 0.052 |
| SICH (ECASS II definition) | 34/636 (5.3%; 3.79-7.47) | 553/11505 (4.8%; 4.43-5.22) | 1.06 (0.89-1.26) | 0.54 | † | .. |
| SICH (NINDS definition) | 52/647 (8.0%; 6.12-10.48) | 846/11646 (7.3%; 6.8-7.75) | 1.06 (0.91-1.22) | 0.46 | 1.13 (0.97-1.32) | 0.11 |
| Mortality at 3 months | 70/551 (12.7%; 10.1-15.8) | 1263/10368 (12.2%; 11.6-12.8) | 1.02 (0.90-1.17) | 0.72 | 1.15 (1.00-1.33) | 0.053 |
| Mortality at 7 days | 49/650 (7.5%; 5.5-9.6) | 753/11621 (6.5%; 6.0-6.9) | 1.19 (0.88-1.60) | 0.31 | † | .. |
| Independence at 3 months (mRS 0-2) | 314/541 (58.0%; 53.8-62.2) | 5756/10231 (56.3%; 55.3-57.2) | 1.04 (0.95-1.13) | 0.42 | 0.93 (0.84-1.03) | 0.18 |
| Excellent recovery at 3 months (mRS 0-1) | 219/541 (40.5%; 36.3-44.8) | 4084/10231 (39.9%; 39.0-40.1) | 1.01 (0.93-1.10) | 0.79 | † | .. |

Data are n/N (%; 95% CI), unless otherwise indicated. All patients were in full compliance with other European summary of product characteristics criteria (SITS-ISTR data at Nov 15, 2007). SICH=symptomatic intracerebral haemorrhage. SITS-MOST=Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study. ECASS=European-Australasian Acute Stroke Study. NINDS= National Institute of Neurological Disorders and Stroke. mRS=modified Rankin scale. *Adjusted for age, sex, history of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, atrial fibrillation, congestive heart failure, previous stroke, independence before present stroke, smoking, aspirin treatment at stroke onset, baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, baseline blood pressure, baseline blood glucose, bodyweight, alteplase, baseline antihypertensive therapy, and signs of current infarction on baseline imaging. †Odds ratios were calculated by comparing 3-4.5 h versus within 3 h cohorts. ‡Odds ratio not calculated since this was an additional analysis, not the main outcome.

Table 3: Main and additional outcomes for patients treated between 3 h and 4.5 h compared with those treated within 3 h

thrombolyse avant 3 heures, mais pour lesquels plus de 3 heures se sont écoulées du fait des délais incompressibles de la phase de pré-évaluation avant que le traitement puisse être commencé. Une autre raison pourrait être que certains cliniciens basent leur décision de commencer le traitement jusqu'à 4.5 heures après le début de l'AVC sur le bénéfice significatif rapporté dans la méta-analyse de toutes les données disponibles. Cependant, cette méta-analyse montre aussi clairement la dépendance du traitement au temps ; il faut noter que la moitié de nos patients ont été traités dans les 15 minutes suivant la limite des 3 heures et que la différence entre les médianes des deux cohortes était de 55 minutes, ce qui peut être une indication que les cliniciens essaient de rester aussi près que possible des 3 heures.

Les études ECASS I et ECASS II avaient un délai de 0 à 6 heures pour instaurer le traitement par alteplase. Avec les études ATLANTIS, leurs résultats ont contribué à la base de la méta-analyse suggérant un bénéfice significatif du traitement jusqu'à 4.5 heures. Les investigateurs de la partie B de l'étude ATLANTIS ont étudié 547 patients chez lesquels le traitement a pu être commencé entre 3 et 5 heures après le début de l'AVC, ce qui est un intervalle de temps similaire à celui de notre étude. Le délai médian à l'instauration du traitement pour les patients du groupe actif dans ATLANTIS était de 4h36min, suggérant qu'environ la moitié des patients seulement étaient dans l'intervalle de 3 à 4.5 heures, et que seulement 20% ont été traités entre 3 et 4 heures. L'âge médian était presque le même dans les deux cohortes ATLANTIS (66 ans), avec un ratio homme/femme de 60:40, qui est similaire à SITS-ITSR. Le score NIHSS médian était inférieur de 1 point dans l'étude ATLANTIS par rapport à SIST-ITSR (10 vs 11 points). Dans ATLANTIS, 42% des patients traités activement ont atteint un score de 0-1 sur l'échelle de Rankin modifiée, contre 41% pour SIST-ITSR. La mortalité dans le groupe 3-5 heures d'ATLANTIS était de 11.0% contre 12.7% dans notre étude. Dans la cohorte SITS-ITSR 3-4.5 heures, une hémorragie quelle qu'elle soit est survenue chez 17% des patients contre 18% dans ATLANTIS, alors que 8% des patients SIST-ITSR et 7% dans ATLANTIS ont eu une hémorragie symptomatique selon la définition de NINDS. La différence principale entre les données du groupe SITS-ITSR 3-4.5 heures et le groupe ATLANTIS B actif était la différence de temps (1h21min de différence dans le délai médian au début du traitement) ; cependant, les résultats des deux études étaient remarquablement similaires.

Une des limites de notre étude de cohorte et de l'analyse des résultats dans la cohorte 3-4.5 heures était le design observationnel. Dans les études de type registres, vastes, multinationales et multicentriques, des différences perceptives et techniques entre les centres sont possibles, et pourraient avoir affectés l'évaluation des hémorragies intracrâniennes, qui étaient auto-rapportées par les investigateurs locaux. De plus, le biais potentiel de sélection des patients pour un traitement au-delà de 3 heures est une autre

considération. Une proportion substantielle de patients a été traitée peu après 3 heures, et bien que les résultats aient été consistants entre la phase précoce et la phase tardive des 3-4.5 heures, l'interprétation doit être prudente pour la partie tardive. Bien que nous ayons réalisé une analyse multivariée pour ajuster sur les différences enregistrées à la baseline, cet ajustement peut ne pas avoir pris en compte tous les déséquilibres. Nous n'avons pas noté d'indication forte que les patients traités entre 3 et 4.5 heures ont été sélectionnés pour leur âge plus jeune, leur sexe, ou la sévérité de l'AVC, bien que les patients traités après 3 heures aient été discrètement plus jeunes et aient eu un handicap neurologique un peu moins sévère à la baseline (**Tableau 1**). De plus, ces patients étaient moins souvent hypertendus et avaient moins fréquemment un antécédent d'hyperlipidémie que ceux traités dans les 3 heures. Cependant, dans notre expérience, les patients ayant un AVC sévère tendent à arriver plus rapidement dans les centres de traitement des AVC et reçoivent donc leur traitement plus tôt que les patients qui ont un AVC moins sévères. De plus, plus de patients avec des signes d'infarctus précoce (sur le scanner) ont été traités durant la période d'extension, et ces patients ont plus de chances d'être traités dans des centres plus expérimentés dans la thrombolyse de l'AVC, suggérant que l'expérience du traitement thrombolytique pourrait avoir affecté la décision de traiter plus tard que 3 heures.

Cette cohorte observationnelle a étudié une vaste série de traitements actifs par alteplase entre 3 et 4.5 heures, même si d'autres études observationnelles ont aussi inclus des patients ayant débuté le traitement au-delà de cette limite établie. Pour une décision des autorités régulatrices et de groupes référents cliniques pour étendre l'intervalle de temps de la thrombolyse – une possibilité raisonnable dans le cas d'un résultat positif de ECASS III – nos données de tolérance de l'alteplase en pratique de routine dans une grande variété de situations cliniques pourraient être particulièrement utiles.

Nos résultats indiquent que, chez les patients qui remplissent par ailleurs les autres critères du Résumé des Caractéristiques Produit européen pour la thrombolyse intraveineuse, l'alteplase reste sûre quand elle est administrée avec un court délai au-delà des 3 heures. Cependant, ce résultat ne doit pas ralentir les efforts pour faciliter l'accès à un traitement rapide, car le bénéfice temps-dépendant de la thrombolyse, retrouvé à partir des données poolées des essais contrôlés randomisés, nécessite que les systèmes de prise en charge soient optimisés pour une administration aussi précoce que possible de l'alteplase.

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

1. Comptent comme un mot (une case) :

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

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

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

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

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

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

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

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

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM

MODULE I

Professeur P. TROUILLAS

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE NEUROLOGIE

CAS N°2

Un rugbyman de 27 ans, droitier, a ressenti après une mêlée particulièrement appuyée, une violente douleur cervicale gauche, avec par ailleurs des céphalées gauches, irradiant dans l'œil gauche.

Il se plaint en outre d'une faiblesse du bras droit, de difficultés de parole.

A l'examen, il existe un déficit du membre supérieur droit, touchant particulièrement la main et l'avant bras. La motricité du membre inférieur est touchée, mais le membre peut être mobilisé. Le réflexe cutané plantaire est en extension à droite.

Les troubles de la parole consistent en une réduction massive du langage, qui se réduit à des mots stéréotypés : « Je suis là-bas ». Le sujet ne comprend ni les ordres complexes, ni les ordres simples. Les doigts ne sont pas vus dans le champ droit de chaque œil.

De plus, on observe que l'œil gauche présente un ptosis, tandis que la pupille gauche est nettement plus petite que celle de l'autre côté.

Questions :

1 – Formuler les diagnostics syndromique, topographique, et étiologiques les plus probables devant ce cas.

2 – Par quel(s) examen établissez-vous le diagnostic positif de la lésion neurologique ? Par quel examen en établissez-vous la cause ?

3 – Quel traitement, si le malade parvient dans une Unité Neuro-vasculaire 2 heures après le début des symptômes, pouvez-vous discuter ?

Quel autre traitement, par ailleurs, pouvez-vous proposer ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE J

Professeur C. CONFAVREUX

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

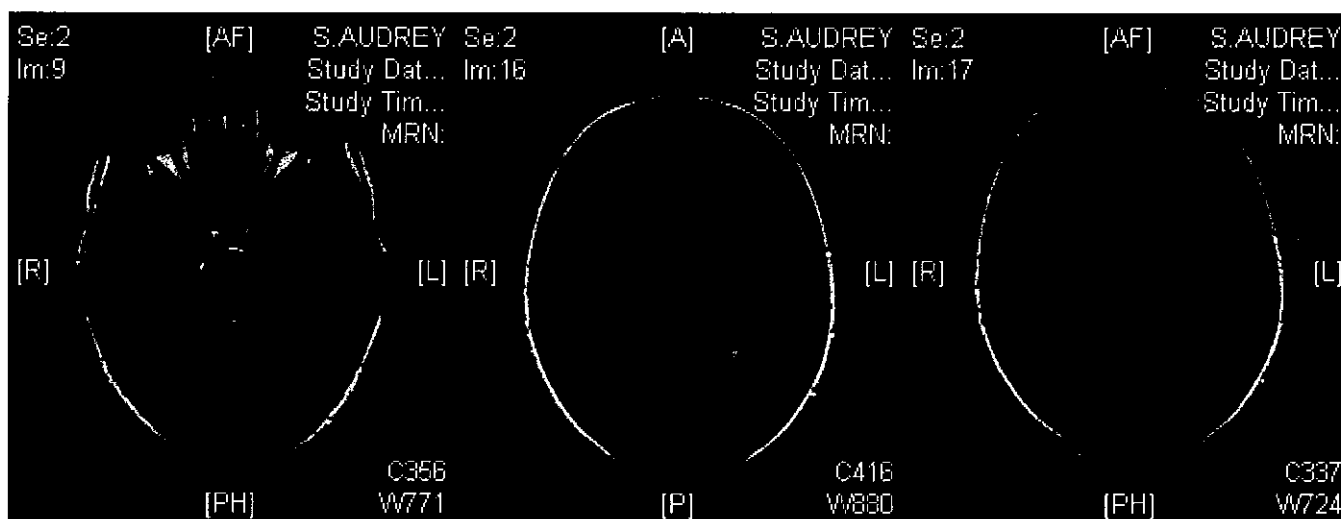
EPREUVE DE NEUROLOGIE

CAS N°1

Une jeune femme de 25 ans se présente à votre consultation pour une paralysie faciale qui s'installe progressivement depuis une semaine. Il n'y a pas de syndrome infectieux, pas de symptomatologie ORL, pas d'éruption cutanée ou muqueuse. Elle n'a pas de douleur.

A l'examen, vous retrouvez une déviation de la bouche vers la gauche, plus marquée lors des mouvements volontaires, un effacement du sillon naso-génien droit, un effacement des rides du front et un signe de Charles Bell à droite. Il existe également une hypoesthésie faciale droite. L'examen des membres ne retrouve pas de déficit moteur ou sensitif, pas de syndrome cérébelleux, mais les réflexes ostéo-tendineux sont plus vifs à gauche et il y a un signe de Babinski gauche.

- 1 – Quels éléments d'interrogatoire et d'examen vont contre le diagnostic de paralysie faciale a frigore ?
- 2 – Quelle est la localisation anatomique la plus probable de la lésion responsable de la symptomatologie ? Quel est votre diagnostic syndromique ?
- 3 – Concernant la paralysie faciale, quel risque immédiat devez-vous craindre et par quelles mesures symptomatiques pouvez-vous le prévenir ?
- 4 – Une hémiparésie gauche s'installe en 48 heures. Quel examen demandez-vous en priorité ? Qu'en attendez-vous ?
- 5 – Une IRM est réalisée. Commentez les clichés ci-dessous. Quel est le diagnostic le plus probable ?



- 6 – Quel(s) autre(s) examen(s) demandez-vous ? Qu'en attendez-vous ?
- 7 – Ces examens confirment votre diagnostic. Quelle prise en charge proposez-vous pour l'épisode actuel ?

Une jeune femme de 25 ans se présente à votre consultation pour une paralysie faciale qui s'installe progressivement depuis une semaine. Il n'y a pas de syndrome infectieux, pas de symptomatologie ORL, pas d'éruption cutanée ou muqueuse. Elle n'a pas de douleur.

A l'examen, vous retrouvez une déviation de la bouche vers la gauche, plus marquée lors des mouvements volontaires, un effacement du sillon naso-génien droit, un effacement des rides du front et un signe de Charles Bell à droite. Il existe également une hypoesthésie faciale droite. L'examen des membres ne retrouve pas de déficit moteur ou sensitif, pas de syndrome cérébelleux, mais les réflexes ostéo-tendineux sont plus vifs à gauche et il y a un signe de Babinski gauche.

1 – Quels éléments d'interrogatoire et d'examen vont contre le diagnostic de paralysie faciale a frigore ?

*début progressif
pas de douleur mastoïdienne
hypoesthésie hémiface
ROT vifs et Babinski*

2 – Quelle est la localisation anatomique la plus probable de la lésion responsable de la symptomatologie ? Quel est votre diagnostic syndromique ?

*syndrome alterne du tronc cérébral de niveau protubérantiel droit avec
- VII droit,
- V droit,
- syndrome pyramidal gauche épargnant la face*

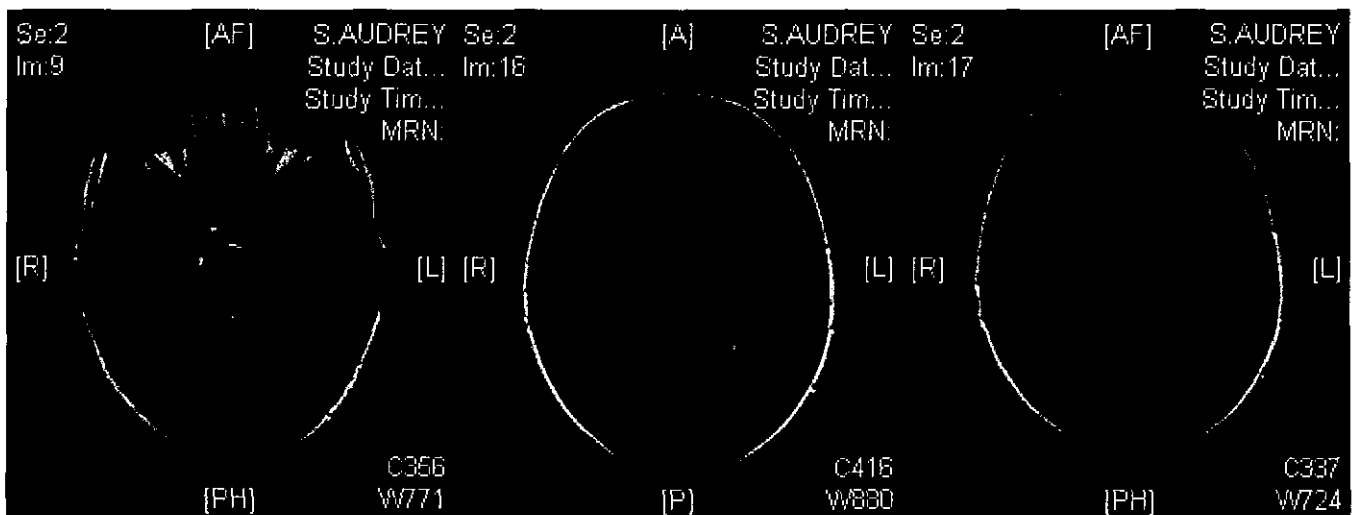
3 – Concernant la paralysie faciale, quel risque immédiat devez-vous craindre et par quelles mesures symptomatiques pouvez-vous le prévenir ?

*ulcération cornéenne (ou kératite)
protection de la cornée par pommade ophtalmologique (vitamine A), humidification par larmes artificielles ou sérum physiologique de l'œil droit à volonté, et maintien de l'œil fermé la nuit (stéristrip ou équivalent)
Consultation ophtalmologique en urgence en cas de douleur oculaire, éblouissement, baisse d'acuité visuelle.*

4 – Une hémiparésie gauche s'installe en 48 heures. Quel examen demandez-vous en priorité ? Qu'en attendez-vous ?

*IRM encéphalique avec coupes centrées sur la fosse cérébrale postérieure.
Mise en évidence d'une lésion protubérantielle droite (éliminer un processus expansif au niveau protubérantiel droit, rechercher des arguments pour une maladie inflammatoire de type SEP compte tenu de l'âge)*

5 – Une IRM est réalisée. Commentez les clichés ci-dessous. Quel est le diagnostic le plus probable ?



Séquences FLAIR

Présence d'une lésion protubérantielle droite, cohérente avec le tableau clinique.

Image focale en hypersignal et sans effet de masse.

Présence d'autres images de mêmes caractéristiques dans d'autres localisations et sans relation avec les signes neurologiques:

hémisphère cérébelleux gauche, substance blanche au contact du carrefour ventriculaire gauche, corps calleux, substance blanche juxta-corticale préfrontale gauche. (localisation périventriculaire préférentielle, et juxta-corticale)

De telles images disséminées, chez une femme jeune, sont évocatrices d'une première poussée de sclérose en plaques.

6 – Quel(s) autre(s) examen(s) demandez-vous ? Qu'en attendez-vous ?

- *VS, CRP, NFS-plaquettes : éliminer un syndrome inflammatoire général.*
- *Ponction lombaire (après vérification du bilan de coagulation et des plaquettes) : recherche d'arguments biologiques pour une inflammation localisée au système nerveux central : pléiocytose lymphocytaire 5-50 GB/mm³, lymphocytes activés, basophiles, plasmocytes ; sécrétion intrathécale d'IgG quantitative avec augmentation de l'index d'IgG supérieur à 0.70 et qualitative avec la présence de bandes oligoclonales en isofocalisation ou électrophorèse. La PL peut être normale.*
- *Sérologie VIH (+/- Lyme) (c'est un premier épisode neurologique...)*
- *Discussion de PEV pour avoir un argument de dissémination dans l'espace : ils n'ont pas assez d'arguments IRM...)*

7 – Ces examens confirment votre diagnostic. Quelle prise en charge proposez-vous pour l'épisode actuel ?

Hospitalisation en milieu neurologique

Alimentation normale

Mise en place d'une voie veineuse périphérique

Prévention des complications de décubitus : héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante

Protection gastrique par inhibiteur de la pompe à protons

Kinésithérapie : mobilisation active et passive, reprise de la marche. Ergothérapie +/-

Strip sur l'œil droit la nuit au moins. Pommade Vitamine A, larmes artificielles

Perfusions intraveineuses de 1g de méthylprednisolone (Solumédrol®) par jour pendant 3 jours +/- relais per os dégressif

Surveillance de l'évolution neurologique, recherche de phlébite...

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE NEUROLOGIE

Professeur P. TROUILLAS

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE NEUROLOGIE

CAS N°1

Une femme de 65 ans, droitère, est admise aux urgences vers 17 h en raison de la survenue le matin même de l'apparition brutale d'un déficit moteur droit et de troubles du langage.

Madame M. présente comme principaux antécédents un tabagisme à 60 PA et un diabète non insulino-dépendant, découvert il y a 4 ans pour lequel un régime lui a été prescrit.

A l'examen :

Vous retrouvez un déficit moteur brachio-facial droit massif avec immobilité du bras et chute de la joue droite. Le membre inférieur est déficitaire et peut être soulevé. Il n'existe pas de troubles sensitifs.

Au niveau des réflexes, il existe un réflexe cutané plantaire droit en extension ; une abolition des réflexes achilléens aux membres inférieurs est notée.

La vigilance est normale. Le langage spontané est pauvre ; le malade lutte pour s'exprimer. Les mots sont déformés, avec des syllabes manquantes, substituées ou répétées. L'articulation des phonèmes est troublée. La compréhension est bien préservée.

L'examen du champ visuel ne montre pas d'anomalie.

Par ailleurs, la tension artérielle est mesurée à 160/100 mm Hg.

Les bruits du cœur sont réguliers à l'auscultation. Il existe un souffle cervical gauche.

L'ECG s'inscrit en rythme sinusal.

QUESTION N°1

Indiquer le diagnostic syndromique, topographique et étiologique le plus probable de la ou des affection(s) de cette malade. Quel est le territoire artériel en cause ?

QUESTION N°2

Quel(s) sont le(s) examen(s) décisif(s) à ce stade ? Quels sont les résultats attendus ?

QUESTION N°3

Vous disposez de cet (ces) examen(s) ne montrant pas d'hémorragie à 19H, soit 2 heures après le début de l'accident, dans un centre de Neurologie spécialisé. Que pouvez-vous proposer à cette malade, si elle-même ou sa famille donne son consentement.

QUESTIONS N° 4

La patiente présente une récupération remarquable après votre thérapeutique.

Décrivez les examens spéciaux nécessaires pour formuler le diagnostic étiologique.

QUESTION N°5

Les examens spéciaux ne montrent pas d'anomalie cardiaque ni vasculaire cervicale, malgré le souffle. La pression artérielle est vérifiée en plusieurs occasions de 170 à 180 mmHg pour la systolique et 95 à 100 mmHg pour la diastolique.

La glycémie est à 10 mmol/l, l'hémoglobine glyquée à 8,5%, la créatinine à 90 µmoles/l (10 mg/l)

Le cholestérol total est à 7.0 mmoles/l (2,71 g/l), le HDL cholestérol à 0.97 mmoles/l (0,38 g/l), le LDL cholestérol à 4,90 mmoles/l (1,90 g/l), les triglycérides à 2,4 mmoles/l (2,10 g/l).

Faire l'ordonnance de sortie, avec des mesures médicamenteuses et – éventuellement- non-médicamenteuses.

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE NEUROLOGIE

Professeur CONFAVREUX & Professeur VALLEE

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE NEUROLOGIE

CAS N°2

Madame C, 65 ans, consulte pour une douleur faciale droite. Cette douleur est apparue il y a deux ans. Elle a évolué initialement par crises se succédant pendant plusieurs jours. La patiente décrivait la douleur comme des coups de poignard. Cette douleur survenait spontanément, sans facteur déclenchant, et résistait à toute thérapeutique. Elle siégeait au niveau de la pommette droite. Petit à petit, la douleur est devenue plus fréquente, et à l'heure actuelle, elle est permanente, touchant la pommette et la joue du côté droit. Par ailleurs, la patiente est en parfait état général. Elle signale avoir une hypoacousie de l'oreille droite depuis deux ou trois ans.

1 – Quel est le territoire neurologique touché ?

2 – Quel est votre diagnostic quant au type de douleur ? Quelles sont les deux catégories étiologiques classiques de ce diagnostic ?

3 - Quel geste clinique primordial permet de trancher entre ces deux hypothèses ?

4 – Quel élément d'interrogatoire présent dans l'énoncé permet également d'orienter sur la catégorie étiologique ?

5 – Un bilan complémentaire est-il nécessaire ? Si oui, quel est le premier examen à réaliser ? Que recherchez-vous ?

6 - Quelques semaines plus tard, Madame C revient vous voir car la douleur ne s'est pas améliorée et qu'elle touche également à présent l'orbite droite. Elle est en cours de traitement pour une ulcération de cornée. Elle présente également une asymétrie du sillon naso-génien droit et des rides du front, et a depuis quelques jours une maladresse du membre supérieur droit, la main dépasse son but quand elle veut saisir un objet, et elle renverse son verre quand elle le porte à sa bouche. Sa démarche est également instable, avec un élargissement du polygone de sustentation.

Quels sont les syndromes neurologiques que vous pouvez isoler ?

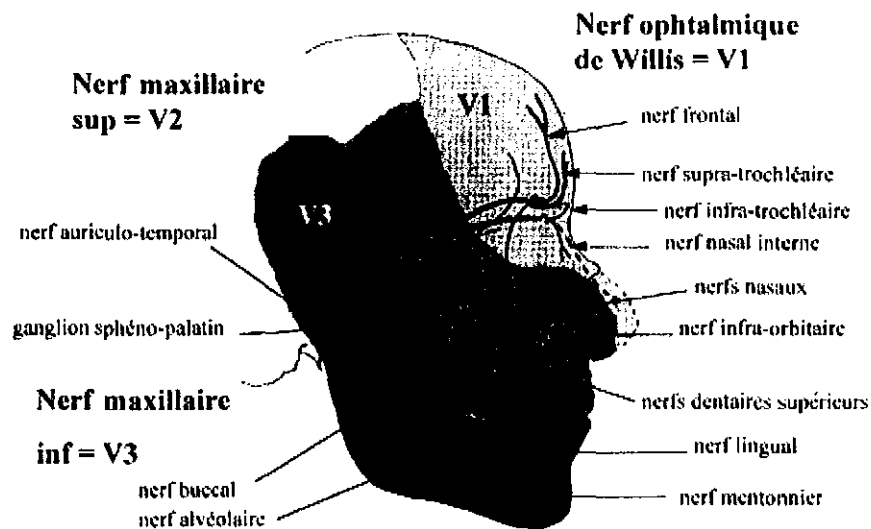
7 – Le tableau clinique peut-il être expliqué par une seule lésion ? Si oui, où se situe-t-elle ?

8 – Quel est le diagnostic étiologique le plus probable ?

Madame C, 65 ans, consulte pour une douleur faciale droite. Cette douleur est apparue il y a deux ans. Elle a évolué initialement par crises se succédant pendant plusieurs jours. La patiente décrivait la douleur comme des coups de poignard. Cette douleur survenait spontanément, sans facteur déclenchant, et résistait à toute thérapeutique. Elle siégeait au niveau de la pommette droite. Petit à petit, la douleur est devenue plus fréquente, et à l'heure actuelle, elle est permanente, touchant la pommette et la joue du côté droit. Par ailleurs, la patiente est en parfait état général. Elle signale avoir une hypoacousie de l'oreille droite depuis deux ou trois ans.

1 – Quel est le territoire neurologique touché ?

Branche maxillaire supérieure du nerf trijumeau droit (ou V2 droit).



2 – Quel est votre diagnostic quant au type de douleur ? Quelles sont les deux catégories étiologiques classiques de ce diagnostic ?

*Névralgie faciale ou névralgie du trijumeau.
Cette pathologie peut être essentielle (idiopathique) ou symptomatique.*

3 - Quel geste clinique primordial permet de trancher entre ces deux hypothèses ?

Examen objectif de la sensibilité faciale, y compris cornéenne.

4 – Quel élément d'interrogatoire présent dans l'énoncé permet également d'orienter sur la catégorie étiologique ?

Le caractère permanent de la douleur.

5 –Un bilan complémentaire est-il nécessaire ? Si oui, quel est le premier examen à réaliser ? Que recherchez-vous ?

Oui. Il s'agit d'une névralgie faciale symptomatique, qui nécessite de rechercher une étiologie.

Il faut demander une IRM encéphalique, avec réalisation de coupes fines sur la fosse cérébrale postérieure et sur le trajet du trijumeau, sans et avec injection de gadolinium.

On recherche en particulier une lésion de l'angle ponto-cérébelleux droit, ou un conflit vasculonerveux.

6 - Quelques semaines plus tard, Madame C revient vous voir car la douleur ne s'est pas améliorée et qu'elle touche également à présent l'orbite droite. Elle est en cours de traitement pour une ulcération de cornée. Elle présente également une asymétrie du sillon naso-génien droit et des rides du front, et a depuis quelques jours une maladresse du membre supérieur droit, la main dépasse son but quand elle veut saisir un objet, et elle renverse son verre quand elle le porte à sa bouche. Sa démarche est également instable, avec un élargissement du polygone de sustentation.

Quels sont les syndromes neurologiques que vous pouvez isoler ?

- *Atteinte du V1 et du V2 droits*
- *Paralysie faciale périphérique droite (VII droit) (probablement périphérique en raison de l'ulcération de cornée)*
- *VIII droit (surdité)*
- *Syndrome cérébelleux cinétique droit*
- *Syndrome cérébelleux statique*

7 – Le tableau clinique peut-il être expliqué par une seule lésion ? Si oui, où se situe-t-elle ?

Oui. Par une lésion de l'angle ponto-cérébelleux droit ou moins probablement par une lésion protubérantielle droite.

8 – Quel est le diagnostic étiologique le plus probable ?

Neurinome de l'acoustique droit (du VIII) : argument de probabilité, notion de surdité progressive de l'oreille droite, tableau neurologique évoluant en tâche d'huile évoquant une pathologie de l'angle ponto-cérébelleux.

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE J

Professeur P. DENIS

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE D'OPHTALMOLOGIE

CAS N° 2

Monsieur R, âgé de 28 ans est amené aux urgences par les pompiers, après avoir été victime d'une agression par batte de base-ball. Il aurait reçu plusieurs coups de bâton sur le visage et aurait brièvement perdu connaissance. Le patient est un peu somnolent mais répond normalement aux questions qui lui sont posées. L'auscultation cardio-vasculaire est normale, de même que la palpation abdominale et l'examen neurologique initial. L'inspection note une plaie hémorragique du cuir chevelu et de la joue gauche.

Il existe un volumineux œdème palpébral droit qui se serait accentué après que le patient se soit mouché. D'autre part le patient est très photophobe avec son œil droit et se plaint de douleurs oculaires gauches. L'examen ophtalmologique retrouve les éléments suivants :

Pour l'œil droit : Acuité visuelle conservée, présence d'un ulcère cornéen inférieur, à distance de l'axe visuel, prenant la fluoréscéine, Tyndall hématique côté à 2 croix sans hyphéma, chambre antérieure de profondeur normale, cristallin clair. Le tonus oculaire est normal de même que le fond d'œil. L'étude des mouvements oculaires retrouve une limitation douloureuse de l'élévation de l'œil droit avec diplopie dans le regard vers le haut. La palpation des paupières supérieures et inférieures note une crépitation emphysémateuse.

Pour l'œil gauche : acuité visuelle de 2/10 Parinaud 10, présence d'une plaie cornéenne centrale avec Seidel +, chambre antérieure peu profonde, incarceration irienne, cristallin clair. L'œil est très hypotone et le fond d'œil montre un vitré clair non hémorragique, une rétine à plat et une absence de contusion rétinienne.

Questions

- 1- Que suspectez-vous concernant l'orbite droite ? Sur quels éléments ?
- 2- Quel argument en faveur de ce diagnostic pourrait vous apporter une radiographie de face du crâne ?
- 3- Quel examen peut apporter un diagnostic de certitude ?
- 4- Comment expliquez-vous la photophobie de l'œil droit ?
- 5- Expliquez le phénomène de Seidel positif pour l'œil gauche.
- 6- Quelle est votre prise en charge thérapeutique en urgence (Mr R pèse 60 kg)?
- 7- Citez les complications possibles du traumatisme perforant oculaire gauche.

CAS CLINIQUE 2 - OPHTALMOLOGIE

Monsieur R, âgé de 28 ans est amené aux urgences par les pompiers, après avoir été victime d'une agression par batte de base-ball. Il aurait reçu plusieurs coups de bâton sur le visage et aurait brièvement perdu connaissance. Le patient est un peu somnolent mais répond normalement aux questions qui lui sont posées. L'auscultation cardio-vasculaire est normale, de même que la palpation abdominale et l'examen neurologique initial. L'inspection note une plaie hémorragique du cuir chevelu et de la joue gauche.

Il existe un volumineux œdème palpébral droit qui se serait accentué après que le patient se soit mouché. D'autre part le patient est très photophobe avec son œil droit et se plaint de douleurs oculaires gauches. L'examen ophtalmologique retrouve les éléments suivants :

Pour l'œil droit : Acuité visuelle conservée, présence d'un ulcère cornéen inférieur, à distance de l'axe visuel, prenant la fluorescéine, Tyndall hématiche côté à 2 croix sans hyphéma, chambre antérieure de profondeur normale, cristallin clair. Le tonus oculaire est normal de même que le fond d'œil. L'étude des mouvements oculaires retrouve une limitation douloureuse de l'élévation de l'œil droit avec diplopie dans le regard vers le haut. La palpation des paupières supérieures et inférieures note une crépitation emphysémateuse.

Pour l'œil gauche : acuité visuelle de 2/10 Parinaud 10, présence d'une plaie cornéenne centrale avec Seidel +, chambre antérieure peu profonde, incarceration irienne, cristallin clair. L'œil est très hypotone et le fond d'œil montre un vitré clair non hémorragique, une rétine à plat et une absence de contusion rétinienne.

Questions

- 1-Que suspectez-vous concernant l'orbite droite ? Sur quels éléments ?
- 2-Quel argument en faveur de ce diagnostic pourrait vous apporter une radiographie de face du crâne ?
- 3- Quel examen peut apporter un diagnostic de certitude ?
- 4-Comment expliquez-vous la photophobie de l'œil droit ?
- 5-Expliquez le phénomène de Seidel positif pour l'œil gauche.
- 6-Quelle est votre prise en charge thérapeutique en urgence (Mr R pèse 60 kg)?
- 7-Citez les complications possibles du traumatisme perforant oculaire gauche.

Réponses

- 1-Fracture du plancher de l'orbite droite avec incarceration du muscle droit inférieur dans le trait de fracture sur les arguments suivants :œdème palpébral augmentant après un effort de mouchage, limitation douloureuse de l'élévation, crépitation à la palpation des paupières correspondant à la migration d'air du sinus maxillaire à la cavité orbitaire.
- 2-La radiographie du crâne peut montrer un hémisinus maxillaire droit.
- 3-Tomodensitométrie, montrant la présence du trait de fracture sur la paroi inférieure de l'orbite avec le muscle droit inférieur au contact du trait de fracture, présence d'un hémisinus maxillaire droit, associé à une pneumo-orbite avec présence d'air dans les paupières.
- 4- La photophobie s'explique par la présence d'un ulcère cornéen inférieur.
- 5-Après instillation de fluorescéine, la présence d'un Seidel témoigne d'une perforation cornéenne par laquelle s'échappe l'humeur aqueuse qui dilue puis refoule la fluorescéine de la

surface cornéenne. Ce phénomène permet d'affirmer le caractère transfixiant de la plaie de cornée.

6-Suture de la plaie du cuir chevelu et de la plaie de la joue, en raison du risque de choc hypovolémique.

Suture en urgence sous anesthésie générale, après bilan pré-opératoire et vérification du statut vaccinal concernant le tétanos, de la plaie de cornée en raison du risque de panophtalmie.

Antibiothérapie parentérale synergique bactéricide précoce à bonne pénétration oculaire :
Quinolone de seconde génération : Ofloxacine OFLOCET ® 200 mg IV matin et soir +
urédopénicilline : pipéracilline PIPERILLINE ® 4 g en IV toutes les 8 h.

Antibiothérapie locale de l'œil gauche par CILOXAN ® collyre 1 goutte dans l'œil gauche

Traitement locale de l'ulcère cornéen droit par TOBREX ® collyre 1 goutte 6 fois / jour associé à un traitement cicatrisant local par Pommade Vitamine A : 1 application matin et soir.

7-Endophtalmie aigue ou chronique

Cataracte contusive

Correctopie

Photophobie et blépharospasme

Larmolement chronique

Mydriase post-traumatique

Glaucome post-traumatique

Décollement de rétine

Cicatrice cornéenne

Evolution phtisique du globe oculaire

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE H

Professeur M. NICOLINO

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE PEDIATRIE

CAS N°2

Léa, jeune fille âgée de 12 ans, est amenée en consultation par ses parents qui s'inquiètent de sa petite taille. Elle est née au terme d'une grossesse normale, sans problème obstétrical ou néonatal (poids de naissance 3500 g, taille de naissance 50 cm). Elle n'a pas eu d'antécédents médicaux particuliers. Elle ne prend pas de traitement, elle ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel mais s'inquiète depuis son entrée en 6^{ème} de sa petite taille comparée à certaines de ses camarades.

Léa mesure 135 cm (-2 DS) pour un poids de 25 kilos (-2,5 DS). Le père mesure 175 cm, la mère mesure 154 cm. Elle a une activité normale, et fait de la gymnastique en dehors de sa scolarité 4 heures par semaine.

L'examen clinique est normal, il n'y a aucun argument en faveur d'une anorexie, et Léa n'a pas encore débuté sa puberté (A1-P1-S1).

Question n° 1

Comment interprétez-vous la courbe d'évolution staturo-pondérale de Léa (Document 1)?

Question n°2

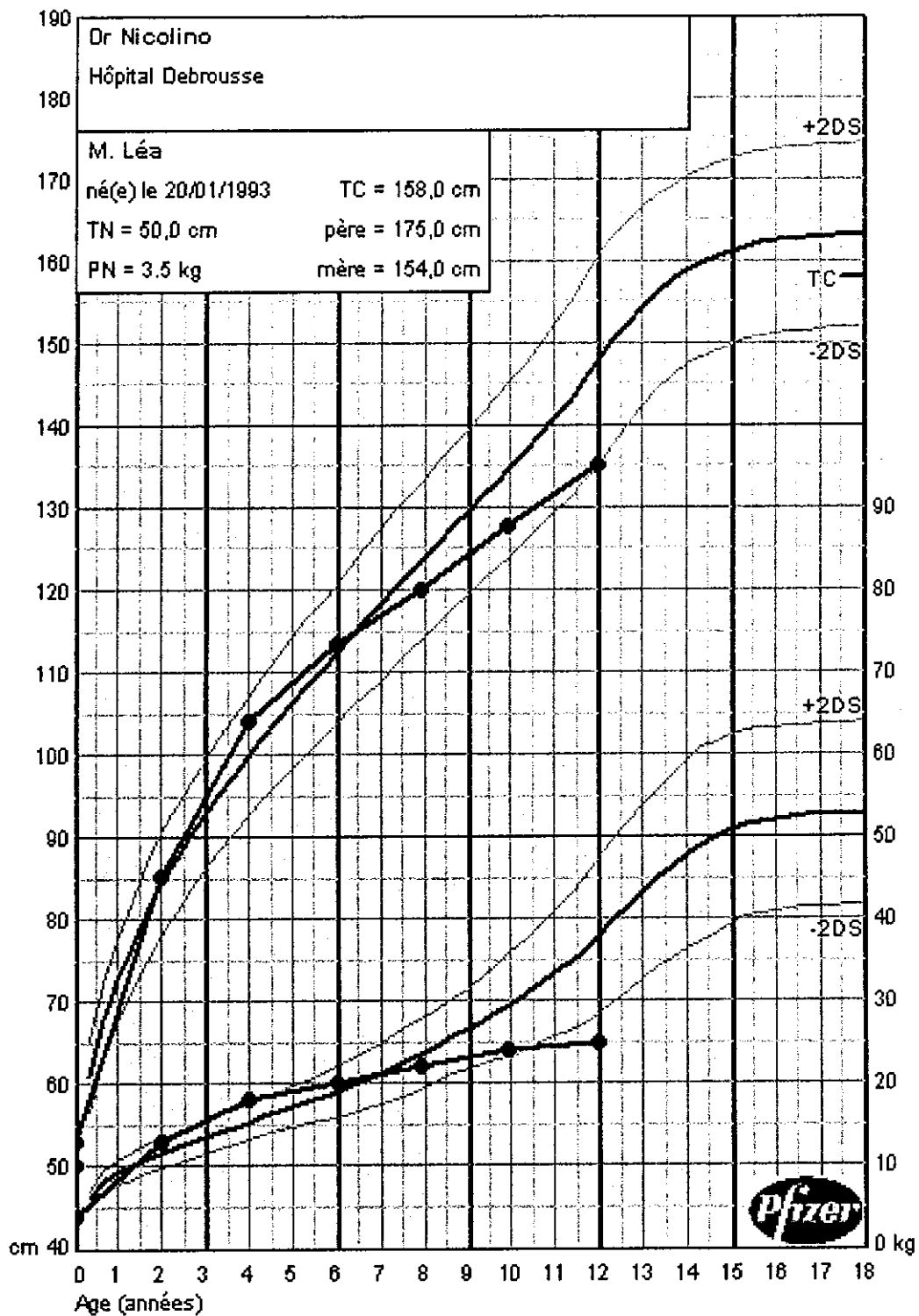
Une exploration complémentaire en hôpital de Jour est proposée et réalisée dans les 15 jours, les résultats sont les suivants :

- NFS : hémoglobine 11,2g/100 ml, VGM 79 μ 3, GR 4 420 000/mm³, GB 6 200/mm³, plaquettes 349 000/mm³
- VS : 8/16 mm
- Ionogramme : sodium 138 mmol/l, potassium 4,6 mmol/l, bicarbonate 24 mmol/l, urée 4,2 mmol/l, créatinine 48 μ mol/l, calcémie 2,18 mmol/l, phosphorémie 1,45 mmol/l, glycémie : 4,4 mmol/l
- Vitamine D : 12 ng/ml (N : 10-50)
- Fer sérique 8,9 mmol/l (N : 9-27), ferritinémie 2,9 ng/ml (N : 3 -145)
- T4 libre 13,1 pg/ml (N : 7-22), TSH 0,67 mUI/l
- FSH 2 mUI/l (N : 2-17), LH <1 mUI/l (N : 1-12)
- IGF1 75 ng/ml (N : 76-499 pour le stade pubertaire P1 à cet âge)
- Test de stimulation de GH : pic de GH à 45 minutes à 30 μ U/ml (N > 20)
- Age osseux 9 ans et 6 mois.

Plusieurs pistes sont évoquées pour le diagnostic :

- une anomalie osseuse constitutionnelle
- une anomalie de la sécrétion de l'hormone de croissance
- une hypothyroïdie acquise
- un syndrome de Cushing
- un syndrome de Turner
- un retard pubertaire.

Indiquez celles que vous retenir et celles que vous éliminez en justifiant votre réponse.



Document 1

Question n° 3

Comment interprétez-vous les résultats du bilan biologique ?

Question n° 4

Quel diagnostic envisagez-vous pour expliquer les manifestations cliniques et biologiques de cette patiente ?

Question n° 5

Quel examen biologique à visée étiologique demandez-vous en priorité pour confirmer ce diagnostic par ordre de fréquence ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE PSYCHIATRIE

Professeur P. FOURNERET

DUREE 1 H

NOTEE SUR 30

EPREUVE DE PEDOPSYCHIATRIE

CAS N°2

Virginie âgée de 15 ans consulte accompagnée de sa mère sur les conseils de l'infirmière scolaire de son collègue qui s'inquiète depuis peu de son humeur. Au cours de l'entretien, la mère précise effectivement avoir remarqué depuis quelque temps chez sa fille, une irritabilité grandissante surtout au moment des repas qu'elle interrompe quasi systématiquement en quittant la table, ce qui a le don d'exaspérer son père. Au regard de son âge, ses parents ont mis cette modification d'humeur sur le compte de la crise pubertaire. En ce sens, Mme T ne comprend guère l'inquiétude de l'établissement scolaire. Et de conclure triomphante, en regardant sa fille sans lui laisser le temps de s'exprimer : « ma fille irait parfaitement bien docteur..., si celle-ci arrêtait de jouer à la souris, la nuit, dans le placard des gâteaux ... hein !!!»

- 1) **Que proposez-vous dans l'immédiat à cette jeune fille ?**
- 2) **Quel diagnostic pouvez-vous suspecter ?**
- 3) **Quelle(s) complications (s) clinique(s) devez-vous rechercher systématiquement ?**
- 4) **Y a-t-il lieu de prescrire des examens biologiques ? si oui lesquels (préciser votre réponse)**
- 5) **Que préconisez-vous ?**

L'infirmière scolaire vous appelle directement deux mois plus tard. Manifestement, la situation au domicile et l'état des relations entre Virginie et ses parents ne cessent de se dégrader. En classe, celle-ci s'isole de plus en plus et vient souvent à l'infirmerie pour des céphalées. Les parents sont informés de la démarche de l'infirmière et ont pris un rendez-vous dans l'après midi même auprès de vous.

- 6) **Qu'envisagez-vous ?**

Cas Clinique de Pédopsychiatrie (1h00)
Question Module Psychiatrie - Pr P. Fourneret

Virginie âgée de 15 ans consulte accompagnée de sa mère sur les conseils de l'infirmière scolaire de son collège qui s'inquiète depuis peu de son humeur. Au cours de l'entretien, la mère précise effectivement avoir remarqué depuis quelque temps chez sa fille, une irritabilité grandissante surtout au moment des repas qu'elle interrompe quasi systématiquement en quittant la table, ce qui a le don d'exaspérer son père. Au regard de son âge, ses parents ont mis cette modification d'humeur sur le compte de la crise pubertaire. En ce sens, Mme T ne comprend guère l'inquiétude de l'établissement scolaire. Et de conclure triomphante, en regardant sa fille sans lui laisser le temps de s'exprimer : « ma fille irait parfaitement bien docteur...., si celle-ci arrêta de jouer à la souris, la nuit, dans le placard des gâteaux ... hein !!! »

- 1) Quelle attitude immédiate vous impose le discours de la mère vis à vis de sa fille ? 6
 - 1 Voir la jeune fille en entretien seule pour préciser la nature de ses difficultés
 - 2 Recherche les troubles fonctionnels associés au TCA (préoccupations centrées sur le poids, l'apparence physique, la nourriture, dysmorphophobie, hyperactivité...)
 - 2 Recherche les troubles fonctionnels associés au trouble de l'humeur
 - 1 Examen clinique minimal avec mesure poids / taille (calcul du BMI)

- 2) Quel diagnostic pouvez vous suspecter ? 3
 - 3 TCA évocateur d'une boulimie dans un contexte de trouble de l'humeur

- 3) Quel(s) complication(s) clinique(s) devez vous rechercher systématiquement ? 6

En rapport avec le trouble des conduites alimentaires :

 - 1 Fréquence des accès boulimiques
 - 1.5 Hypertrophie parotidienne, lésions de l'émail dentaire liées aux vomissements et/ou de toutes autres mesures purgatives associées (prise de laxatifs)
 - 1 Restriction alimentaire avec signes carenciels (lésions des phanères, bradyc, ...)
 - 1 Irrégularité des cycles menstruels (aménorrhée)

En rapport avec le tr de l'humeur :

 - 1.5 Idéations morbides

- 4) Y a-t-il lieu de prescrire des examens biologiques ? si oui lesquels (préciser votre réponse) 2
 - 1 Ionogramme sanguin à la recherche de désordres métaboliques, notamment une hypokaliémie (signe de vomissements occultes ou de prise de laxatif)
 - 1 NFP (anémie carencielle)

- 5) Que préconisez vous ? 5
 - 1.5 En l'absence de signe de gravité : prise en charge ambulatoire
 - 1 Orientation vers une psychologue ou un pédopsychiatre pour prise en charge psychoaffective
 - 1 Conseils nutritionnels
 - 1 Revoir l'adolescente pour surveillance somatique
 - 0.5 Pansement gastrique pour protéger la muqueuse oesophagienne si vomissements avoués

L'infirmière scolaire vous appelle directement deux mois plus tard. Manifestement, la situation au domicile et l'état des relations entre Virginie et ses parents ne cessent de se dégrader. En classe, celle-ci s'isole de plus en plus et vient souvent à l'infirmerie pour des céphalées. Les parents sont informés de la démarche de l'infirmière et ont pris un rdz dans l'après midi même auprès de vous

- 6) Qu'envisagez vous ? 8
 - 2 Hospitalisation dans un service spécialisé pour :
 - 1 Mise à distance de l'environnement extérieur
 - 1 Bilan somatique et prise en charge du TCA
 - 1 Poursuite de l'accompagnement psychologique individuel
 - 1.5 Mise en place d'un travail psychothérapeutique auprès des parents
 - 1 Evaluation de l'intensité du tableau dépressif
 - 0.5 si sévère , mise en place d'un trt AD (inhibiteur de la recapture de la sérotonine)

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE H

Professeur P. FOURNERET

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE PEDOPSYCHIATRIE

CAS N°3

Mr & Mme T vous sollicitent pour leur fils Tommy âgé de 9 ans en raison de difficultés de sommeil persistantes. La mère de Tommy précise en effet que le sommeil de son fils s'est dégradé dès l'âge de 5 ans avec la description de périodes d'endormissement difficile et un sommeil qui reste encore aujourd'hui globalement perturbé. Ce qui motive la consultation serait l'apparition depuis peu de cauchemars, particulièrement impressionnants durant lesquels Tommy crie et s'agite, sans que les parents puissent le calmer, mais dont il dit ne garder aucun souvenir le matin au réveil.

1- A quelle catégorie de trouble du sommeil rattachez-vous les difficultés actuelles de Tommy ?

2- Envisagez-vous des examens complémentaires et/ou d'autre(s) mesure(s) d'exploration spécifique ?

3- Tenant compte de la nature probable du trouble, quel(s) conseil(s) pouvez-vous formuler aux parents.

Les parents de Tommy vous rappellent deux mois plus tard. Les difficultés de sommeil ne se sont guère amendées et se compliquent maintenant d'authentiques phases de déambulation nocturne.

4- Quel diagnostic portez-vous ?

5- Préciser votre conduite à tenir ?

6- A ce stade, envisagez-vous un traitement médicamenteux ?

Cas Clinique de Pédopsychiatrie (1h00)
Question Module H - Pr P. Fourneret

Mr & Mme T vous sollicite pour leur fils Tommy âgé de 9 ans en raison de difficultés de sommeil persistantes. La mère de Tommy précise en effet que le sommeil de son fils s'est dégradé dès l'âge de 5 ans avec la description de périodes d'endormissement difficiles et un sommeil qui reste encore aujourd'hui globalement perturbé. Ce qui motive la consultation serait l'apparition depuis peu de cauchemars, particulièrement impressionnants durant lequel Tommy crie et s'agite, sans que les parents puissent le calmer, mais dont il dit ne garder aucun souvenir le matin au réveil.

- 1) A quelle catégorie de trouble du sommeil rattachez vous les difficultés actuelles de Tommy ?
 Parasomnie de type Terreur Nocturnes 3

- 2) Envisagez vous des examens complémentaires et/ou d'autre(s) mesure(s) d'exploration spécifique ?
 Pas d'indication d'EEG polygraphique du sommeil 0.5
 Calendrier de sommeil pour mieux quantifier et préciser les difficultés 0.5
 Analyser les conditions de vie de l'enfant, la régularité du rythme veille sommeil, l'attitude des parents face au trouble. Rechercher tout événement de vie perturbateur (deuil, conflit) 1.5
 Voir l'enfant seul à la recherche de signes cliniques d'anxiété ou de tout autre trouble de la sphère psychoaffective 1

- 3) Tenant compte de la nature probable du trouble, quel(s) conseil(s) pouvez vous formulés aux parents.
 Réassurance parentale (tr bénins & fréquents) & conseils (hygiène de vie, régularité des horaires de coucher, aménagements transitionnels) 2
 Lors de l'accès de TN, ne pas intervenir, attendre que la crise passe, rester là pour surveiller l'enfant – surtout ne pas le réveiller - et le recoucher après l'accès. 2

Les parents de Tommy vous rappellent deux mois plus tard. Les difficultés de sommeil ne sont guères amendés et se compliquent maintenant d'authentiques phases de déambulations nocturnes.

- 4) Quel diagnostic portez vous ?
 TN persistante avec accès de somnambulisme 3

- 5) Préciser votre conduite à tenir ?
 Réassurance & explication du trouble aux parents et à l'enfant 1
 Sécurisé un minimum l'environnement pour éviter tout risque lors des accès de somnambulisme (enlever tout objet contondant à proximité du lit, sécurisé les fenêtres, lit bas). Ne pas réveiller l'enfant lors des accès 1
 Avis spécialisé auprès d'un pédopsychiatre 1
 Discuter d'un bref séjour hospitalier pour observation (évaluation psychologique) & EEG (vérifier l'absence de trouble épileptique sous jacent) 2

- 6) A ce stade, envisagez vous un traitement médicamenteux ?
 Du fait de la fréquence des crises, on peut envisager un trt temporaire par benzodiazépine type Urbanyl gel (une gel le soir au coucher) 1.5

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE H

Professeur N. FRANCK

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE PSYCHIATRIE

CAS N°1

Mme K., 47 ans, se présente en consultation à votre cabinet de médecine générale. Elle se plaint d'être très fatiguée et de très mal dormir (elle se couche vers minuit et se réveille vers 4 H et ne parvient pas à se rendormir) depuis plusieurs mois. Mme K est accompagnée de son mari. Elle se sent très triste et incapable d'assumer plus avant son travail de secrétaire. Son mari vous apprend qu'elle a présenté 5 ans plus tôt un épisode similaire, traité en clinique psychiatrique. Antérieurement, à l'âge de 30 ans, elle a déjà été hospitalisée devant un tableau d'agitation avec insomnie complète durant lequel elle a dépensé des sommes très importante.

Elle aurait toujours été rigide, suspicieuse et jalouse. Habituellement, elle ne supporte pas la moindre critique et se montre volontiers agressive et autoritaire envers son mari et ses proches. Actuellement, ces caractéristiques ne sont pas apparentes, au profit d'un ralentissement majeur et de reproches qu'elle s'adresse incessamment au sujet de la mort de sa sœur (décédée à l'âge de 17 ans d'un accident de la voie publique auquel la patiente n'a pas pris part) dont elle s'accuse d'être responsable. Elle vous paraît très ralentie et présente un teint cireux.

- 1) Comment s'appelle l'épisode actuel dont souffre la patiente ?
- 2) Quelle prise en charge instaurez-vous ?
- 3) A quel trouble appartient-il ?
- 4) Quel diagnostic de personnalité faites-vous ?
- 5) Quelle prise en charge immédiate proposez-vous ? Quels sont les critères d'hospitalisation ? Selon quelles modalités ?
- 6) Quel traitement de fond faudra-t-il instaurer ? Quel bilan préalable et quelle surveillance va de pair ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE PSYCHIATRIE

Professeur N. FRANCK

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE DE PSYCHIATRIE

CAS N°1

Mlle W, âgée de 27 ans, est serveuse dans un restaurant. Elle habite dans le même immeuble que ses parents, mais elle vit seule dans son appartement. Jusque-là, elle n'a présenté aucune difficulté professionnelle ou médicale particulière. Sa mère, son père son frère aîné et sa sœur jumelle sont en bonne santé physique. Sa mère est une personne autoritaire, laissant peu de place aux choix personnels de chacun. L'enfance et l'adolescence de la patiente ont été marquées par l'existence d'un conflit avec sa sœur et quelques passages à l'acte violent contre le mobilier.

Peu après le début de l'année, Mlle W a commencé à ne plus pouvoir dormir et à téléphoner plusieurs fois par nuits à ses parents. Au bout de plusieurs semaines, ceux-ci, inquiets ont décidé de demander conseil à leur médecin de famille.

Celui-ci est ainsi appelé au domicile de Mlle W.

1) Que doit-il rechercher et quelle attitude thérapeutique doit-il adopter ? (5 points)

Après sa consultation, ce médecin quitte la patiente et ses parents en ayant prescrit une benzodiazépine à visée hypnotique.

2) Cette prescription est-elle adaptée ? Pourquoi ? (3 points)

Un mois plus tard, la patiente ne dort toujours pas mieux. Elle a démissionné de son travail et a des projets professionnels en Australie. Elle a résilié son bail et a décidé de s'accorder plusieurs mois de vacances pour visiter l'Inde avant de partir travailler en Australie (où elle n'a encore pris aucun contact d'après ses parents). Après avoir enlevé ses affaires de son appartement et les avoir apportées chez ses parents où elle réside avant de quitter la France, elle a décidé de repeindre et retapisser le logement où elle a vécu deux ans afin qu'il soit « impeccable » pour les successeurs. Elle a passé trois nuits à faire ses travaux dès 2 heures du matin après des réveils précoces. Elle a acheté par ailleurs quinze paires de chaussures et 12 t-shirts. Ses parents ne savent pas comment limiter ses dépenses et n'osent pas lui refuser l'argent qu'elle leur demande. Ils décident de l'emmener au service d'urgence de l'hôpital psychiatrique où vous êtes interne de garde. Lors de l'entretien, elle se montre véhémement, familière et ludique. Elle ne cesse de parler de tout un tas de choses ayant peu de rapport entre elles et elle ne vous laisse jamais la parole, ni à ses parents. Elle déclare par ailleurs d'emblée qu'elle n'acceptera aucun soin car elle n'est pas malade...

3) Quel diagnostic posez-vous ? Quels éléments recherchez-vous pour le confirmer ? (5 points)

4) Hospitalisez-vous le patient et, si oui, pourquoi et selon quel cadre légal ? (5 points)

5) Que prescrivez-vous (surveillance et traitement à détailler) ? (6 points)

Un an plus tard, la patiente est suivie en ambulatoire. Elle vient consulter son médecin traitant car elle se sent vide, triste et n'a pas d'énergie. Les symptômes décrits dans l'énoncé du cas ne sont par contre plus observés.

6) Quel diagnostic peut être évoqué ? Quel traitement de fond peut être envisagé ? Après quel bilan et avec quelle surveillance ? (6 points)

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE HANDICAP-VIEILLISSEMENT

Professeur G. RODE

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE DE READAPTATION

CAS N°1

Vous êtes interne dans un service de Médecine Physique et Réadaptation et vous accueillez en hospitalisation un patient âgé de 26 ans présentant une paraplégie post-traumatique par fracture luxation D8-D9 secondaire à un accident de parapente. Le patient a présenté aussi un traumatisme thoracique avec fractures des côtes K6 à K10 gauches et hémothorax qui fut drainé en urgence. Il n' a aucun antécédent. Il est admis au 6^{ème} jours post-opératoire après arthrodèse vertébrale. Le patient n' a pas encore été levé. Il porte une sonde à demeure.

L' examen clinique révèle un déficit moteur complet et flasque des deux membres inférieurs ainsi que des muscles abdominaux inférieurs, un déficit sensitif à tous les modes dans le même territoire dont la limite supérieure est au niveau de l' ombilic. Les réflexes ostéotendineux sont présents associés à un signe de Babinski bilatéral. A l' inspection, vous constatez l' existence d' un point d' appui rouge vif du talon gauche ne s' effaçant pas à la pression et une plaque noirâtre au niveau du talon droit. Enfin le patient se plaint de douleurs costales gauches intermittentes dont l' intensité est évaluée à 6/10 avec l' EVA. Il est apyrétique.

Question 1 : Quelles sont les différentes déficiences et incapacités (limitation d' activité) présentées par ce patient ?

Question 2 : Quels sont les facteurs qui ont pu favoriser la survenue des escarres ?

Question 3 : Quelle conduite thérapeutique adoptez vous pour ces escarres ?

Question 4 : Quelles sont les autres zones cutanées à risque chez ce patient ?

Question 5 : Quelles sont les autres complications de décubitus auxquelles est exposé ce patient ? Classer les par ordre de fréquence et justifier votre réponse.

Question 6 : Quels sont les principaux objectifs de la rééducation kinésithérapique à ce stade de l' évolution ?

Le maintien d' une sonde à demeure ne vous semble pas opportun, vous proposez de la retirer. L' impossibilité de miction spontanée vous fait opter pour le cathétérisme vésical intermittent. Le sondage sera réalisé d' abord par les infirmières, puis par le patient lui-même après apprentissage.

Question 7 : Quelles informations donnez-vous au patient et quels moyens de surveillance mettez-vous en place ?

Question 8 : Au sixième mois d' évolution, le patient ne présente aucune récupération. Son état clinique est stabilisé. L' état général est bon. Le patient est autonome en fauteuil roulant manuel. Il souhaite reprendre son activité professionnelle d' ingénieur en informatique; Que lui conseillez-vous ?

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE Handicap - Vieillessement Professeur G. Rode

DUREE 1 H

NOTE SUR

EPREUVE DE

CAS N°1

Vous êtes interne dans un service de Médecine Physique et Réadaptation et vous accueillez en hospitalisation un patient âgé de 26 ans présentant une paraplégie post-traumatique par fracture luxation D8-D9 secondaire à un accident de parapente. Le patient a présenté aussi un traumatisme thoracique avec fractures des côtes K6 à K10 gauches et hémithorax qui fut drainé en urgence. Il n' a aucun antécédent. Il est admis au 6^{ème} jours post-opératoire après arthrodèse vertébrale. Le patient n' a pas encore été levé. Il porte une sonde à demeure.

L' examen clinique révèle un déficit moteur complet et flasque des deux membres inférieurs ainsi que des muscles abdominaux inférieurs, un déficit sensitif à tous les modes dans le même territoire dont la limite supérieure est au niveau de l' ombilic. Les réflexes ostéotendineux sont présents associés à un signe de Babinski bilatéral. A l' inspection, vous constatez l' existence d' un point d' appui rouge vif du talon gauche ne s' effaçant pas à la pression et une plaque noirâtre au niveau du talon droit. Enfin le patient se plaint de douleurs costales gauches intermittentes dont l' intensité est évaluée à 6/10 avec l' EVA. Il est apyrétique.

Question 1 : Quelles sont les différentes déficiences et incapacités (limitation d' activité) présentées par ce patient ?

Déficiences motrices

Paraplégie flasque de niveau D10

Déficiences sensitives

Déficit sensitif à tous les modes des deux membres inférieurs de niveau D10

Vésico-sphinctérienne : paralysie vésicale

Cutanée : escarres

Rachidiennes : fracture de côtes avec douleur évaluées à 6/10 à l' EVA

incapacité de locomotion

incapacité de continence sphinctérienne

incapacité aux activités de la vie courante

incapacité aux activités professionnelles

Question 2 : Quels sont les facteurs qui ont pu favoriser la survenue des escarres?

L' hyperpression prolongée

Le déficit moteur complet flasque

Le déficit sensitif complet

L' absence de mesures de prévention adaptées (surveillance, effleurages des points d' appui répétés, installation sur un lit adapté, postures)

Question 3 : Quelle conduite thérapeutique adoptez vous pour ces escarres?

Installation du patient sur un support adapté.

Assurer une hydratation suffisante

L' un des escarres correspond à un érythème (stade 1) :

Le traitement consiste à supprimer tout appui, éventuellement par l' utilisation d' une posture en mousse.

L' autre correspond à une plaque de nécrose (stade 5) dont le traitement consiste à :

Supprimer tout appui

Favoriser la détersion de l' escarre par l' utilisation d' enzymes protéolytiques (Elastase) en application quotidienne ou d' hydrogels, sous forme liquide ou en plaque, en cas de plaque de nécrose sèche.

Question 4 : Quelles sont les autres zones cutanées à risque chez ce patient ?

Le sacrum et le rachis dorsal surtout

Les épines des omoplates et l' occiput, pour mémoire

Question 5 : Quelles sont les autres complications de décubitus auxquelles est exposé ce patient ? Classer les par ordre de fréquence et justifier votre réponse.

D' abord les complications thrombo-emboliques (phlébite, embolie pulmonaire)

en raison de l' immobilité,

du contexte post-opératoire précoce (J14)

et du caractère complet de la paraplégie (stase veineuse au niveau des membres inférieurs favorisée par la paraplégie et la perte du tonus musculaire, absence de douleur phlébitique en raison du déficit sensitif).

Respiratoires (stase bronchique, risque d' atelectasie, d' infection pulmonaire nosocomiale)

en raison du contexte

et des douleurs rachidiennes post opératoires (réduction des mouvements de la cage thoracique).

Urinaires (infection urinaire)

en raison de la paralysie vésicale

et du port d' une sonde à demeure ;

lithiase urinaire favorisée par l' hypercalciurie d' immobilisation).

Ostéo-articulaires (risque d' enraidissement articulaire)

favorisé par la paralysie complète, équin du pied ;

ostéopénie d' immobilisation).

Digestives : constipation

favorisée par l' iléus paralytique,

éventuellement le reflux gastro-oesophagien.

Question 6 : Quels sont les principaux objectifs de la rééducation kinésithérapique à ce stade de l' évolution ?

Mobilisations articulaires passives quotidiennes

afin de prévenir tout enraidissement.

Massage de drainage vasculaire des membres inférieurs

pour lutter contre la stase veineuse.

Rééducation à visée respiratoire

pour aide à l' expectoration

et récupération de l' ampliation thoracique.

Renforcement musculaire des membres supérieurs

afin de prévenir la désadaptation cardio-vasculaire à l' effort

et maintenir le niveau musculaire chez ce patient jeune sportif.

Le maintien d' une sonde à demeure ne vous semble pas opportun, vous proposez de la retirer. L' impossibilité de miction spontanée vous fait opter pour le cathétérisme vésical intermittent. Le sondage sera réalisé d' abord par les infirmières, puis par le patient lui-même après apprentissage.

Question 7 : Quelles informations donnez-vous au patient et quels moyens de surveillance mettez-vous en place ?

Expliquer au patient les objectifs :

Obtenir une vidange vésicale pluri-quotidienne

afin de réduire les risques d' infection urinaire ou d' atteinte du haut appareil

par la réalisation d' un sondage toutes les 4 heures (6 par jour)

tout en permettant au patient un confort entre les sondages (absence d' incontinence, de port de matériel (SAD, étui pénien)

pour faciliter sa vie sociale.

Ces objectifs peuvent être atteints par l' apprentissage de l' autosondage

à condition que le patient se prenne correctement en charge et cela à long terme.

Informez sur les conseils:

Nécessité d' une diurèse quotidienne supérieure à 2000cc par heure.

Etablir un calendrier mictionnel où seront mentionnés le volume de chaque sondage et les symptômes associés éventuels (fuites urinaires entre les sondages, hématurie...)

La présence d' un germe bactérien dans les urines ne justifie pas d' un traitement antibiotique.

Question 8 : Au sixième mois d' évolution, le patient ne présente aucune récupération. Son état clinique est stabilisé. L' état général est bon. Le patient est autonome en fauteuil roulant manuel. Il souhaite reprendre son activité professionnelle d' ingénieur en informatique; Que lui conseillez vous ?

La reprise professionnelle peut être envisagée après avis du médecin du travail

(pour adaptation éventuelle du poste : accessibilité, toilettes adaptées),

à qui il faut adresser un courrier détaillé relatif à la situation clinique et au handicap.

Cette reprise, si l'état de santé le justifie peut s'effectuer dans le cadre d'un mi-temps thérapeutique au début (S.S.).

En cas d'échec ou d'emploi inadapté, il faut rédiger et adresser un certificat médical à l'intention de la M.D.P.H.

afin que le patient puisse bénéficier de la Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (R.Q.T.H.)

et d'une orientation professionnelle adaptée (reclassement professionnel si échec).

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE HANDICAP-VIEILLISSEMENT

Docteur C. VUILLEROT

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE DE READAPTATION

CAS N°2

Louis est un enfant de 3 ans 6 mois. Il est né prématuré à 32 semaines d' aménorrhée. Il a depuis l' enfance une hypertonie des membres inférieurs. Il a marché à 2 ans d' emblée sur la pointe des pieds, et a des difficultés de langage. Il est scolarisé depuis un an en milieu ordinaire et a bénéficié d' une évaluation auprès d' une neuropsychologue qui a conclu à un niveau intellectuel normal pour l' âge, une absence de troubles attentionnels mnésiques ou du comportement. Il existe par contre des troubles dans l' exploration visuo-spatiale. La compréhension est normale mais il existe des troubles praxiques de la motricité linguale et oro-pharyngée. Il existe également des difficultés praxiques aux membres supérieurs, mais Louis est totalement autonome pour tous les actes de la vie courante. Il marche sans aide technique.

Question 1 : Quel diagnostic retenez vous chez cet enfant ? Sur quels arguments ? Quel bilan étiologique complémentaire proposez-vous ?

Question 2 : Selon la classification internationale du handicap et de la santé, quelles sont les déficiences/fonctions, les incapacités/limitation d' activités et les handicaps/restriction de participation de Louis ?

Question 3 : Avant 6 ans quelle structure de soins est susceptible de prendra en charge Louis, selon quels principes généraux ?

Question 4 : A quels thérapeutes faisant partie de cette structure de soins demandez-vous une prise en charge pour Louis ?

Question 5 : Quels sont les objectifs de rééducation pour chacun de ces thérapeutes ?

Question 6 : Si une scolarité en milieu ordinaire n' est pas possible, quelle commission statue sur l' orientation scolaire de Louis et à qui doit être fait la demande ?

Question 7 : Quelles autres démarches sociales et administratives doivent être proposées aux parents, auprès de quels organismes ? Justifier votre réponse.

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 3

MODULE J

Professeur R. CHAPURLAT

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE RHUMATOLOGIE

CAS N°3

M P., 32 ans, vous consulte du fait de l'apparition brutale d'une douleur fessière droite irradiant à la face postérieure de la cuisse, ainsi qu'un gonflement du genou droit et du poignet gauche, depuis 3 jours. La douleur est nocturne, le patient est raide le matin et se sent mieux l'après-midi. Il est surtout inquiet par une douleur de l'œil gauche, intense.

On relève comme antécédents 2 épisodes de sciatique il y a 4-5 ans. Le père du patient a une spondylarthrite ankylosante, et sa mère un diabète de type 1.

A l'examen, vous retrouvez un gonflement du genou droit et du poignet gauche, une douleur fessière droite provoquée, et l'œil gauche est rouge.

1. Quelle orientation diagnostique prenez-vous ?
2. En approfondissant l'interrogatoire, vous apprenez que le patient a voyagé au Maroc 3 semaines auparavant et qu'il a eu une turista. Comment interprétez-vous le tableau clinique actuel à la lumière de cette information ?
3. Quels éléments cliniques, notamment dans les antécédents, recherchez-vous à l'interrogatoire, pour bien classer la pathologie articulaire de ce patient ?
4. Comment interprétez-vous l'atteinte oculaire, et quel est son traitement d'urgence ?
5. Le patient vous interroge sur le pronostic articulaire. Que peut-on lui répondre ?
6. Quel traitement symptomatique des symptômes articulaires préconisez-vous ?

Après une amélioration obtenue en quelques semaines, des douleurs fessières, plutôt nocturnes, réapparaissent 1 an plus tard, plus marquées à droite. La radiographie simple du bassin est normale. Vous avez alors demandé une IRM du bassin. Comment interprétez-vous la normalité de la radiographie simple, alors que l'IRM présente des anomalies permettant de retenir un diagnostic ? Que retenez-vous sur cette IRM ?



IRM des sacro-iliaques en T1 avec injection de gadolinium.

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE Dermatologie

Professeur D Jullien

DUREE 1 H

NOTE SUR 30 points

EPREUVE DE Dermatologie

CAS N°2

Devant l'insistance de ses enfants, Madame F, 79 ans vient vous montrer une lésion pigmentée de la joue droite développée progressivement au cours des 2 dernières années (cf. photo).



Chez cette femme de phototype clair, ancienne monitrice de ski et adepte de la randonnée en montagne, votre examen note la présence de nombreux lentigos du haut du dos, des bras et du décolleté, une vingtaine de lésions naeviques d'allure banale et sur le visage, une lésion pigmentée plane de 7 cm de grand axe, surmontée depuis 2 mois d'une lésion plus épaisse, qui s'est récemment ulcérée. Les aires ganglionnaires sont libres.

1) Quels diagnostics évoquez-vous à titre systématique devant une lésion cutanée pigmentée ?

2) Quel diagnostic principal suspectez-vous chez madame F? Sur la base de quels critères cliniques ?

3) Quels facteurs de risques identifiez-vous chez madame F? Lequel est propre à la forme clinique qu'elle a développée. Quels autres facteurs de risque associés à cette maladie recherchez-vous chez madame F ?

4) Devant cette lésion suspecte chez une patiente à risque vous adressez Me F à un dermatologue. Que lui expliquez-vous sur ce qui va être fait à l'occasion de cette première consultation et dans quel but ?

Peu de temps après Me F revient prendre votre avis. La lésion a été enlevée et elle vous montre les résultats d'un examen anatomopathologique qui conclut à une tumeur : « de niveau IV de Clark et d'indice de Breslow 5 mm avec ulcération et embols vasculaires ; l'exérèse est totale ».

5) Elle vous demande ce que signifient ces éléments, s'ils sont de bon ou de mauvais pronostic et pourquoi le dermatologue veut effectuer une reprise chirurgicale alors que l' « exérèse est totale ». Que lui dites-vous ?

Après l'exérèse chirurgicale, selon la classification pTNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), cette tumeur est de stade IIC.

6) Quelles sera compte tenu de cette donnée et sur la base de la conférence de consensus 2005 le bilan d'extension initial proposé à la patiente ?

7) Ce bilan est resté négatif. Quelles sont les modalités de surveillance proposées à Me F ?

Article original

Syndromes lymphoprolifératifs après transplantation rénale :
incidence et particularités cliniques et évolutives

Lymphoproliferative disorders in kidney transplant recipients:
Incidence, clinical characteristics and outcome

E. Abderrahim^{a,*}, A. Harzallah^a, S. Barbouch^a, S. Turki^a, I. Helal^a, T. Ben Abdallah^a,
H. Hedri^a, F. Ben Moussa^a, R. Bardi^b, K. Ayed^b, H. Ben Maïz^a, A. Kheder^a

^a Service de médecine interne A et laboratoire de pathologie rénale (santé 02),
hôpital Charles-Nicolle, boulevard du 9-Avril, 1006 BS, Tunis, Tunisie

^b Laboratoire d'immunologie, hôpital Charles-Nicolle, Tunis, Tunisie

Disponible sur Internet le 11 février 2008

Mots clés : Transplantation rénale ; Insuffisance rénale ; Lymphome ; Syndrome lymphoprolifératif

Keywords: Kidney transplantation; Kidney failure; Lymphoma; Post transplant lymphoproliferative disease

1. Introduction

Les complications néoplasiques sont fréquentes après transplantation d'organes solides et correspondent souvent à des cancers cutanés et à des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) [1-3]. L'incidence de ces derniers varie entre 0,5 et 2 % après transplantation rénale. Il s'agit dans la plupart des cas de lymphomes non hodgkiniens de type B [1,4-7]. Ces SLP observés après transplantation sont particuliers par la fréquence des localisations extranodales et par le rôle favorisant du traitement immunosuppresseur et de l'infection par l'Epstein-Barr virus (EBV) [5-7].

Le but de notre travail était de préciser l'incidence et les particularités cliniques et évolutives de cette complication dans une population de 316 transplantés de rein.

2. Patients et méthodes

La population étudiée correspond à tous les malades adultes transplantés de rein à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis durant la période allant du 4 juin 1986 au 31 mai 2006. Les malades âgés de moins de 15 ans au moment de la transplantation ont été exclus de l'étude (26 cas) de même que ceux suivis dans d'autres centres (18 cas). La transplantation était réalisée à partir d'un donneur vivant dans 82 % des cas. Plusieurs modifications ont été apportées au traitement immunosuppresseur, comportant l'introduction de la ciclosporine en février 1987 chez les malades recevant un rein d'un donneur HLA non identique (191 cas), du mycophénolate mofétil en mai 1999 (143 cas) et du tacrolimus en décembre 2000 (24 cas). Les globulines anti-lymphocytaires ont été utilisées comme traitement d'induction chez les malades ayant reçu un rein de cadavre (57 cas) ou d'un donneur vivant avec au moins un mismatch HLA (200 cas), ce traitement a été aussi utilisé comme traitement curatif des épisodes de rejet aigu en association aux corticoïdes (77 cas).

Le diagnostic et la classification du SLP se sont basés sur les données de l'examen immunohistochimique.

L'incidence du SLP et les taux de mortalité et de retour en dialyse ont été calculés, en rapportant le nombre des événements survenus, sur la durée totale du suivi. Les intervalles de confiance (IC) ont été déterminés à 95 % [8]. La méthode actuarielle a été utilisée pour l'évaluation de la fréquence cumulée des SLP : l'événement correspondait à la date de diagnostic du SLP ; le décès et le retour en dialyse représentaient les dates censures et la date fin de suivi a été fixée au 31 décembre 2006 pour les autres malades. Les différences sont jugées significatives chaque fois que le p est inférieur à 0,05.

3. Résultats

Nous avons colligés sept cas de SLP parmi 316 transplantés de rein suivis pendant une période cumulée de 2202 ans, soit une incidence annuelle globale de 0,32 % (IC = 95 % : 0,20-0,34). Cette incidence était de 0,81 % (0,70-0,92) chez les receveurs d'un rein de cadavre contre 0,25 % (0,23-0,27) chez les transplantés à partir de donneurs vivants (différence non significative). Elle était fluctuante durant les premières années suivant la transplantation, avec des taux variant de 0,64 % durant la première année, à 1,3 % durant la troisième année (Fig. 1).

L'âge, de toute la population étudiée, variait entre 15 et 61 ans au moment de la transplantation avec une moyenne de 32,9 ans. Les sept malades, ayant développé un SLP, avaient un âge moyen de 41,3 ± 13 ans au moment de la transplantation, significativement supérieur à l'âge des malades sans SLP ($p < 0,05$). Les autres caractéristiques de ces malades figurent dans les Tableaux 1 et 2.

Le diagnostic du SLP a été établi après un délai moyen de 3,22 ans après la greffe, avec des extrêmes variant de 7,4 mois à 7,7 ans. Les circonstances de découverte étaient variables et dépendaient de la localisation ; trois malades avaient au moins deux localisations du processus lymphomateux et quatre avaient une seule localisation qui était extranodale dans tous les cas (Tableaux 1 et 2).

Tous les malades ayant développé un SLP avaient reçu des globulines anti-lymphocytaires ; le traitement d'entretien avait associé corticoïdes, azathioprine et ciclosporine chez six

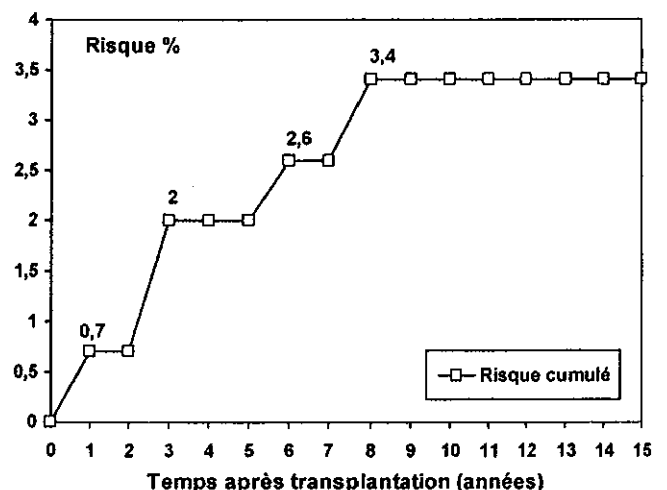


Fig. 1. Risque cumulé de syndrome lymphoprolifératif après transplantation rénale.

Tableau 1

Caractéristiques cliniques et évolutives des patients transplantés ayant présenté un syndrome lymphoprolifératif

| | Sexe/Âge | Néphropathie | Mode EER/durée | Donneur | CMV/EBV | HVC/HVB | Date TR | Traitement | Évolution post-transplantation |
|-------|----------|-------------------------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|------------|----------------------|--|
| Cas 1 | F/43 ans | Tuberculose Urogénitale | DP-HMD/8 ans | Sœur, 42 ans | Positif/négatif | Négatif/négatif | 9/11/1995 | TMG + CS + AZ + CsA | Rejet Diabète |
| Cas 2 | F/27 ans | Indéterminée | DP/9 mois | Cadavre | Positif/positif | Négatif/négatif | 20/10/1999 | TMG + CS + AZ + CsA | Colite à CMV Toxicité CsA Infection CMV Rejet |
| Cas 3 | F/24 ans | MAT | HMD/28 mois | Cadavre | Positif/positif | Négatif/négatif | 26/12/1998 | TMG + CS + MMF + CsA | Rejet |
| Cas 4 | F/40 ans | NIC | HMD/18 mois | Frère, 32 ans | Positif/positif | Positif/négatif | 9/11/1994 | TMG + CS + AZ + CsA | |
| Cas 5 | M/57 ans | NIC-lithiase | HMD/8 mois | Frère, 34 ans | Positif/positif | Négatif/négatif | 10/6/1996 | TMG + CS + AZ + CsA | Infection HHV8 |
| Cas 6 | M/52 ans | GNC | HMD/9,7 ans | Frère, 42 ans | Positif/positif | Négatif/positif | 2/7/2003 | TMG + CS + MMF + TAC | |
| Cas 7 | M/54 ans | NIC | HMD/23 mois | Frère, 43 ans | Positif/positif | Négatif/négatif | 18/12/1997 | TMG + CS + AZ + CsA | CMV Diabète |

F : féminin ; M : masculin ; MAT : microangiopathie thrombotique ; NIC : néphropathie interstitielle chronique ; GNC : glomérulonéphrite chronique ; DP : dialyse péritonéale ; HMD : hémodialyse ; EER : épuration extrarénale ; CMV : cytomegalovirus ; EBV : Epstein-Barr virus ; HVC : hépatite virale C ; HVB : hépatite virale B ; HHV8 : Human Herpes Virus 8 ; TR : transplantation rénale ; TMG : thymoglobuline ; CS : corticostéroïdes ; AZ : azathioprine ; CsA : ciclosporine ; MMF : mycophénolate mofétil ; TAC : tacrolimus.

Tableau 2

Caractéristiques cliniques et évolutives des syndromes lymphoprolifératifs

| | Signes SLP | Délai SLP-TR | Localisation(s) | Type SLP | Traitement immunosuppresseur | Traitement SLP | Évolution SLP | Devenir, recul |
|-------|---|--------------|--------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------------------|
| Cas 1 | Ulcère + bourgeons des jambes | 28,6 mois | Peau | Lymphome B | Arrêt CsA + AZ | CHOP AntiCD20 | Rémission | Vivante en HMD 8,5 ans |
| Cas 2 | Compression médullaire Élévation de la créatininémie | 28 mois | Rachis Dorsal Greffon rénal | Lymphome B | Arrêt MMF CsA déjà arrêtée | Chirurgie AntiCD20 | Rémission | Vivante en HMD 4,5 ans |
| Cas 3 | Déficit musculaire, Dysarthrie | 34,7 mois | Cerveau | Lymphome B | Arrêt MMF | Radiothérapie | Rémission | Vivante en HMD 5,5 ans |
| Cas 4 | Élévation de la créatininémie | 92 mois | Greffon rénal | Lymphome B | Arrêt CsA + AZ | Anti CD20 | Stable | Mort subite 4 mois |
| Cas 5 | Épigastalgies | 7,4 mois | Estomac | Lymphome B | Arrêt AZ Réduction CsA | Chirurgie CHOP | Rémission | Vivant Sarcome Kaposi 7,5 ans |
| Cas 6 | Douleurs abdominales Fièvre | 8 mois | Poumons, Foie, Rate ganglions | Lymphome B | Réduction TAC + MMF | CHOP Anti CD20 | Stable | Décédé 15 mois |
| Cas 7 | Épistaxis Obstruction nasale | 72 mois | Nasopharynx | Lymphome B | Pas de modification | CHOP | Stable | Décédé 5 mois |

SLP : syndrome lymphoprolifératif ; TR : transplantation rénale ; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone ; HMD : hémodialyse ; FR : fonction rénale ; AZ : azathioprine ; CsA : ciclosporine ; MMF : mycophénolate mofétil ; TAC : tacrolimus ; DN : dernières nouvelles.

malades. Trois malades avaient présenté un rejet aigu nécessitant une seconde cure par thymoglobulines.

Le lymphome était de type B exprimant l'antigène antiCD20 dans six cas. La sérologie de l'EBV était positive au moment du diagnostic du SLP chez six receveurs avec des anticorps EBNA de type IgG dans tous les cas ; les anticorps de type IgM étaient toujours négatifs et aucun malade n'a eu d'évaluation de la charge virale. Tous les malades avaient des anticorps anti-cytomégalovirus (CMV) de type IgG et trois ont développé une réactivation symptomatique traitée par ganciclovir. La sérologie de l'hépatite virale C était positive chez une seule malade et la recherche de l'antigène HBs était positive chez un autre malade.

Le traitement immunosuppresseur a été arrêté dans tous les cas après le diagnostic du lymphome. Le traitement spécifique du SLP, débuté après un délai variant de une à cinq semaines, a comporté une chimiothérapie type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) dans quatre cas ; cette chimiothérapie a été associée à une exérèse chirurgicale dans le cas d'un lymphome gastrique et à un traitement par des anticorps antiCD20 dans le cas d'un lymphome cutané et chez le malade ayant un lymphome disséminé. Une malade, ayant une localisation cérébrale isolée, n'a reçu qu'une radiothérapie ; les anticorps antiCD20 ont constitué le seul traitement dans les deux cas de lymphome du greffon rénal.

L'évolution a été marquée par la survenue de quatre rémissions et de trois décès précoces, dont deux à la suite d'un sepsis grave compliquant la chimiothérapie. Un patient survivant avec un greffon fonctionnel, recevant de l'azathioprine, a développé un sarcome de Kaposi cutané quatre ans et demi après le traitement du lymphome.

Chez les transplantés sans SLP, le taux annuel de mortalité était de 2,8 % (IC = 95 % : 2,1–3,5) et le taux de retour en dialyse était de 3,2 % (2,4–4) ; ces taux étaient respectivement de 6,1 % (5,4–6,8) et de 6,1 % (5,4–6,1) chez les malades ayant présenté un SLP (NS).

4. Discussion

Les SLP constituent une complication grave de la transplantation d'organes solides [6, 7]. Leur incidence est liée au traitement immunosuppresseur utilisé au cours de la phase d'induction

et durant la période d'entretien [7,9]. Elle augmente depuis l'introduction des anti-calciéurines et chez les malades traités par les anticorps monoclonaux anti-CD3 [2,7,9,10]. Dans notre série, un SLP a été observé chez 2,2 % des malades transplantés de rein, ce taux étant plus élevé que celui mentionné dans la littérature [4,6,10,11] (Tableau 3). En fait, la plupart de ces études sont constituées de transplantés par des reins cadavériques et certaines ont inclus des enfants et des receveurs d'autres organes chez qui l'incidence des SLP est plus élevée [4,6,11]. On doit signaler, qu'en dehors de ces sept cas de SLP prouvé, deux autres de nos malades ont développé des tumeurs cérébrales rapidement fatales. La nature lymphomateuse de ces tumeurs nous paraît vraisemblable mais leur confirmation histologique n'a pu être réalisée. En incluant ces deux cas, l'incidence globale des SLP s'élèverait à 2,85 %. Ces taux sont relativement élevés même si on ne prend en considération que les études n'ayant inclus que des adultes ou des receveurs de reins de donneurs vivants [5,12]. La plupart des auteurs ont démontré que l'incidence des SLP décroît avec le temps après la transplantation [5,7]. Ce fait est aussi retrouvé dans notre étude où l'incidence est surtout élevée durant les trois premières années suivant la transplantation avec un taux de 0,64 % par an. Le risque semble disparaître après huit ans de suivi alors que 40 % des malades restent exposés. L'atténuation du risque de SLP dans le temps explique la discordance entre l'incidence globale et l'incidence annuelle moyenne observée dans notre série, particulière par un suivi plutôt prolongé. Ce suivi prolongé explique la faible incidence annuelle qui est de l'ordre de 0,32 %.

Bien que la différence avec les receveurs des reins cadavériques n'atteint pas le seuil de signification statistique, l'incidence des SLP était plus faible chez les malades transplantés par un rein de donneur vivant dont 15 % n'avaient pas reçu de traitement par des globulines anti-lymphocytaires et le tiers n'avait pas d'anticalciéurine ; ce fait a déjà été signalé par plusieurs auteurs [9,12]. Une étude récente, n'ayant intéressé que des receveurs de reins de donneurs vivants, a évalué l'incidence globale des SLP à 0,5 % [13]. Ce taux est quatre fois plus faible que celui des malades transplantés à partir de donneurs vivants dans la présente étude. Il est difficile d'avancer des explications certaines à cette différence en l'absence d'une comparaison des protocoles d'immunosuppression et des délais de suivi. On peut

Tableau 3
Incidence des syndromes lymphoprolifératifs après transplantation rénale

| Référence | Période | Durée de l'étude | Donneur vivant (%) | Incidence globale (%) | Incidence annuelle (%) |
|------------------------|-----------|------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Smith J.M. [4] | – | – | 0,33 | 0,7 | – |
| Caillard S. [5] | 1998–2003 | 1 à 5 ans | 2 ^a | 1,2 | 0,25 |
| Bates W.D. [6] | 1975–1996 | – | NP | 1,95 | – |
| Opelz G. [7] | 1985–2001 | 1,6 à 10 ans | 0 | 1,6 | 0,3 |
| Le Meur Y. [11] | 1984–1996 | – | 0 | 4,6 | – |
| Dharmidharka V.R. [12] | 1988–1997 | – | – | 0,6 | – |
| Jain M. [13] | 1989–2004 | – | 100 | 0,53 | – |
| Bakker N.A. [15] | 1985–2002 | 0 à 233 mois | – | 1,97 | – |
| Notre série | 1986–2006 | 1 mois à 20 ans | 82 | 2,2 | 0,32 |

SLP : syndrome lymphoprolifératif ; NP : non précisé.

^a parmi les malades ayant développé un SLP.

toutefois évoquer le rôle du terrain génétique, suggéré par certains auteurs, comme pouvant prédisposer à cette complication [12,14].

Tous nos malades, ayant développé un SLP, recevaient un immunosuppresseur de type anti-calcineurine et ont eu un traitement par des globulines anti-lymphocytaires. Les données de la littérature font état d'une augmentation de l'incidence des complications néoplasiques depuis l'utilisation des anti-calcineurines chez les receveurs d'organes solides [2,7]. Il a été aussi rapporté que le risque de SLP est lié au degré de l'appariement HLA entre donneur et receveur qui peut influencer le choix du protocole d'immunosuppression [15]. On s'attend alors à avoir une faible incidence des SLP du moins chez les receveurs des reins des donneurs vivants apparentés HLA identiques. Dans notre série, aucun cas de SLP ne s'est déclaré parmi les receveurs de reins transplantés sans mismatch HLA, qui représentaient le quart des patients. Les SLP observés chez les receveurs de reins de donneurs vivants sont plutôt tardifs, agressifs et sont caractérisés par une mauvaise réponse au traitement [13]; dans la présente série les trois malades décédés ont reçu le rein d'un donneur apparenté.

Il est classique de distinguer les SLP précoces, survenant durant la première année après la transplantation, des SLP tardifs qui ont souvent une évolution insidieuse et un mauvais pronostic [5,11]. Les SLP observés ici étaient plutôt tardifs : deux se sont déclarés durant la première année et trois au cours de la troisième année. Le SLP s'est déclaré cinq ans après la transplantation chez deux parmi des trois malades décédés.

Les localisations extranodales, observées ici constituent l'une des caractéristiques des SLP observés après transplantation d'organes solides [5,6,11].

Le rôle de l'EBV, comme agent causal des SLP, se base sur des arguments sérologiques et immunohistochimiques [11,16,17]. En effet, beaucoup de ces malades ont des taux élevés d'anticorps anti EBV avec présence de DNA viral dans le sérum et surtout au niveau du tissu tumoral [5,18]. De ce fait, l'EBV est actuellement considéré comme un cofacteur inducteur des SLP, dont le rôle dépend aussi du protocole d'immunosuppression, de l'organe transplanté et de l'âge du receveur [5,6,7,10,12]. D'autres infections virales sont incriminées dans l'étiopathogénie des SLP observées après transplantation dont notamment le cytomégalovirus et les virus des hépatites B et C [5,19–21].

Le traitement des SLP observés après transplantation rénale reste mal codifié en dehors du consensus quant à la nécessité d'une réduction substantielle voire de l'arrêt des immunosuppresseurs [2,5,22]. Cette attitude peut être efficace à elle seule surtout dans les formes précoces et localisées qui sont souvent caractérisées par une prolifération polymorphe et polyclonale [5,6,11]. Le traitement anti-viral par ganciclovir aurait un effet préventif et a été même associé au traitement curatif des SLP à EBV [16,23]. Ces mesures thérapeutiques sont insuffisantes dans les formes multifocales avec une prolifération monomorphe et monoclonale, pour lesquelles le recours à une chimiothérapie et/ou à un traitement par les anticorps anti-CD20 devient indispensable [2,6,17,24]. Les protocoles utilisant une polychimiothérapie anti-cancéreuse font état d'une mortalité

non négligeable [25]. Les données de la littérature rapportent aussi de bons résultats après un traitement par l'interféron α et par les anticorps anti-IL6 [17,26].

La perte progressive de la fonction du greffon, alors que le SLP est en rémission, constitue une situation fréquente consécutive à l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Le principe de la réintroduction du traitement immunosuppresseur reste discutable et le choix de la molécule immunosuppressive à utiliser et le délai à respecter ne sont pas codifiés. Les inhibiteurs de mammalien Target Of Rapamycin (mTOR) pourraient constituer une alternative intéressante, permettant de préserver la fonction du greffon sans augmentation du risque oncogène [2,17,27,28]. Toutefois, en dehors de quelques études d'observation [1], cet effet des inhibiteurs de mTOR reste à démontrer. Par ailleurs, les anticorps anti-CD52 ont l'intérêt de réduire le risque des SLP par rapport au traitement lymphodéplétif, qu'il soit mono ou polyclonal [7]. Ces nouvelles molécules, utilisées dans les protocoles d'immunosuppression, ont permis aux malades ayant un SLP en rémission de bénéficier d'une retransplantation après la perte de la fonction du premier greffon consécutif à l'arrêt du traitement préventif de rejet [29].

5. Conclusion

La survenue d'un SLP constitue un tournant évolutif menaçant le pronostic vital du malade et fonctionnel du greffon ; elle fait pratiquement doubler les taux de mortalité et de retour en dialyse. Nous insistons sur l'intérêt d'un dépistage régulier chez les malades à risque et des mesures préventives se basant surtout sur l'adaptation du traitement immunosuppresseur.

Références

- [1] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905–13.
- [2] Kauffman HM, Cheriakh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant Int* 2006;19:607–20.
- [3] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681–91.
- [4] Smith JM, Rudser K, Gillen D, Kestenbaum B, Seliger S, Weiss N, et al. Risk of lymphoma after renal transplantation varies with time: an analysis of the United States renal data system. *Transplantation* 2006;81:175–80.
- [5] Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French registry. *Am J Transplant* 2006;6:2735–42.
- [6] Bates WD, Gray DW, Dada MA, Chetty R, Gatter KC, Davies DR, et al. Lymphoproliferative disorders in Oxford renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 2003;56:439–46.
- [7] Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222–30.
- [8] Jouglu E. Tests statistiques relatifs aux indicateurs de mortalité en population. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997;45:78–84.
- [9] Cheriakh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003;76:1289–93.
- [10] Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder

- after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:723–8.
- [11] Le Meur Y, Potelune N, Jaccard A, Petit B, Bordessoule D, Peyronnet P, et al. Syndromes lymphoprolifératifs après transplantation rénale. *Néphrologie* 1998;19:255–61.
- [12] Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho PL, Harmon WE. Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: young Caucasian males are at highest risk. *Am J Transplant* 2002;2:993–8.
- [13] Jain M, Badwal S, Pandey R, Srivastava A, Sharma RK, Gupta RK. Post-transplant lymphoproliferative disorders after live donor renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:668–73.
- [14] Babel N, Vergopoulos A, Trappe RU, Oertel S, Hammer MH, Karaivanov S, et al. Evidence for genetic susceptibility towards development of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ recipients. *Transplantation* 2007;84:387–91.
- [15] Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ, van der Heide JJ, Lems SP, et al. HLA antigens and post renal transplant lymphoproliferative disease: HLA-B matching is critical. *Transplantation* 2005;80:595–9.
- [16] Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2894–900.
- [17] Lim WH, Russ GR, Coates PT. Review of Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder post-solid organ transplantation. *Nephrology* 2006;11:355–66.
- [18] Young L, Alfieri C, Hennessy K, Evans H, O'Hara C, Anderson KC, et al. Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989;321:1080–5.
- [19] Buda A, Caforio A, Calabrese F, Fagioli S, Pevero S, Livi U, et al. Lymphoproliferative disorders in heart transplant recipients: role of hepatitis C virus (HCV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection. *Transpl Int* 2000;13(Suppl. 1):402–5.
- [20] Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995;20:1346–53.
- [21] Kapelushnik J, Ariad S, Benharroch D, Landau D, Moser A, Delsol G, et al. Post renal transplantation human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorder and Kaposi's sarcoma. *Br J Haematol* 2001;113:425–8.
- [22] Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001;71:1076–88.
- [23] Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV. Epstein-Barr virus post transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of viral target genes with arginine butyrate. *Transpl Infect Dis* 2001;3:177–85.
- [24] Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Vary M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005;5:2901–6.
- [25] Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jager U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007;92:273–4.
- [26] Davis CL. Interferon and cytotoxic chemotherapy for the treatment of post transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;3:108–18.
- [27] Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, et al. Sirolimus-induced remission of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Kidney Dis* 2006;47:E67–72.
- [28] Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to Sirolimus: A successful Treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004;77:760–2.
- [29] Johnson SR, Cherikh WS, Kauffman HM, Pavlakis M, Hanto DW. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis. *Am J Transplant* 2006;6:2743–9.

Ne rien écrire ici

ACADEMIE DE LYON – UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

FACULTE DE MEDECINE LYON R.T.H. LAENNEC

NOM :

PRENOM :

N° PLACE :

MODULE :

LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Ne rien écrire ici

Épreuve de :

Correcteur :

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

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

Note

rien
écrire ici

NOM :

PRENOM :

N° PLACE :

MODULE :

LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Épreuve de :

Correcteur :

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

Ne rien
écrire ici

Note

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

| |
|--|
| <p style="text-align: center;">Comment seront comptés les mots lors de l'épreuve de lecture critique d'article (LCA) (2009)</p> |
|--|

1. Comptent comme un mot (une case) :

un mot :

- ✓ simple ou composé avec ou sans tiret (exemple: globulines, gamma globulines, α trypsine...) ; l'article (le, la, un, l'...) associé au mot doit être dans la même case
- ✓ une conjonction (et...) ;

un nombre ou une expression chiffrée ($m \pm SD$, $p < 0,05$, $IC_{95}(a-b)$;

un sigle (sauf s'il est attaché à un mot : Médicament® compte une seule case), (exemple : OBNI) ;

un acronyme accepté par le CNCI (quel que soit le nombre de lettres) (exemple : Sida) ;

les abréviations acceptées par le CNCI (une case par abréviation exemple Se= sensibilité= une case) ;

les lettres utilisées isolément (α , β ...).

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

la ponctuation (. , ; ? !) ;

les signes conventionnels ($>$, $<$, \geq ...) ;

les guillemets ;

les parenthèses ou crochets ;

l'article (le, la, un, l'...) associé au mot ;

les numéros ou lettres d'une énumération (accompagnés ou non d'une ponctuation ou d'un tiret (ex : a, a), 1-, 1)... ;

les unités associées à un nombre (ex : 18 mg, 172 ml/min.m², 26 m/s).

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

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE NEPHROLOGIE-UROLOGIE

Professeur MORELON/Dr. SCHOTT

DUREE 3 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

« Traitement par la darbepoétin alfa de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés : résultats d'une étude multicentrique française. »

Faire le résumé de l'article en 250 mots à l'aide de la grille jointe (résumé 20% de la note)

Question 1

Quel est l'objet de cet article ?

Question 2

Quelle est la question principale posée par les auteurs ?

Question 3

Quel est le design de l'étude ? Est-il adapté à la question posée ?

Question 4

Est-ce que la population est bien identifiée ?

Question 5

L'évolution des effectifs étudiés est elle clairement présentée ? Commentez votre réponse

Question 6

Commentez les figures 4 et 5

Question 7

Commentez les résultats présentés dans le tableau 2 et les résultats qui s'y rapportent. Quelle est votre interprétation des résultats ?

Question 8

Quelles sont les conclusions des auteurs ?

Question 9

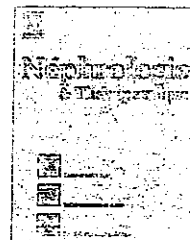
Quel est le défaut principal de l'étude lié à son design, et comment peut-il biaiser les résultats ?



available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Traitement par la darbepoétin alfa de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés : résultats d'une étude multicentrique française [☆]

Darbepoetin alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients: results of a French multicenter study

Depuis son introduction à la fin des années 1980, l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) a été largement utilisée dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale [1,2]. Elle diminue les besoins transfusionnels chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). De plus, elle améliore le bien-être, la qualité de vie et la tolérance à l'exercice [3-5]. Du fait d'une demi-vie relativement courte [6,7], la r-HuEPO peut être administrée une, deux ou trois fois par semaine selon les spécialités pour atteindre le taux d'hémoglobine (Hb) cible de 11 g/dl préconisé par les recommandations récemment révisées des bonnes pratiques européennes (European Best Practice Guidelines, EBPG) [8]. Historiquement, en France, la voie sous-cutanée (s.c.)

était préférée à la voie intraveineuse (i.v.) car elle autorisait l'emploi de r-HuEPO à des doses plus faibles de 20 à 30 % [9]. Cependant, cette voie d'administration n'était pas appréciée des patients en raison du caractère douloureux des injections itératives. Pour le personnel soignant, les injections étaient chronophages et augmentaient le risque d'accident par piqûre. Afin de réduire la fréquence des injections, des agents, stimulant l'érythropoïèse, à longue durée d'action et à activité biologique accrue étaient souhaitables.

L'érythropoïétine endogène est une hormone glycoprotéique sialylée, composée d'une chaîne polypeptidique de 165 acides aminés qui, après traduction, est fortement glycosylée au niveau des sites spécifiques asparagines et séri-

nes [10]. Chaque ramification peptidique portée par une asparagine peut accueillir jusqu'à quatre molécules d'acide sialique. Des études antérieures ont montré que le nombre de résidus sialiques détermine la demi-vie plasmatique et l'activité *in vivo* de l'érythropoïétine [11].

La darbepoétin alfa a été obtenue par génie génétique par la modification de cinq acides aminés dans la séquence primaire de la r-HuEPO de manière à insérer deux chaînes N-glycosylées supplémentaires. Grâce à l'augmentation du nombre de résidus d'acide sialique, la darbepoétin alfa possède une demi-vie d'élimination deux à trois fois plus longue par rapport à celle de la r-HuEPO, dans les modèles animal et humain [7,12,13]. Elle permet un traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale par une seule administration par semaine ou toutes les deux semaines, avec des doses comparables par la voie i.v. ou s.c. [14-18]. Le but de cette étude française multicentrique est de confirmer l'efficacité et la bonne tolérance de la darbepoétin alfa administrée, chez le dialysé, avec une fréquence d'administration réduite.

Patients et méthodes

Patients

Les patients, âgés d'au moins 18 ans et atteints de maladie rénale chronique, ont été recrutés dans 109 unités de dialyse françaises. Les critères d'inclusion comprenaient un état clinique stable, une durée de dialyse péritonéale (DP) ou d'hémodialyse (HD) d'au moins six mois, un traitement stable (absence de variation hebdomadaire posologique de $\pm 25\%$) par r-HuEPO (alfa ou bêta) administrée deux ou trois fois par semaine depuis au moins huit semaines, un taux d'hémoglobine à l'inclusion compris entre 10,0 et 13,0 g/dl, ainsi qu'une ferritinémie supérieure à 100 $\mu\text{g/l}$ ou un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20 % afin de s'assurer que le stock martial était suffisant pour permettre une érythropoïèse efficace.

Ont été exclus les patients ayant reçu un traitement antiépileptique au cours des six derniers mois ou une transfusion érythrocytaire pendant les trois mois précédant le screening, les patients prenant un traitement antibiotique ou androgénique, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA (New York Heart Associa-

tion) III ou IV, d'une hypertension non contrôlée (pression artérielle diastolique supérieure à 110 mmHg avant dialyse), d'une hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée (définie par un taux plasmatique de parathormone supérieur à 1500 pg/ml lors des 12 derniers mois), d'une péritonite, d'un saignement actif, d'une tumeur maligne, d'une maladie hématologique systémique, d'une infection à VIH diagnostiquée ou d'une hépatite B chronique, les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure durant les trois derniers mois, présentant une élévation des transaminases supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale ou participant déjà à une autre étude. La grossesse et l'allaitement étaient aussi des critères d'exclusion.

Cette étude a été menée en accord avec la déclaration d'Helsinki révisée, et a reçu un avis positif du Comité consultatif de protection des personnes participant à la recherche biomédicale (CCPPRB) de Nancy en septembre 2002. Tous les patients ont été informés et ont donné leur accord par écrit avant de participer à l'étude.

Méthodes

La moyenne de trois dosages de l'hémoglobine a été calculée pendant les deux semaines précédant l'inclusion. Le traitement des patients éligibles a été remplacé par la darbepoétin alfa, tout en conservant la même voie d'administration (Fig. 1). Les patients qui recevaient deux ou trois injections hebdomadaires de r-HuEPO ont bénéficié d'une injection hebdomadaire de darbepoétin alfa, ceux qui recevaient une seule injection par semaine de r-HuEPO ont reçu une injection de darbepoétin alfa toutes les deux semaines.

La darbepoétin alfa, fournie par Amgen Inc. (Thousand Oaks, Californie, États-Unis), se présentait sous forme de seringues préremplies aux doses de 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130 et 150 μg . En Europe, chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la dose initiale est déterminée en utilisant un facteur de conversion de 200 UI de r-HuEPO pour 1 μg de darbepoétin alfa, et arrondie au dosage de la seringue préremplie le plus proche [19]. L'adaptation posologique a été réalisée sur une période de 20 semaines (semaines 1-20) après l'administration de la première dose pour obtenir une stabilisation du taux d'hémoglobine. Cette première période a été suivie par une période d'évaluation de quatre semaines (semaines 21-24) pour apprécier le cri-

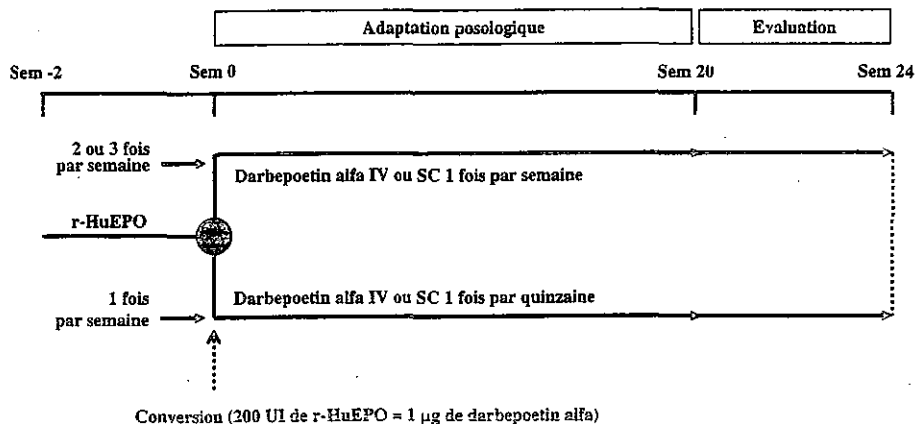


Figure 1 Schéma de l'étude.

rière principale d'efficacité. Le taux d'hémoglobine a été mesuré toutes les deux semaines pendant la période d'adaptation posologique et toutes les quatre semaines au cours de la période d'évaluation. La posologie de darbepoétin alfa a été ajustée pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 10,0 et 13,0 g/dl. Si le taux d'hémoglobine était inférieur à la limite inférieure des valeurs cibles lors de deux mesures hebdomadaires consécutives, la posologie de darbepoétin alfa était augmentée au dosage supérieur le plus proche de la seringue préremplie. Dans le cas où, malgré l'administration de 150 µg de darbepoétin alfa par semaine, le taux d'hémoglobine restait au-dessous de 10,0 g/dl, la fréquence des injections était augmentée. Inversement, si l'hémoglobine dépassait la limite supérieure des taux cibles lors de deux mesures hebdomadaires consécutives, la dose de darbepoétin alfa était réduite en utilisant une seringue préremplie au dosage inférieur le plus proche. Si, après avoir baissé la dose de darbepoétin alfa jusqu'à 10 µg par semaine, le taux d'hémoglobine persistait au-delà de la limite supérieure, la fréquence d'administration était diminuée.

Le statut martial (ferritinémie ou coefficient de saturation de la transferrine) a été évalué à l'inclusion ainsi qu'aux semaines 8, 16 et 24. Les anticorps antidarbepoétin alfa pouvaient être recherchés sur demande de l'investigateur.

Analyse statistique

Le critère principal était la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la période d'évaluation. La taille de l'échantillon, évaluée à 1000 sujets, a été calculée à partir des données de l'étude NESP 970200 [15], pour permettre de mettre en évidence une variation du taux d'hémoglobine supérieure à 0,8 g/dl après 21 semaines de traitement, avec une puissance statistique de 90 % et un seuil de signification de 5 %.

Les données sont présentées sous forme de moyenne pour les variables continues et en pourcentage pour les variables qualitatives accompagnées de leur déviation standard (DS). L'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) a été calculé avec et sans les ajustements pour les variables pouvant influencer la réponse de l'hémoglobine : taux d'hémoglobine et dose de r-HuEPO à l'inclusion, voie et fréquence d'administration, modalités de dialyse. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en analyse de variance.

Les critères secondaires comprenaient la variation moyenne du taux d'hémoglobine toutes les quatre semaines de traitement, l'instabilité du taux d'hémoglobine au cours de la période d'évaluation (définie par deux taux d'hémoglobine consécutifs hors de la fourchette 10,0-13,0 g/dl ou par une valeur inférieure à 8,0 ou supérieure à 14,0 g/dl), le dosage de la darbepoétin alfa au cours de l'étude et selon la voie d'administration, la fréquence d'administration pendant l'étude, la transfusion érythrocytaire durant la période d'évaluation.

L'étude de la tolérance comprenait la notification des événements indésirables, la prescription d'un traitement antihypertenseur, d'un traitement martial i.v., ainsi que le suivi des paramètres biologiques et des signes vitaux.

Une analyse statistique en intention de traiter (ITT) incluant tous les sujets portant un numéro d'inclusion, a été réalisée pour l'analyse du critère principal d'efficacité. La tolérance a été analysée chez tous les sujets de la population ITT qui ont reçu au moins une dose de darbepoétin alfa. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de la version 8.2 du logiciel SAS.

Résultats

Un total de 1008 patients, recrutés entre avril et juillet 2001, ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité en ITT. Quatre patients sont sortis de l'étude avant la première administration de darbepoétin alfa (Fig. 2). Ainsi, 1004

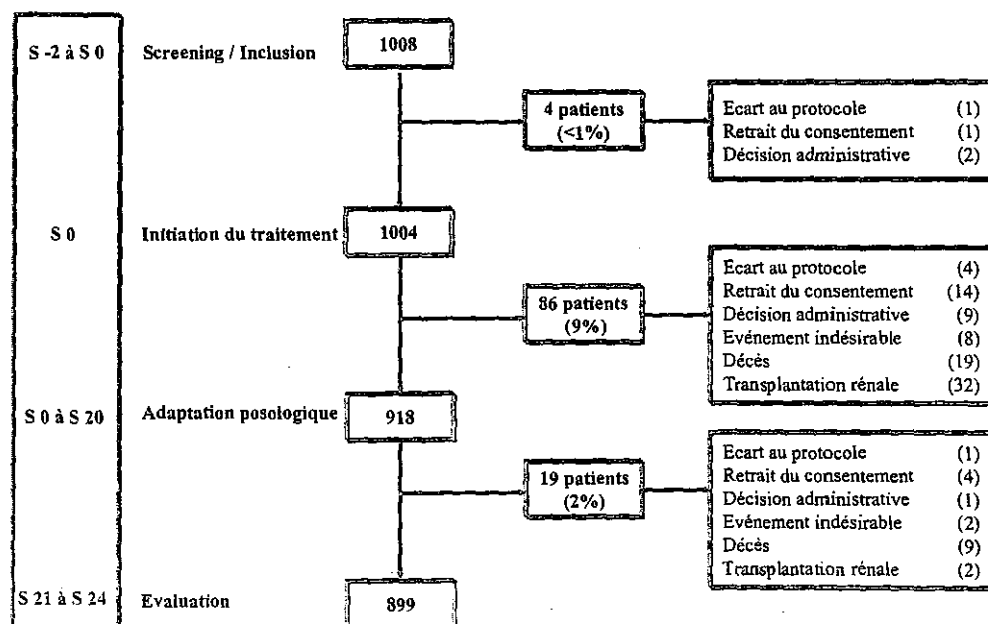


Figure 2 Suivi des patients.

patients ont reçu de la darbepoétin alfa en substitution à leur traitement par r-HuEPO et ont été pris en compte dans l'analyse de la tolérance. Au total, 899 patients ont terminé l'étude. Pendant les 24 semaines de l'étude, 105 patients ont arrêté le traitement pour les raisons suivantes : 34 transplantations rénales, 28 décès, 18 retraits du consentement, dix événements indésirables et 15 raisons diverses. Le Tableau 1 présente les caractéristiques de la population étudiée, les causes de l'IRC et les modalités de dialyse. Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires, quelle que soit la voie d'administration. Le coefficient moyen (\pm DS) de saturation de la transferrine était de 32 % (12) et le taux moyen (\pm DS) d'albuminémie de 38,3 g/l (4,5).

À l'inclusion, la dose hebdomadaire médiane de r-HuEPO était supérieure de 50 % dans le groupe i.v. versus le groupe s.c. (4000 UI/semaine) à taux d'hémoglobine (i.v. : 11,37 g/dl ; s.c. : 11,38 g/dl), statut marital et caractéristiques démographiques comparables. Soixante-six pour cent des patients ($n = 668$) avaient un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 11 g/dl comme recommandé par les EBPG. La

Fig. 3 illustre la répartition des patients selon la dose unitaire de darbepoétin alfa administrée à l'inclusion.

Quelle que soit la voie d'administration, la darbepoétin alfa a maintenu le taux d'hémoglobine moyen au-dessus de 11 g/dl tout au long de l'étude (Fig. 4). Dans la population ITT, la variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la période d'évaluation n'a pas été cliniquement significative (+0,11 g/dl ; [IC 95 % : -0,30 ; 0,52] (Fig. 5). Si l'on considère la voie d'administration, le taux d'hémoglobine moyen ajusté a augmenté de 0,30 g/dl [IC 95 % : 0,15 ; 0,44] après administration i.v., alors qu'il est resté stable chez les patients bénéficiant de la voie s.c. (-0,07 g/dl ; [IC 95 % : -0,15 ; 0,00]. En ce qui concerne la fréquence d'administration, pour les patients recevant une injection de darbepoétin alfa par semaine, la variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine a été de 0,36 g/dl [IC 95 % : 0,20 ; 0,52] dans le groupe i.v. et de 0,00 g/dl [IC 95 % : -0,10 ; 0,09] dans le groupe s.c. Pour ce qui est des patients recevant leur traitement une semaine sur deux, la variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine a été de 0,11 g/dl [IC 95 % : -0,27 ; 0,49]

Tableau 1 Caractéristiques de la population (ITT) à l'inclusion (n , %). Les variables continues sont données en moyenne \pm DS

| | s.c. | i.v. | Total |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Nombre de patients | 791 | 217 | 1008 |
| Sexe | | | |
| Hommes | 447 (57 %) | 107 (49 %) | 554 (55 %) |
| Femmes | 344 (43 %) | 110 (51 %) | 454 (45 %) |
| Race | | | |
| Caucasiens | 733 (93 %) | 209 (96 %) | 942 (93 %) |
| Autres | 58 (7 %) | 8 (4 %) | 66 (7 %) |
| Âge (années) | 64,5 \pm 15,2 | 62,6 \pm 15,8 | 64,1 \pm 15,3 |
| < 65 ans | 310 (39 %) | 97 (45 %) | 407 (40 %) |
| \geq 65 ans | 481 (61 %) | 120 (55 %) | 601 (60 %) |
| \geq 75 ans | 247 (31 %) | 58 (27 %) | 305 (30 %) |
| Poids (kg) | 68,2 \pm 15,2 | 66,1 \pm 14,3 | 67,7 \pm 15,0 |
| Etiologie de l'insuffisance rénale | | | |
| Glomérulonéphrite | 194 (25 %) | 55 (25 %) | 249 (25 %) |
| Hypertension | 149 (19 %) | 28 (13 %) | 177 (18 %) |
| Diabète | 112 (14 %) | 36 (17 %) | 148 (15 %) |
| Uropathie | 73 (9 %) | 27 (12 %) | 100 (10 %) |
| Polykystose rénale | 61 (8 %) | 14 (6 %) | 75 (7 %) |
| Autres | 114 (14 %) | 23 (11 %) | 137 (14 %) |
| Inconnue | 88 (11 %) | 34 (16 %) | 122 (12 %) |
| Modalité de dialyse | | | |
| Hémodialyse | 784 (99 %) | 217 (100 %) | 1001 (99 %) |
| Dialyse péritonéale | 7 (1 %) | 0 (0 %) | 7 (1 %) |
| Ferritinémie (μg/l) | 438 \pm 310 | 467 \pm 357 | 444 \pm 320 |
| Hémoglobinémie (g/dl) | | | |
| Moyenne | 11,38 \pm 0,76 | 11,37 \pm 0,75 | 11,38 \pm 0,75 |
| Médiane | 11,33 | 11,37 | 11,33 |
| Hémoglobinémie < 11,0 | 270 (34 %) | 70 (32 %) | 340 (34 %) |
| Hémoglobinémie \geq 11,0 | 521 (66 %) | 147 (68 %) | 668 (66 %) |
| Ancienneté de dialyse (mois) | | | |
| Médiane | 36,00 | 41,50 | 37,00 |
| Dose de r-HuEPO (UI/semaine) | | | |
| Moyenne | 4585 | 5452 | 4760 |
| Médiane | 4000 | 6000 | 5000 |
| Fréquence d'administration de la r-HuEPO | | | |
| Une fois par semaine | 221 (28 %) | 27 (12 %) | 248 (25 %) |
| Deux fois par semaine | 327 (41 %) | 82 (38 %) | 409 (40 %) |
| Trois fois par semaine | 243 (31 %) | 108 (50 %) | 351 (35 %) |

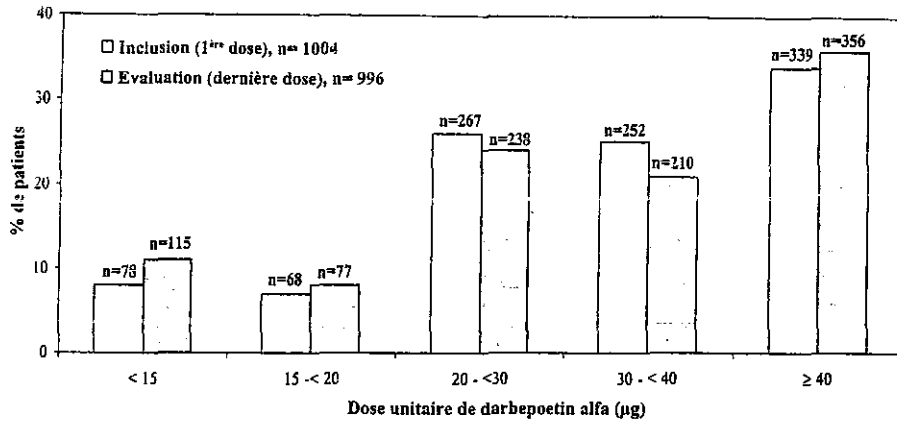


Figure 3 Répartition des patients selon la dose unitaire de darbepoetin alfa administrée à l'inclusion et lors de l'évaluation.

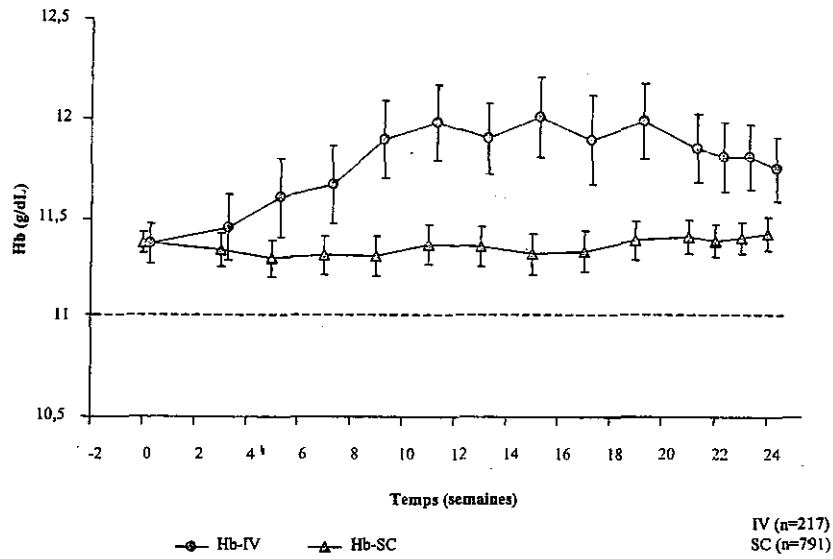


Figure 4 Évolution du taux moyen (± DS) d'hémoglobine au cours du temps en fonction de la voie d'administration de la darbepoetin alfa.

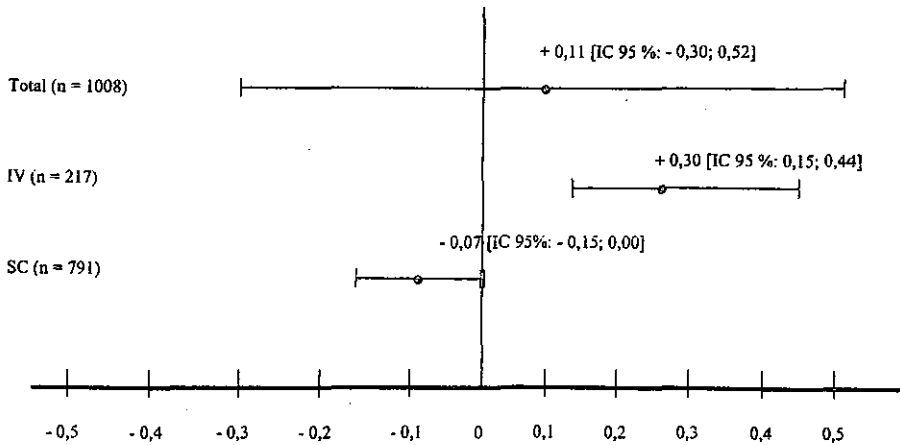


Figure 5 Variations moyennes ajustées du taux d'Hb (g/dl) entre l'inclusion et la période d'évaluation.

dans le groupe i.v. et de -0,28 g/dl [IC 95 % : -0,42 ; -0,15] dans le groupe s.c.

Lors de la période d'évaluation, des modifications ont été observées quant à la répartition des patients selon la dose unitaire de darbepoetin alfa administrée (Fig. 3) : uti-

lisation moindre de doses unitaires ≥ 20 µg (55 patients de moins vs à l'inclusion) par rapport à celle des faibles doses inférieures à 20 µg (46 patients de plus vs à l'inclusion). La posologie hebdomadaire moyenne de darbepoetin alfa en fonction de la voie d'administration est présentée sur la

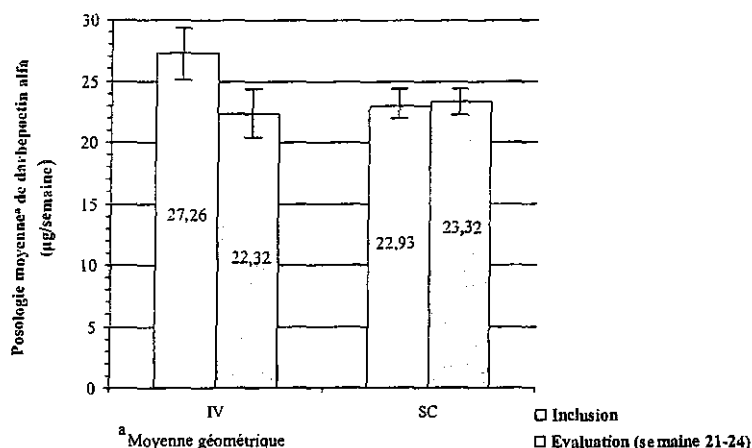


Figure 6 Posologie hebdomadaire moyenne (IC 95 %) de darbepoétin alfa en fonction de la voie d'administration.

Fig. 6. À l'inclusion, le rapport des doses de darbepoétin alfa i.v./s.c. était de 1,19 [IC 95 % : 1,09 ; 1,30], reflétant le besoin d'une dose supérieure en r-HuEPO chez les patients traités par voie i.v. lors de la substitution par la darbepoétin alfa. Au cours de la période d'évaluation, le ratio était de 0,96 [IC 95 % : 0,86 ; 1,06], indiquant que les doses de darbepoétin alfa sont identiques quelle que soit la voie d'administration, i.v. ou s.c. ; cela est dû à une réduction statistiquement significative de la dose moyenne rapportée au poids de darbepoétin alfa i.v. (-17,4 %, [IC 95 % : -22,4 ; -12,1 ;]), alors que la posologie de darbepoétin alfa s.c. est restée stable (0,35 µg/kg par semaine).

Chez les patients dont le taux d'hémoglobine à l'inclusion était d'au moins 11,0 g/dl, la variation moyenne ajustée était de -0,23 g/dl [IC 95 % : -0,32 ; -0,15]. Chez les patients dont le taux d'hémoglobine à l'inclusion était inférieur à 11,0 g/dl, la variation moyenne ajustée était de 0,47 g/dl [IC 95 % : 0,36 ; 0,59]. Cette augmentation était logiquement associée à une majoration des doses hebdomadaires moyennes nécessaires de darbepoétin alfa (Tableau 2).

Vingt-deux pour cent des patients [IC 95 % : 19 % ; 24 %] avaient des taux d'hémoglobine instables. Cette instabilité n'était liée ni au dosage, ni à la fréquence d'administration de darbepoétin alfa, pas plus qu'au taux initial d'hémoglobine.

Soixante-sept pour cent des patients ($n = 673$) n'ont pas nécessité de modification de leur dosage de darbepoétin alfa pendant la période d'adaptation posologique, et 86 % ($n = 789$) pendant la phase d'évaluation. Pendant cette der-

Tableau 2 Posologies hebdomadaires moyennes (IC 95 %) de darbepoétin alfa à l'inclusion et pendant la période d'évaluation (semaines 21-24) en fonction du taux d'Hb à l'inclusion

| Hb inclusion (g/dl) | Inclusion ^a (µg/semaine) | Évaluation ^a (µg/semaine) |
|-----------------------|--|---|
| Hb < 11 ($n = 340$) | 24,66 (23,04 ; 26,41) | 28,09 (25,97 ; 30,38) |
| Hb ≥ 11 ($n = 668$) | 23,37 (22,33 ; 24,44) | 20,99 (19,95 ; 22,80) |

^a Moyenne géométrique.

nière phase, 98 % des patients ont été maintenus, avec succès, à une fréquence d'administration hebdomadaire ou toutes les deux semaines, et ce, quel que soit le rythme initial d'administration de la r-HuEPO.

Le taux moyen (\pm DS) de ferritinémie, le coefficient moyen (\pm DS) de saturation de la transferrine, ainsi que le taux moyen (\pm DS) d'albuminémie, sont demeurés stables au cours de l'étude ; ils étaient respectivement de 445 µg/l (307), 29 % (12) et de 37,8 g/l (5,1) lors de la période d'évaluation.

Seulement 4 % des patients ont nécessité une transfusion érythrocytaire pendant la durée de l'étude.

Tolérance

Le profil de tolérance était cohérent avec ce qui était attendu dans une population de patients dialysés. Globalement, 63 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus souvent notifiés sont répertoriés dans le Tableau 3. Chez 125 patients (12 %), les événements indésirables ont été rapportés comme possiblement liés à la darbepoétin alfa. Les évé-

Tableau 3 Événements indésirables chez les patients traités ($n = 1004$)

| | Nombre (pourcentage) |
|---|-------------------------|
| Patients rapportant des événements indésirables | 631 (63) |
| Sorties d'étude dues à des événements indésirables | 10 ^a |
| Événements indésirables rapportés avec une fréquence ≥ 4 % (nombre de patients) | |
| Douleur au site d'injection | 87 (9) |
| Bronchite | 50 (5) |
| Thrombose vasculaire au point d'accès | 47 (5) |
| Hypertension | 42 (4) |

Un patient peut sortir de l'étude en raison de plusieurs événements indésirables.

^a Hypertension : 3, douleur au site d'injection : 2, réaction allergique : 2, malaise : 1, occlusion intestinale : 1, douleur abdominale : 1, anémie : 1, hépatite : 1, infarctus du myocarde : 1, ischémie périphérique : 1.

nements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez dix patients (1%). Aucun des 28 décès n'a été considéré comme lié au médicament à l'étude. Il n'y a pas eu de modification des paramètres biologiques associée à la prise de darbepoétin alfa et aucune formation anticorps n'a été décelée. Le taux moyen du coefficient de saturation de la transferrine était de 32% à l'inclusion, il est demeuré au-dessus de 29% pendant la durée de l'étude. Le taux de ferritine médian était de 444 µg/l à l'inclusion, il est resté stable tout au long de l'étude (445 µg/l à la semaine 24). Les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont restées stables pendant toute l'étude.

Discussion

Les résultats de cette étude montrent que l'administration de darbepoétin alfa à une fréquence réduite (une fois par semaine ou une semaine sur deux) permet de maintenir, de façon efficace et bien tolérée, les taux d'hémoglobine dans les limites recommandées chez des patients dialysés. Les taux moyens d'hémoglobine ont été maintenus tout au long de la période d'évaluation au-dessus de 11,0 g/dl, quelle que soit la voie ou la fréquence d'administration. Par voie i.v., une augmentation statistiquement significative du taux d'hémoglobine de 0,3 g/dl par rapport au taux initial a été observée, et ce malgré une diminution de la posologie de darbepoétin alfa administrée (-17,4%). Ce résultat est en accord avec ceux de l'étude randomisée conduite par Nissensson et al. [20]. Par voie s.c., le taux d'hémoglobine ainsi que la dose de darbepoétin alfa sont restés stables tout au long de l'étude.

Quatre-vingt-six pour cent des patients n'ont pas nécessité de modification de leur dosage de darbepoétin alfa pendant la phase d'évaluation. Le fait que les doses nécessaires de darbepoétin alfa, à la période d'évaluation, ne diffèrent pas selon la voie d'administration suggère la comparabilité de l'efficacité de la darbepoétin alfa par les voies i.v. et s.c., déjà relatée lors des études précédentes [14,15,17,18]. Toutefois, la méthodologie de notre étude ne permet pas stricto sensu de conclure à une équivalence d'efficacité entre les deux voies d'administration. Seul un schéma intégrant une randomisation des deux voies d'administration permet de conclure à leur équivalence. Deux équipes, celle de Cervelli et al. et celle d'Aarup et al., ont mené ce type d'étude en cross-over [21,22]. Cervelli et al. [21] ont conclu à l'équivalence des voies i.v. et s.c. de la darbepoétin alfa. Récemment, Aarup et al. [22] ont rapporté, avec un effectif plus important de patients, une stabilité du taux d'hémoglobine quelle que soit la voie utilisée, mais avec une réduction significative de la dose de darbepoétin alfa par voie i.v. versus s.c. ($p = 0,036$) et ont conclu à une supériorité d'efficacité de la darbepoétin alfa administrée par voie i.v. par rapport à la voie s.c. À ce jour l'ensemble de ces résultats permet de choisir la voie d'administration la plus adéquate pour la prise en charge de l'anémie liée à l'IRC. Ils contrastent avec ceux obtenus avec la r-HuEPO : les doses de r-HuEPO nécessaires pour maintenir un taux similaire d'hémoglobine sont environ un tiers plus élevées lors d'une administration par voie i.v. que par voie s.c. [9]. Dans la présente étude, la dose médiane de r-HuEPO à l'inclusion était environ supérieure de 50 %

chez les patients traités par voie i.v. par rapport à la voie s.c. Pendant la période d'évaluation, aucune différence de ce type n'a été mise en évidence avec la darbepoétin alfa. Cela peut être dû à la demi-vie plus longue de la darbepoétin alfa par rapport à celle de la r-HuEPO. Avec une dose initiale déterminée en utilisant, comme stipulé dans l'AMM européenne, le facteur de conversion de 200 UI de r-HuEPO pour 1 µg de darbepoétin alfa, les ratios r-HuEPO/darbepoétin alfa au sixième mois étaient respectivement de 244 pour la voie i.v. et de 200 pour la voie s.c.

Le profil de tolérance de la darbepoétin alfa a été comparable à celui de la r-HuEPO, en termes de types et fréquence des événements indésirables, de modification des paramètres biologiques, des signes vitaux et de besoins transfusionnels. Les événements indésirables rapportés étaient cohérents avec ceux observés dans une population dialysée. Aucune formation d'anticorps antidarbepoétin alfa n'a été décelée chez les patients participant à l'étude

Conclusion

Une dose unitaire de darbepoétin alfa administrée à une fréquence réduite est efficace et bien tolérée pour traiter l'anémie liée à l'IRC chez les patients dialysés. La similitude des posologies administrées par voie i.v. ou s.c. permet de choisir la voie d'administration souhaitée par les patients hémodialysés.

Références

[1] Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-48.

[2] Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:979-87.

[3] Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990;263:825-30.

[4] Moreno F, Sánchez-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:335-42.

[5] Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:548-54.

[6] Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:702-12.

[7] Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2392-5.

[8] Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2) (ii1-47).

[9] Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998;339:578-83.

[10] Lai PH, Everett R, Wang FF, Arakawa T, Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1986;261:3116-21.

[11] Egrie JC, Grant JR, Gillies DK, Aoki KH, Strickland TW. The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin. *Glycoconjugate J* 1993;10:263.

[12] Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl. 3):3-13.

[13] Singlas E. Pharmacologie clinique de la darbepoétin alfa, une nouvelle protéine stimulant l'érythropoïèse (NESP). *Lett Pharmacol* 2003;17:1-8.

[14] Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:362-9.

[15] Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JFE, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:2167-75.

[16] Martínez Castela A, Reyes A, Valdés F, Otero A, Lopez de Novales E, Pallardo L, et al. Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología* 2003;23:114-24.

[17] Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner T. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1224-30.

[18] Bristoyiannis G, Germanos N, Grekas D, Hatzidimitriou C, Iatrou C, Memmos D, et al. Unit dosing of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with end-stage renal disease being switched from recombinant human erythropoietin: result of a phase IIIb, 27-week, multicenter, open-label study in Greek patients. *Curr Ther Res* 2005;66:195-211.

[19] Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U, Hörl WH, et al. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 3):23-8.

[20] Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:110-8.

[21] Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, Gentgall MG, Disney APS. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrol* 2005;10:129-35.

[22] Aarup M, Bryndum J, Dieperink H, Joffre P. Clinical implications of converting stable haemodialysis patients from subcutaneous to intravenous administration of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1312-6.

Ne rien écrire ici

ACADEMIE DE LYON – UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

FACULTE DE MEDECINE LYON R.T.H. LAENNEC

NOM :

PRENOM :

N° PLACE :

MODULE :

LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Ne rien écrire ici

Épreuve de :

Correcteur :

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

Note

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

Ne rien écrire ici

ACADEMIE DE LYON – UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

FACULTE DE MEDECINE LYON R.T.H. LAENNEC

NOM :

PRENOM :

N° PLACE :

MODULE :

LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

Ne rien écrire ici

Épreuve de :

Correcteur :

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

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

Note

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

1. Comptent comme un mot (une case) :

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

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

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

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

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE NEPHROLOGIE-UROLOGIE

Professeur E. MORELON

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE NEPHROLOGIE

CAS N°2

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Mr R 27 ans est hospitalisé dans votre service pour la découverte d'une insuffisance rénale.

Dans ses antécédents :

- appendicectomie
- tabagisme à 1 PA

Un bilan sanguin pratiqué il y a un mois serait « normal ».

Le patient rapporte l'apparition de diarrhée sans glaire ni sang depuis environ une semaine, apparues dans les suites de la consommation de viande hachée mal cuite.

Cliniquement : TA 185/98, pouls régulier à 108 BPM, apyrexie.

Urine foncée.

Bilan sanguin à l'admission :

Na : 135 mmol/l

K : 5 mmol/l

Urée : 36 mmol/l

Créatininémie : 469 μ mol/l

Protidémie : 70 g/l

Une échodoppler rénale réalisée en urgence montre des reins de taille normale

Question 1

Quel type d'insuffisance rénale présente ce patient ? Donnez vos arguments en faveur de votre réponse.

Question 2

Quelles sont vos quatre hypothèses diagnostiques ?

Question 3

Que recherchez-vous à l'examen clinique pour préciser votre diagnostic ?

Question 4

Quel bilan biologique demandez-vous pour préciser votre diagnostic ?

Question 5

Parmi le bilan que vous réalisez, vous retrouvez :

BU : ++ sang, +albumine

Hb : 7,3g/dl

Leucocytes : 8 G/l

Plaquettes 60 G/l

Bilirubine libre augmentée

Vous évoquez une hémolyse, quels examens allez-vous demander pour compléter le diagnostic et qu'en attendez-vous ?

Question 6

Vous retrouvez des schizocytes. Quel diagnostic retenez-vous ? Sur quels arguments ?

Question 7

Quelle est l'origine la plus probable chez ce patient ? Comment le confirmer ?

Question 8

Quels sont les principes de la prise en charge ?

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE ORL-STOMATOLOGIE-OPHTALMOLOGIE

Professeur DENIS

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE D'OPHTALMOLOGIE

CAS N°1

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Mr N, 56 ans, guadeloupéen, travaillant comme chauffeur de bus, vient consulter pour une baisse d'acuité visuelle, constatée à la médecine du travail.

Ce patient vous consulte pour la première fois.

A l'examen :

Il n'a jamais consulté d'ophtalmologiste.

Antécédents : généraux : Diabète de type 2, HTA.

Ophtalmologique : son père est mort aveugle, mais il ne sait pas de quoi.

Acuité visuelle de l'œil droit (OD) : 10/10 Pa 2 avec correction, œil gauche (OG) : 4/10 P4 avec correction.

A la lampe à fente : cornée claire, fluo négative, segment antérieur calme.

PIO OD : 22 mm Hg, OG : 25 mm Hg

FO : ODG : rétine à plat, maculas saines

Papilles : C/D OD = 0,8 OG = 0,9.

Question 1 :

Quelle est l'origine probable de cette baisse d'acuité visuelle ? Argumentez.

Question 2 :

Dans ce contexte, quel élément manque t-il à l'examen clinique ?

Question 3 :

Quels examens paracliniques allez-vous réaliser lors de la consultation ? Que recherchez-vous ?

Question 4 :

Votre diagnostic est confirmé.

Quel va être le principe de votre traitement ?

Question 5 :

Malgré un traitement bien conduit, son état oculaire s'aggrave. L'acuité visuelle passe à 8/10 à l'OD et 2/10 à l'OG.

De quel autre moyen thérapeutique disposez-vous ?

Question 6 :

Que peut-on envisager sur le plan professionnel ?

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE PEDIATRIE

Professeur NICOLINO

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE PEDIATRIE

CAS N°1

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Stéphanie âgée de 3 ans est amenée en consultation par sa mère pour un rash érythémateux ayant débuté au niveau du tronc. L'enfant est geignarde, présente un syndrome algique marqué et une fièvre depuis 10 jours.

Question 1 :

Quelles principales causes de fièvre éruptive peuvent être évoquées ? Commentez votre réponse.

Question 2 :

Vous évoquez une forme typique de syndrome de Kawasaki. Enumérez l'ensemble des critères cliniques dont 4 sont nécessaires pour poser le diagnostic, en dehors de la fièvre.

Question 3 :

Pour étayer ce diagnostic, quels examens biologiques demandez vous ? Précisez à la recherche de quelles anomalies.

Question 4 :

Expliquez à l'attention de la mère les différentes complications plus ou moins sévères qui peuvent être associées. Citez celle qui domine le pronostic et indiquez comment la rechercher de principe.

Question 5 :

Quelles sont les principales hypothèses physiopathologiques le plus souvent évoquées dans cette pathologie?

Question 6 :

Exposez les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique à proposer à cet enfant.

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE PEDIATRIE

Professeur NICOLINO

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE PEDIATRIE

CAS N°2

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Une petite fille de 13 mois présente depuis 3 jours une diarrhée, accompagnée de vomissements pendant les 12 premières heures. La mère rapporte l'existence d'autres cas de diarrhée du nourrisson au sein de la crèche que fréquente son enfant. On note 6 à 8 selles liquides/j, non sanglantes. La température est de 37,5 °. Il existe une rhinopharyngite avec un écoulement nasal clair. L'examen neurologique est normal, et l'abdomen n'est pas douloureux.

Question n° 1

Quels sont les éléments en faveur d'une origine virale de cette gastroentérite aiguë ?

Question n°2

Quelle est l'étiologie la plus probable ?

Question n°3

Quels signes cliniques faut-il rechercher pour apprécier la gravité de la déshydratation ?

Question n°4

Aucun de ces signes n'est présent. Rédigez l'ordonnance adéquate indiquant les modalités de réhydratation et de régime.

Question n°5

Quels médicaments adjuvants à la réhydratation peuvent être proposés selon les recommandations ? Précisez ceux qui ne sont pas nécessaires ou qui sont contre-indiqués.

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE PEDIATRIE

Professeur NICOLINO

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE PEDIATRIE

CAS N°3

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Elodie consulte pour retard de croissance à l'âge de 6 ans (courbe).
Elle est née au terme de 40 semaines, avec une taille de 44 cm et un poids de 2620 grammes.
La taille du père est de 175 cm, la taille de la mère est de 170 cm.
L'examen clinique est sans anomalie, il n'y a aucun signe fonctionnel, ni signe de puberté. Le développement psychomoteur est sans particularité et la scolarité est normale.

Question 1 :

Décrivez la courbe de croissance.

Calculez la taille actuelle (en cm), le retard approximatif (en DS) et la taille cible approximative (en cm et en DS) d'après les tailles parentales.

Question 2 :

Chez une fille présentant un retard de croissance, quel examen paraclinique faut-il demander en priorité ? à la recherche de quelle pathologie ? pour mettre en évidence quelles anomalies éventuelles ?

La recherche de cette pathologie est-elle justifiée dans le cadre de cette patiente et pourquoi ?

Question 3 :

Vous souhaitez éliminer un déficit en hormone de croissance.

Quels sont les signes cliniques évocateurs à rechercher :

- en période néonatale ?
- à l'examen actuel ?

Quels dosages demandez-vous ?

Quels sont les critères biologiques d'un déficit complet ?

Si ce déficit est mis en évidence, quels examens complémentaires faudra-t-il programmer ?

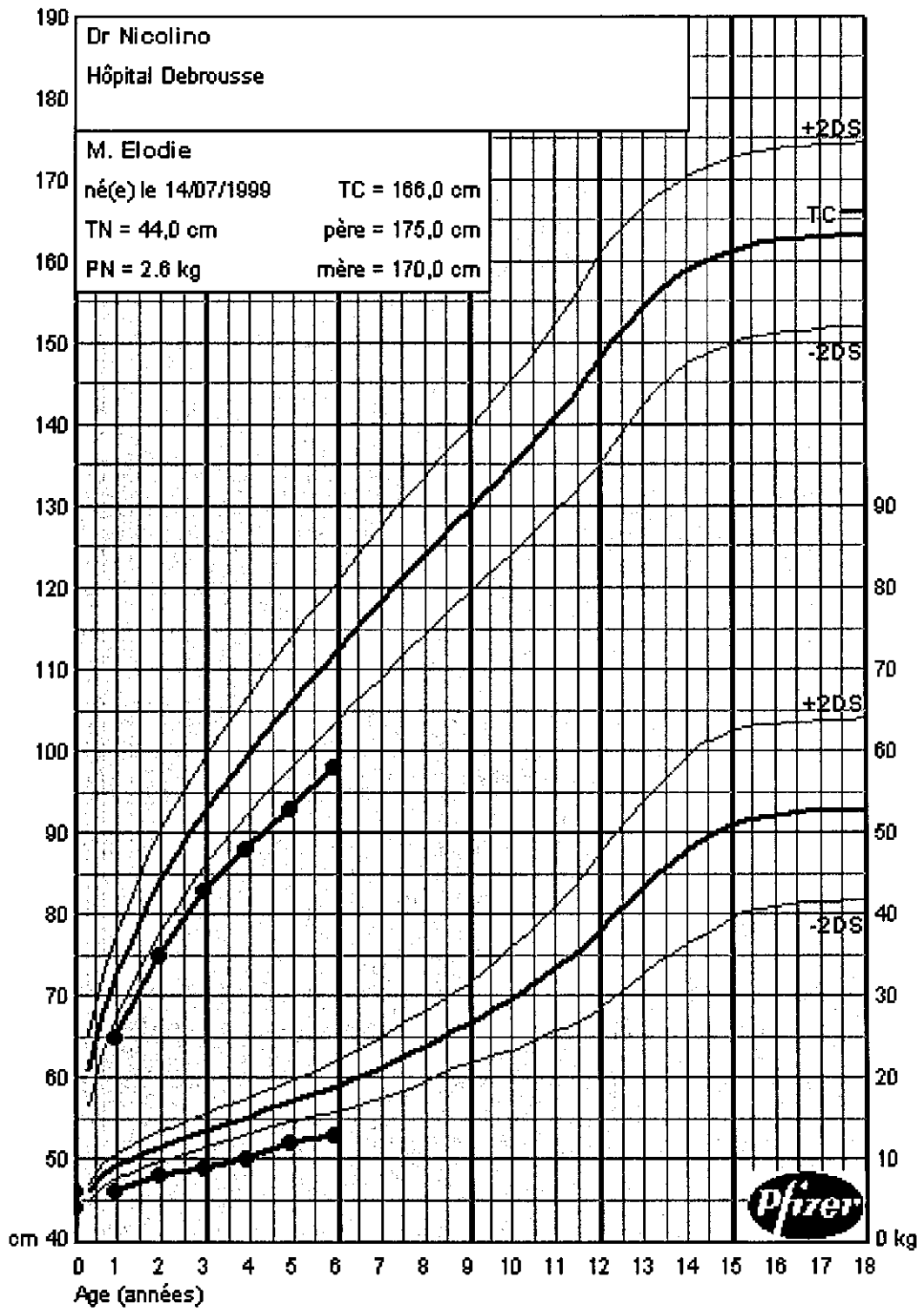
Question 4 :

La totalité des résultats du bilan paraclinique s'avère normale. Le diagnostic de retard de croissance intra-utérin (RCIU) chez un enfant né petit pour l'âge gestationnel est évoqué.

Comment définissez-vous ce diagnostic ?

Pouvez vous le retenir chez cette patiente ? (établissez vos conclusions à l'aide des normes de Usher et Mac Lean qui donnent la taille et le poids en fonction du terme de naissance).

Quels peuvent être les facteurs étiologiques associés au RCIU ?



CIU : VARIATIONS de la TAILLE et du POIDS à la NAISSANCE

d'après Usher et Mc Lean J. Ped. 1969 ; 74 : 901 - 910

| âge gestationnel* en semaines | taille moyenne en cm | poids moyen en g | taille - 2 DS en cm | poids - 2 DS en g |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
| 27 - 28 | 37,30 | 1115 | 33,60 | 813 |
| 29-30 | 38,80 | 1261 | 36,40 | 1035 |
| 31- 32 | 41,80 | 1632 | 38,80 | 1196 |
| 33 | 44,30 | 1943 | 41,10 | 1489 |
| 34 | 45,00 | 2095 | 41,30 | 1619 |
| 35 | 46,20 | 2382 | 43,60 | 1524 |
| 36 | 46,60 | 2482 | 43,50 | 1872 |
| 37 | 49,20 | 2961 | 44,80 | 1929 |
| 38 | 50,20 | 3231 | 45,60 | 2449 |
| 39 | 50,20 | 3310 | 46,00 | 2446 |
| 40 | 51,40 | 3477 | 47,50 | 2555 |
| 41 | 51,80 | 3548 | 48,30 | 2522 |
| 42 | 51,00 | 3348 | 45,20 | 2408 |
| 43 | 51,30 | 3420 | 47,20 | 2510 |
| 44 | 51,00 | 3396 | 47,60 | 2376 |

* Age gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE ORL-STOMATOLOGIE-OPHTALMOLOGIE

Professeur BRETON

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE DE STOMATOLOGIE

CAS N°2

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Un patient de 56 ans consulte pour douleur buccale. L'interrogatoire montre une douleur apparue depuis plusieurs mois, à présent gênante lors de la déglutition avec une irradiation dans l'oreille gauche. Vous suspectez un cancer de la cavité buccale.

Le patient est tabagique actif à plus de 20 paquets/année et consomme de l'alcool à chaque repas (apéritif et vin, bières en journée et en soirée). Il présente de nombreuses caries.

1^{ère} question :

Quelles sont les caractéristiques cliniques d'une lésion maligne de la muqueuse buccale ?

2^{ème} question :

Votre examen clinique conclut à une lésion suspecte de malignité classée T2 N1 Mx du bord gauche de la langue.

A quelles constatations cliniques correspond ce stade TNM ?

3^{ème} question :

Quel bilan demandez vous (classez les examens en « examens obligatoires » et « examens optionnels »)

Justifiez votre réponse (qu'attendez vous de ces examens)

4^{ème} question :

Après la fin du traitement, vous surveillez régulièrement votre patient. Quels événements recherchez vous lors de chaque visite ?

5^{ème} question :

Votre protocole de traitement de ce patient a été *a priori* couronné de succès. Lors d'une visite de contrôle 5 ans plus tard, le patient présente une ulcération de la gencive inférieure droite, exposant un os fracturé. Le patient est très algique. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques et votre démarche diagnostique ?

6^{ème} question :

Les arguments cliniques et para-cliniques sont en faveur d'une complication iatrogène du traitement du précédent cancer. Quelles sont vos propositions thérapeutiques ?

EXAMEN SESSION 1 - MAI 2009

DCEM 3

MODULE NEPHROLOGIE-UROLOGIE

Professeur A. RUFFION

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE D'UROLOGIE

CAS N°1

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Monsieur Jean C, 61 ans, vous est adressé par son médecin traitant pour présence de sang dans les urines. Il vous signale qu'à une seule reprise il a noté une couleur rouge dans ses urines, mais cette coloration a rapidement disparu. Il n'a absolument aucun symptôme.

Dans ses antécédents, on retient essentiellement un syndrome dépressif chronique, une HTA et une urétrite gonococcique. Il a subi une seule intervention chirurgicale 1 an auparavant (hémorroïdectomie).

1.) Proposez-vous un bilan au patient et si oui lequel ?

Trois ans plus tard, le patient revient consulter de lui-même. A l'interrogatoire, il dit uriner souvent la journée et surtout la nuit (4 levers nocturnes). Il a l'impression que son jet n'est pas aussi fort qu'auparavant, et surtout qu'il a du mal à vider sa vessie. Les symptômes se sont installés progressivement, sur plusieurs années. Les épisodes de saignement ne se sont pas répétés. Il n'a jamais fait d'infection urinaire.

L'examen clinique est sans particularité. Au TR la prostate a un volume estimé à 40ml. Elle est ferme, indolore et régulière.

Son traitement actuel est le suivant : ANAFRANIL(clomipramine) 25mg 2 cp le matin, XANAX (alprazolam) 0.25mg : 1/2, 1/2; 1, LASILIX (furosémide) 40mg 1 cp le soir.

2-) Faites l'analyse sémiologique du dossier. Justifiez vos hypothèses diagnostiques.

3-) Quels examens complémentaires allez-vous proposer au patient ?

4-) Citez, en décrivant brièvement leur mode d'action, les divers traitements médicamenteux que vous pourrez prescrire si vous diagnostiquez une hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique.

A la consultation de contrôle, 3 mois plus tard, Mr C... va beaucoup mieux. En revanche, il a parlé de ses problèmes de prostate avec son frère qui lui a rappelé que leur père était mort d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade d'emblée métastatique à l'âge de 90 ans. Il aimerait donc savoir si il devrait faire des examens à la recherche d'un cancer de la prostate.

5-) Citez les facteurs favorisants reconnus du cancer de la prostate. Quels sont les examens qui s'imposent pour le diagnostic individuel précoce du cancer de la prostate ?

Vous avez décidé de faire des biopsies de prostate au patient. Il revient 48H après en raison d'un malaise général, avec hyperthermie à 39°5, malaise général, pollakiurie et brûlures mictionnelles. Il a l'impression que ces urines sont troubles.

6-) Quel est le diagnostic le plus probable ? Pourquoi ? Décrivez schématiquement la conduite à tenir.

EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2009

DCEM 3

MODULE HANDICAP-VIEILLISSEMENT

Professeur RODE

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE DE READAPTATION

CAS N°1

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Madame T., âgée de 86 ans, mariée, habite un appartement dans un immeuble au 2^e étage avec ascenseur.

Elle est traitée depuis 5 ans pour une ostéoporose à l'origine de tassement vertébraux avec cyphose dorsale. Elle est autonome et se déplace avec une canne simple.

En descendant un trottoir, la patiente fait une chute, sans perte de connaissance ni malaise associé, à l'origine d'une impotence immédiate du membre inférieur droit, révélatrice d'une fracture du col fémoral.

Question n° 1 : Décrivez la radiographie réalisée dans le service d'urgence ?

Cette patiente a été opérée avec mise en place d'une prothèse totale de hanche. Dans les suites, la patiente présente un épisode confusionnel, associé à une perte d'autonomie rapide, justifiant son transfert dans un service de soins de suites médicalisées, gériatrie.

Question n°2 : Quelles mesures préventives prenez-vous pour prévenir les complications de décubitus auxquelles est exposée cette patiente ?

Après six jours d'évolution, l'épisode confusionnel a régressé. Il est envisagé une rééducation.

Question n° 3 : Quels sont les objectifs poursuivis ?

Quelles sont les méthodes de rééducation et de réadaptation que vous prescrivez ?

Après 15 jours d'évolution, la patiente marche avec un cadre et souhaite rentrer à domicile. Pour réaliser ce projet la présence d'aides est nécessaire.

Question n° 4 : Quels conseils donnez-vous à la patiente et à son mari ?

Question n°5 : Quels sont les objectifs de la rééducation kinésithérapique à ce stade ? Détaillez votre prescription.



EXAMEN SESSION 2 - AOUT 2009

DCEM 3

MODULE HANDICAP-VIEILLISSEMENT

Docteur VUILLEROT

DUREE 1 H

NOTE SUR 30

EPREUVE DE READAPTATION

CAS N°2

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Théo 4 ans 1/2 est adressé en consultation de neuropédiatrie pour une marche en équin et des chutes. A l'interrogatoire de la maman on note une grossesse normale, mais un accouchement difficile avec plusieurs épisodes de bradycardie foétale ayant nécessité la réalisation d'une césarienne ; Pas de problèmes en période néo-natale, la marche a été acquise à l'âge de 18 mois. Il est scolarisé en moyenne section de maternelle.

Question n°1 : Quels diagnostics devaient vous envisager ? Pour chacun, quels renseignements ou signes cliniques importants sont à rechercher ?

A l'examen il existe des ROT faibles, pas d'amyotrophie, pas de trouble de la sensibilité objectifs, des fonctions supérieures à priori normales. Il existe une hypertrophie des mollets. Vous retenez le diagnostic de myopathie de Duchenne

Question n°2 : Les parents vous posent la question du risque de transmission en cas de nouvelle grossesse, que pouvez-vous leur dire ?

Question n°3 : Les parents vous interrogent sur l'évolution de la maladie et les différentes complications auxquelles se préparer que leur expliquez-vous ?

Question n°4 : Quelles sont les premières démarches sociales à envisager ?

Question n°5 : Détaillez l'ordonnance de kinésithérapie adaptée à ce patient.

Question n°6 : Que faire vis-à-vis de l'école ?