

**DOSSIER CLINIQUE N° 1**

**Enoncé**

Une patiente de 30 ans, étudiante en anglais vous consulte aux services d'urgence, où vous venez de prendre vos fonctions d'interne, le 1<sup>er</sup> Novembre 2014, pour une douleur basithoracique gauche augmentée à l'inspiration évoluant depuis une semaine associée à une dyspnée d'effort, puis permanente depuis 2 jours.

Dans ces antécédents, on note une phlébite sous plâtre il y a 7 mois suite à une entorse de cheville. La patiente ne prend pas de toxique et n'a pas d'allergie. Elle prend une contraception par Mélodia®.

Elle revient d'un voyage en Australie, il y a 10 jours, où elle a séjourné pendant 12 mois.

Les constantes prises par l'infirmière dans le box des urgences sont les suivantes:

Pression artérielle : 131/76 mmHg, Fréquence cardiaque : 110/min, SaO<sub>2</sub> : 92%,  
Fréquence respiratoire : 28, Température : 37°9.

L'examen cardiovasculaire et pulmonaire ne montre pas d'anomalie.

Un électrocardiogramme est réalisé qui montre une tachycardie sinusale isolée.

Une radiographie pulmonaire est réalisée (iconographie 1).



**Question 1 :**

Interprétez la radiographie pulmonaire. Quel diagnostic évoquez-vous ?

**Question 2 :**

Quel examen réalisez-vous en première intention pour confirmer votre diagnostic ? Avec quelle(s) précaution(s) ?

**Question 3 :**

Votre diagnostic est confirmé.

Voici les résultats du bilan biologique :

Hémogramme : Hémoglobine = 134 g/L, plaquettes = 230 G/L, GB = 4,5 G/L, Pnn = 3,2 G/L. Créatininémie=87 $\mu$ mol/L. TP=75%, TCA=53s/TCA témoin=40s, fibrinogène=2,5 g/L.

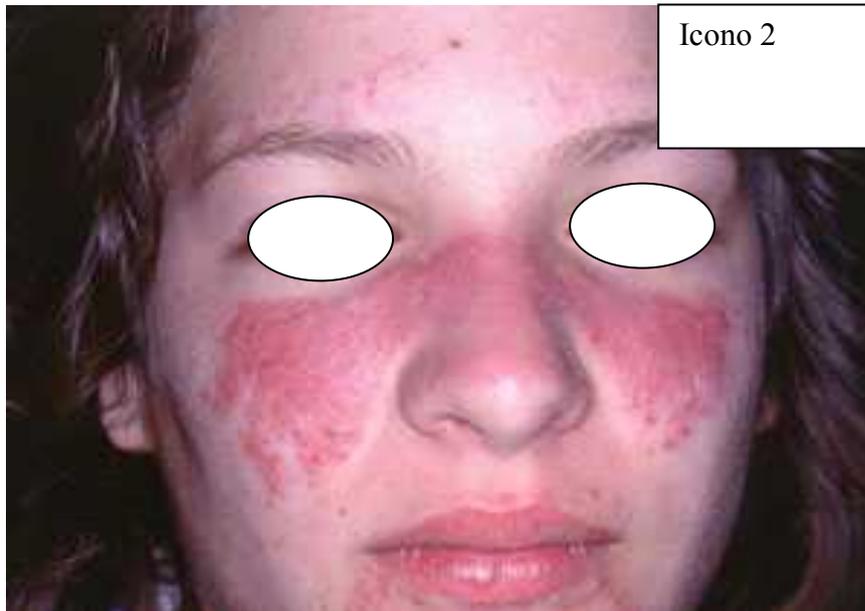
Vous décidez d'hospitaliser la patiente. Rédigez votre prescription pour les premières 24 heures chez cette patiente qui pèse 60 kgs (sans la surveillance).

**Question 4 :**

L'ensemble des éléments dont vous disposez vous amène à évoquer un diagnostic, pour expliquer l'épisode actuel. Quel est ce diagnostic ? Quel(s) examen(s) complémentaires(s) réalisez-vous pour le confirmer ?

**Question 5 :**

Votre diagnostic est confirmé. La patiente vous rapporte un épisode de péricardite survenue il y a 4 mois alors qu'elle était en vacances à Brisbane (au bord de la mer) en Mars 2014. Elle avait pris dans le même temps un gros coup de soleil qui avait duré 10 jours. Elle avait d'ailleurs pris une photo sur son portable (ci-joint).



Interprétez l'iconographie 2. Quelle maladie suspectez-vous ? Quels sont les 3 examens biologiques qui vous paraissent les plus pertinents pour confirmer ce diagnostic ?

**Question 6 :**

Le diagnostic évoqué à la question 5 est confirmé. Un traitement de fond est débuté. Quelles sont les mesures associées à ce traitement pharmacologique ? La patiente vous indique qu'un confrère lui a dit qu'elle pourrait arrêter son traitement anticoagulant dans six mois. Que lui répondez-vous ?

**Question 7 :**

Douze mois après, la patiente va bien et souhaite débuter une grossesse. Quelle est votre réponse ?

**Question 8 :**

Décrivez les principes de votre programme thérapeutique en cas de grossesse planifiée ou non.

**DOSSIER CLINIQUE N° 2**

Une femme de 28 ans, nulligeste, consulte aux urgences de votre hôpital. Sa contraception est assurée par une pilule oestroprogestative, dont elle a oublié le nom. Elle signale qu'elle oublie cette pilule plus de trois fois par mois et qu'elle utilise des spermicides en complément.

Elle se plaint d'une douleur de la fosse iliaque droite évoluant depuis plusieurs jours et dont l'intensité se majore ce soir, ce qui la pousse à consulter à 23h45.

La palpation abdominale retrouve une douleur en fosse iliaque droite sans défense. Le toucher vaginal met en évidence un empâtement du cul de sac vaginal droit.

**Question 1 :**

Quels sont les deux principaux diagnostics non gynécologiques à évoquer chez cette patiente? Quels éléments manquant à l'observation vous permettraient de les éliminer facilement ?

**Question 2 :**

Vous vous orientez finalement vers une cause gynécologique. Quels sont alors les deux diagnostics les plus probables ?

**Question 3 :**

En complétant votre examen clinique, vous retrouvez une fièvre à 38,5°C et des leucorrhées épaisses et abondantes. Le test urinaire de grossesse est négatif.

Le bilan biologique réalisé aux urgences retrouve : groupe O, Rhésus négatif, Hb = 12,8 = g/dL, leucocytes = 15 G/L, plaquettes = 325 G/L, CRP = 218 mg/dL.

L'échographie pelvienne réalisée par voie endovaginale met en évidence une vacuité utérine. La taille et l'aspect de l'utérus paraissent normaux. Les deux ovaires sont bien visualisés. Il existe un petit épanchement du cul de sac de Douglas. Le passage de la sonde au niveau du cul de sac vaginal droit réveille une vive douleur et permet de visualiser une masse latéro utérine droite de 35 mm de grand axe.

Vous décidez de traiter la patiente de façon chirurgicale. Citez trois critères de l'observation (critères cliniques ou paracliniques) qui vous font préférer le traitement chirurgical au traitement médical ?

**Question 4 :**

Au cours du traitement chirurgical vous réalisez une salpingotomie droite. Quelles sont les deux complications gynécologiques à moyen terme dont vous devez informer votre patiente ?

**Question 5 :**

Quelles mesures associées au traitement chirurgical préconisez-vous ?

**Question 6 :**

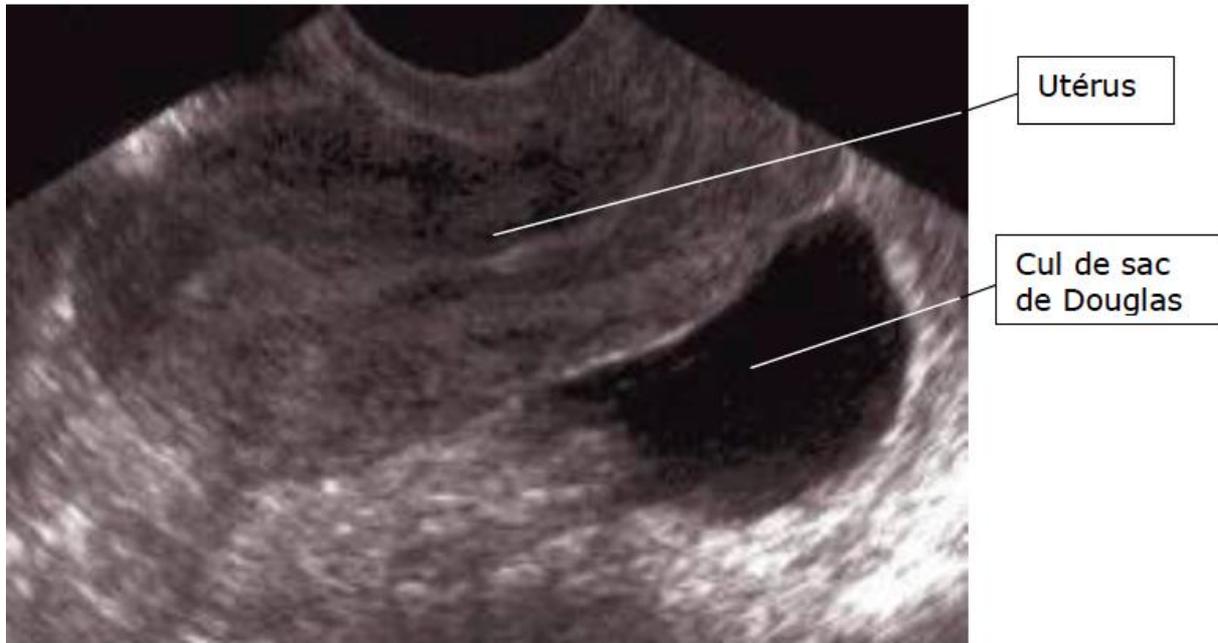
Votre externe a discuté avec la patiente en l'examinant avant la sortie. Il vous signale qu'elle ne souhaite absolument pas de grossesse actuellement et qu'elle l'a interrogé sur la fiabilité des spermicides.

Vous souhaitez prescrire une contraception dont l'indice de Pearl est supérieur à celui des spermicides. Quelles possibilités envisagez-vous ?

**Question 7 :**

Quatre mois plus tard, la patiente consulte pour la réapparition de douleurs pelviennes latéralisées à droite. Le test urinaire de grossesse que vous réalisez aux urgences est positif.

Voici un des clichés de votre échographie endovaginale.



Sur quels arguments évoquez-vous une grossesse extra-utérine ? Comment complétez-vous le bilan biologique ?

**Question 8 :**

A son arrivée les constantes de la patiente sont les suivantes : TA = 115/62, fréquence cardiaque = 90/min. La palpation abdominale est très douloureuse dans son ensemble.

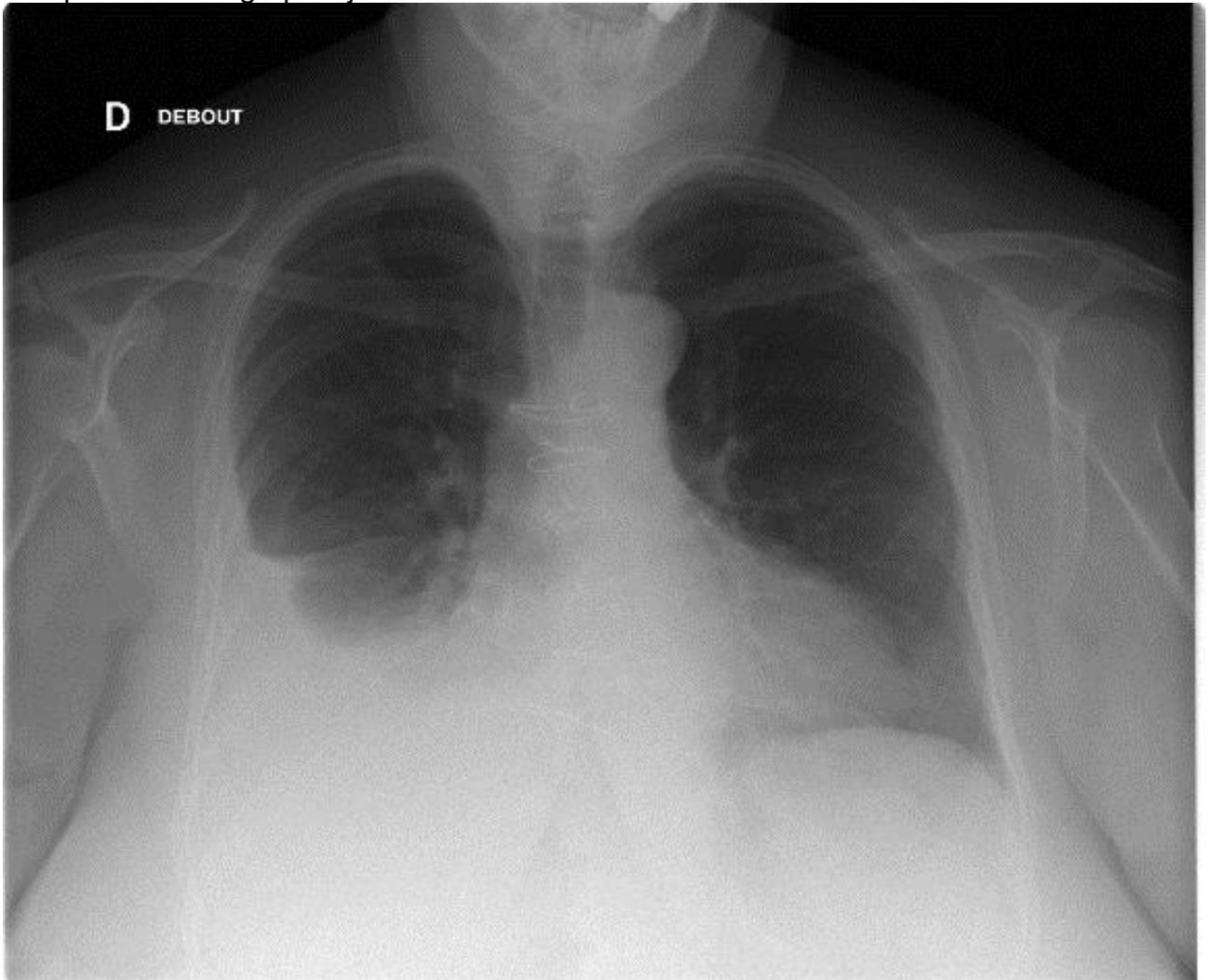
Quel(s) traitement(s) choisissez-vous pour votre patiente ? Justifiez.

**DOSSIER CLINIQUE N° 3**

Un homme de 63 ans, vous consulte pour une dyspnée s'aggravant progressivement depuis environ 2 mois. Il existe également une toux associée. Son antécédent principal est celui d'un diabète de type 2, traité par Metformine 500mg deux fois par jour et un pontage coronaire il y a 10 ans pour lequel il prend de l'atorvastatine 10mg et de l'aspirine 75 mg/j par jour. Il n'a jamais fumé. Il pèse 59 kg (il a perdu 2 Kg depuis 3 mois). Ses constantes sont : TA : 129/64 mm Hg ; pouls : 82 bpm, température : 37°5 C, saturation en air ambiant 99%.

**Question 1 :**

Interprétez l'iconographie jointe.



**Question 2 :**

Quel geste pratiquez-vous rapidement pour avancer dans le diagnostic ? Qu'en attendez-vous ?

**Question 3 :**

Quelques jours plus tard, lors d'une fibroscopie bronchique, vous découvrez une tumeur dans la bronche lobaire inférieure droite. L'analyse des biopsies de cette lésion conclut à un adénocarcinome bronchique primitif TTF1+ avec une mutation activatrice de l'EGFR (substitution L858R dans l'exon 21). Ces résultats viennent confirmer ceux obtenues à la question 2.

Quel sera votre bilan d'extension ?

**Question 4 :**

Quel traitement suggèrerez-vous à la réunion de concertation pluridisciplinaire Comment l'administrez-vous ? Quels en sont les deux effets secondaires les plus courants ?

**Question 5 :**

Cet homme, qui n'a jamais fumé de sa vie, ne comprend pas ce résultat. Quels autres facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire allez-vous rechercher ?

**Question 6 :**

Quel examen d'imagerie va vous permettre d'effectuer le suivi de l'efficacité du traitement ? Quelles précautions prenez-vous en général avant cet examen et en particulier dans ce cas ?

**Question 7 :**

Un peu plus de un an plus tard, le patient progresse sous le traitement prescrit à la question 5. En RCP, vous proposez alors un traitement par carboplatine et paclitaxel. Quels en sont les effets secondaires dont vous devez l'avertir ? Quel(s) traitement(s) préventif(s) de ceux-ci mettez-vous en place (en citant les classes médicamenteuses) ?

**Question 8 :**

Deux mois plus tard, vous le revoyez en consultation. Il se plaint d'une douleur dorsale très vive (EVA de repos à 6) malgré deux paracétamol + codéine trois fois par jours. Vous diagnostiquez une métastase osseuse en D5 (avec respect du mur postérieur). Quel traitement pharmacologique antalgique pouvez-vous prescrire pour soulager ce patient ? Rédigez l'ordonnance.

**Question 9 :**

Son fils, fumeur actif à 32 paquets-années, vous demande s'il existe un moyen permettant de dépister le cancer broncho-pulmonaire à un stade plus précoce, et permettant ainsi d'en diminuer la mortalité. Que lui répondez-vous ?

**DOSSIER CLINIQUE N° 4**

Une femme de 35 ans est amenée au service d'urgence, accompagnée par son mari, pour une « perte de connaissance ». Elle a en effet été découverte allongée au sol et ne répondant pas. Le mari signale qu'elle était dépressive depuis plusieurs mois et traitée par bromazépam et amitriptyline. A l'examen, vous observez un coma calme sans signes de localisation. Lors de la stimulation douloureuse vous notez : l'absence d'ouverture des yeux, des sons incompréhensibles et des mouvements d'extension des membres. Les pupilles sont dilatées et faiblement réactives. La pression artérielle est mesurée à 120/85 mmHg, la fréquence cardiaque à 95/min, la fréquence respiratoire à 10 cycles/min et la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) est à 90% sous 6L d'O<sub>2</sub>/min. La température tympanique est mesurée à 35,5°C. L'examen de l'abdomen montre une voussure sus-pubienne mate à la percussion. L'auscultation pulmonaire est asymétrique.

**Question 1 :**

Détaillez le score de Glasgow de la patiente.

**Question 2 :**

Quelles données de l'observation orientent vers une intoxication médicamenteuse volontaire ?

**Question 3 :**

Les premiers examens biochimiques montrent :

- Natrémie : 138 mmol/L
- Kaliémie : 3,9 mmol/L
- Chlorémie : 100 mmol/L
- Dosage de bromazépam : 0,4 mg/L (taux toxique > 0,25 mg/L)
- Dosage d'amitriptyline : 0,8 mg/L (taux toxique > 0,5 mg/L)

Quel est le principal élément de gravité à rechercher à l'électrocardiogramme ? Quel en est le mécanisme ?

**Question 4 :**

Citer trois hypothèses diagnostiques pour expliquer l'atteinte respiratoire.

**Question 5 :**

Après avoir réalisé un électrocardiogramme interprété comme normal, et alors que vous vous apprêtez à transférer la patiente en service de réanimation pour débiter votre traitement, elle présente des vomissements puis un arrêt respiratoire. L'électrocardioscope objective une bradycardie qui précède l'apparition d'un tracé plat.

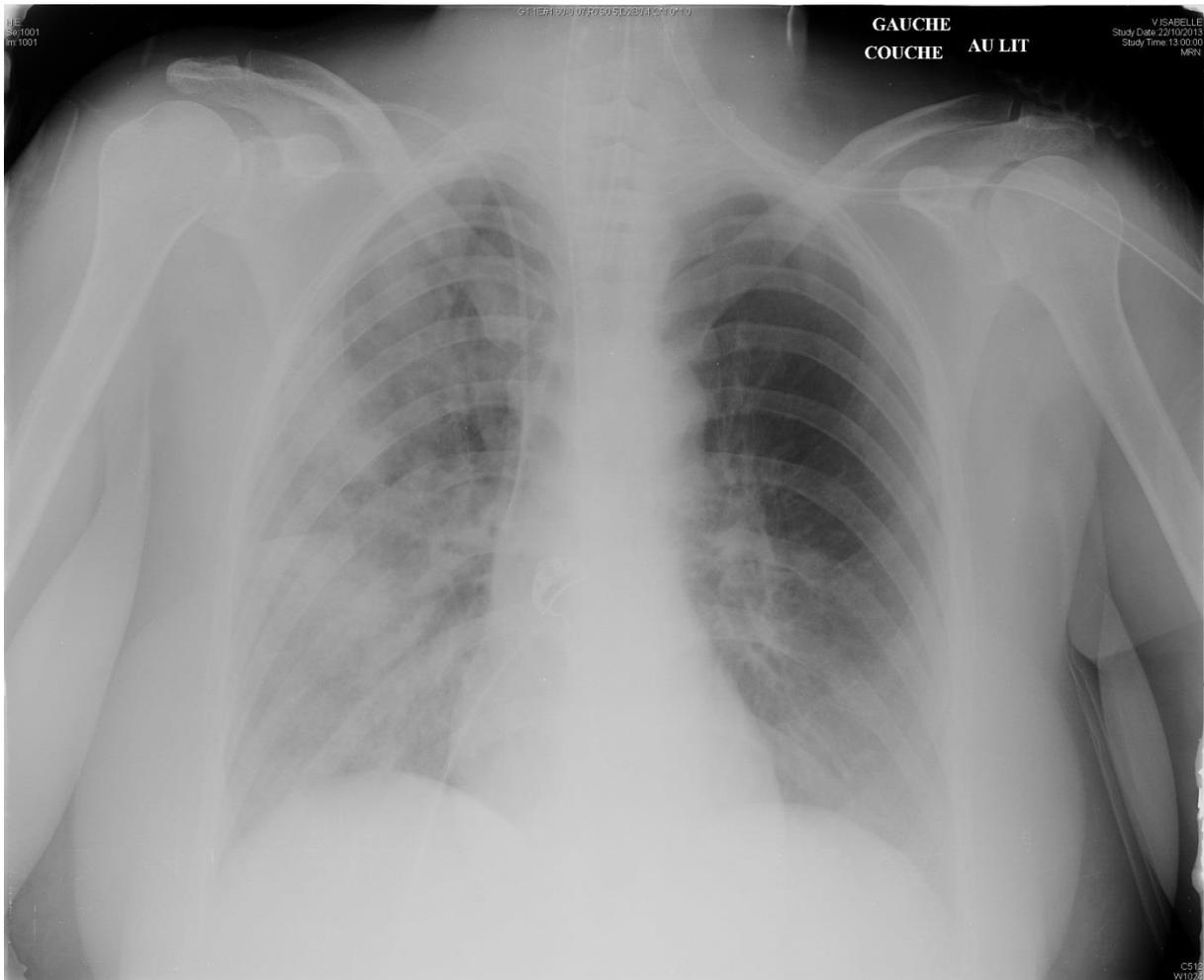
Quel est le diagnostic ? Quel est le mécanisme le plus probable ?

**Question 6 :**

Quelle doit être la conduite à tenir immédiate ?

**Question 7 :**

Votre traitement a été efficace et, 2 h après son admission, la patiente est finalement transférée en réanimation. Les gaz du sang artériels, réalisés en oxygène pur, montrent : pH = 7,20 (valeurs normales : 7,37-7,43) ; PaO<sub>2</sub> = 92 mmHg (valeurs normales : 90-100 mmHg) ; PaCO<sub>2</sub> = 44 mmHg (valeurs normales : 37-43 mmHg). L'échographie cardiaque, de même que l'électrocardiogramme, ne montrent pas d'anomalie. La radiographie thoracique est la suivante :



Caractérissez l'atteinte respiratoire. Justifiez. Quelle est l'étiologie la plus probable ?

**Question 8 :**

Un traitement à visée toxicologique est-il recommandé ? Si oui, le(s)quel(s) ?

<b>DOSSIER CLINIQUE N° 5</b>
------------------------------

Une femme de 50 ans consulte pour des pertes d'urines lors des efforts de toux, ou en riant. Elle fume une dizaine de cigarettes par jour depuis l'âge de 19 ans. Elle est mariée, a eu 2 enfants et a eu une ligature de trompes à la suite de son second enfant. Son premier accouchement a été laborieux et prolongé, et elle a dû avoir une césarienne pour le second. Elle pèse 80 kg pour 1m68 (IMC: 28,3). Elle est diabétique non insulino-requérante bien équilibrée par un régime alimentaire, présente une hypertension artérielle labile non traitée. Elle n'a pas d'autres antécédents médicaux ou chirurgicaux.

**Question 1 :**

Définissez en 1 phrase une incontinence urinaire.

**Question 2 :**

Quels sont les points à analyser lors de l'interrogatoire qui permettent d'évoquer une incontinence urinaire d'effort ?

**Question 3:**

Décrivez votre interrogatoire en dehors des points de la question 2.

**Question 4 :**

Décrivez votre examen clinique, en insistant sur les éléments d'orientation étiologique chez cette dame.

**Question 5 :**

Votre interrogatoire et votre examen clinique confirment qu'il s'agit d'une incontinence urinaire d'effort sans anomalie associée. Prescrivez-vous des examens complémentaires ? Qu'en attendez-vous ?

**Question 6 :**

Quels sont les grands principes de sa prise en charge en première intention ?

**Question 7:**

Votre traitement a été un échec, la symptomatologie est inchangée. Demandez-vous des examens complémentaires ? Si oui, lesquels, et qu'en attendez-vous ?

**Question 8:**

Quelle sera alors votre proposition thérapeutique si ces examens confirment une incontinence urinaire d'effort pure ?

<b>DOSSIER CLINIQUE N° 6</b>
------------------------------

Une patiente de 56 ans se présente à votre consultation car elle présente depuis une semaine une vision double. Depuis quarante-huit heures sont apparus des troubles de déglutition pour les liquides. Tout ceci intervient dans un contexte de « grande fatigue ». Votre examen clinique vous permet d'objectiver un ptosis droit d'ailleurs plus marqué en fin de consultation qu'au début, un défaut d'abduction de l'œil gauche et un déficit moteur proximal des quatre membres que vous cotez à 4/5. Les réflexes ostéo-tendineux sont tous présents. L'examen de la sensibilité est normal.

**Question 1 :**

Vous êtes surpris par ce ptosis droit. Quel élément clinique recherchez-vous de principe en faveur de l'atteinte d'un nerf crânien, et de quel nerf crânien, pour expliquer ce ptosis ?

**Question 2 :**

Sur quel argument clinique avez-vous envie de ne pas retenir une atteinte du système nerveux central chez cette patiente ?

**Question 3 :**

Quel élément d'anamnèse essentiel devez-vous préciser pour pouvoir avancer une hypothèse diagnostique ?

**Question 4 :**

La patiente vous confirme cet élément d'anamnèse. Quel diagnostic précis proposez-vous ?

**Question 5 :**

Quels sont les 2 examens qui « au lit du malade » pourraient vous conforter dans votre diagnostic ? Qu'en attendez-vous ?

**Question 6 :**

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) proposerez-vous ? Que recherchez-vous ?

**Question 7 :**

Votre diagnostic se confirme. Citez les éléments de la prise en charge thérapeutique dans le cadre de cette maladie.

<b>DOSSIER CLINIQUE N° 7</b>
------------------------------

Une mère amène sa fille Juliette, âgée de 26 mois, en consultation. En effet, elle présente depuis 24 heures une température à 38,5°C.

Juliette ne présente pas d'antécédents particuliers et ses vaccinations sont à jour. Sa courbe staturo-pondérale sur ces 2 premières années est dans les normes.

**Question 1 :**

Vous suspectez une orientation infectieuse. Quels sont les éléments pertinents à rechercher à l'examen physique (maximum 6 items) ?

**Question 2 :**

Votre examen clinique objective seulement une rhinorrhée apparue il y a 4 jours selon la mère, et un tympan droit légèrement inflammatoire, sans signes d'otalgie associés.

Son état général est bien conservé et la température de l'enfant à la consultation s'élève à 38,6°C. Le reste de l'examen est sans particularité.

Quel diagnostic évoquez-vous ? Quelle prise en charge thérapeutique proposez-vous ? Quelles recommandations faites-vous à la mère ?

**Question 3 :**

L'enfant est revu 5 jours plus tard pour altération de l'état général et persistance de la fièvre qui s'élève maintenant à 40°C. L'interrogatoire de la mère rapporte d'autre part des épisodes de tremblements concomitants de pics fébriles.

Votre examen clinique retrouve une TA à 100/60 mmHg, un pouls à 120/min avec une température à 40,1°C.

Juliette est bien colorée et le temps de recoloration cutanée est inférieur 3 secondes. A la vue de votre stéthoscope, elle entame des pleurs bien vigoureux. Juliette ne présente plus de rhinorrhée et ses tympans sont parfaitement normaux. Le reste de l'examen est sans particularité

Détaillez le bilan paraclinique à réaliser en urgence et en première intention (maximum 6 items) ?

**Question 4 :**

Le diagnostic d'infection urinaire est posé.

Quelle est votre prise en charge médicamenteuse à visée étiologique dans l'immédiat et à moyen terme (2 semaines)?

**Question 5 :**

L'évolution est favorable sous traitement. En feuilletant son carnet de santé, vous réalisez qu'elle n'a pas effectué son examen obligatoire du 24<sup>e</sup> mois

Que doit évaluer le certificat du 24<sup>e</sup> mois (maximum 4 réponses) ?

**Question 6 :**

Deux ans plus tard, vous revoyez Juliette et sa maman en consultation. Vous diagnostiquez alors une nouvelle pyélonéphrite. Sa mère vous explique qu'il s'agit du troisième épisode en 6 mois.

Quels sont les risques (en dehors des complications aiguës liées au sepsis) des pyélonéphrites à répétition chez l'enfant ?

<b>DOSSIER CLINIQUE N° 8</b>
------------------------------

Mme M. 60 ans, employée de bureau vous est adressée en consultation pour altération d'état général. Elle a comme seul antécédent une coronaropathie ayant nécessité la pose de 2 stents il y a 4 ans.

Elle présente une asthénie depuis environ 3 mois, raison pour lesquelles elle a consulté son médecin traitant. Un bilan biologique récent comprenant une NFS et un ionogramme plasmatique montre les résultats suivants : Hémoglobine 101g/L, VGM 77fl (N 82-100), CCMH 29 (N 30-38), Réticulocytes 60 G/L, Thrombocytes 360G/L, Leucocytes 5.6G/L dont Polynucléaires neutrophiles 2.8G/L, lymphocytes 2G/L, monocytes 0.8G/L. CRP 2.3mg/L, Sodium 139 mmol/L, potassium 3.9mmol/l, créatinine 67 µmol/L, TSH 1.6mU/l (N 0.4-4 mU/L).

Son traitement habituel est limité à un sachet d'acide acétylsalicylique 75 mg par jour.

**Question 1 :**

Quel diagnostic hématologique précis évoquez-vous en premier lieu?

**Question 2 :**

Quel est l'examen biologique à réaliser en première intention et quel en est le résultat attendu ?

**Question 3 :**

Quelle orientation étiologique privilégiez-vous ?

**Question 4 :**

Le bilan réalisé retrouve une lésion ulcérée de la grande courbure gastrique de 18mm de grand axe avec un aspect de gastrite macroscopique. La recherche d'*Helicobacter pylori* est positive sur les biopsies multiples réalisées.

Décrivez les principes thérapeutiques (molécules, voie administration, dose, durée) et la surveillance.

**Question 5 :**

Alors que votre patiente est en cours de traitement, vous recevez le résultat complémentaire anatomopathologique qui retrouve au sein des biopsies de la lésion ulcérée, la localisation d'un lymphome B du MALT. Il existe par ailleurs des signes de métaplasie cellulaire de bas grade au niveau des lésions de gastrite.

Quel bilan organisez-vous devant ce résultat ? Justifiez.

**Question 6 :**

La patiente vous demande quel est le mode évolutif de cette hémopathie et s'il sera nécessaire de poursuivre une surveillance dans son cas. Que lui répondez-vous ?

**Question 7 :**

Expliquez les grandes lignes physiopathologiques de la lymphomagénèse dans ce contexte clinique.

**Question 8 :**

Vous perdez de vue la patiente. Elle consulte quelques années plus tard en urgence en raison d'une altération rapide de l'état général associée à des douleurs abdominales diffuses et permanentes. Elle a perdu 6 kilogrammes en 2 mois.

Quelles sont les 2 hypothèses diagnostiques que vous évoquez en premier lieu ? Justifiez.

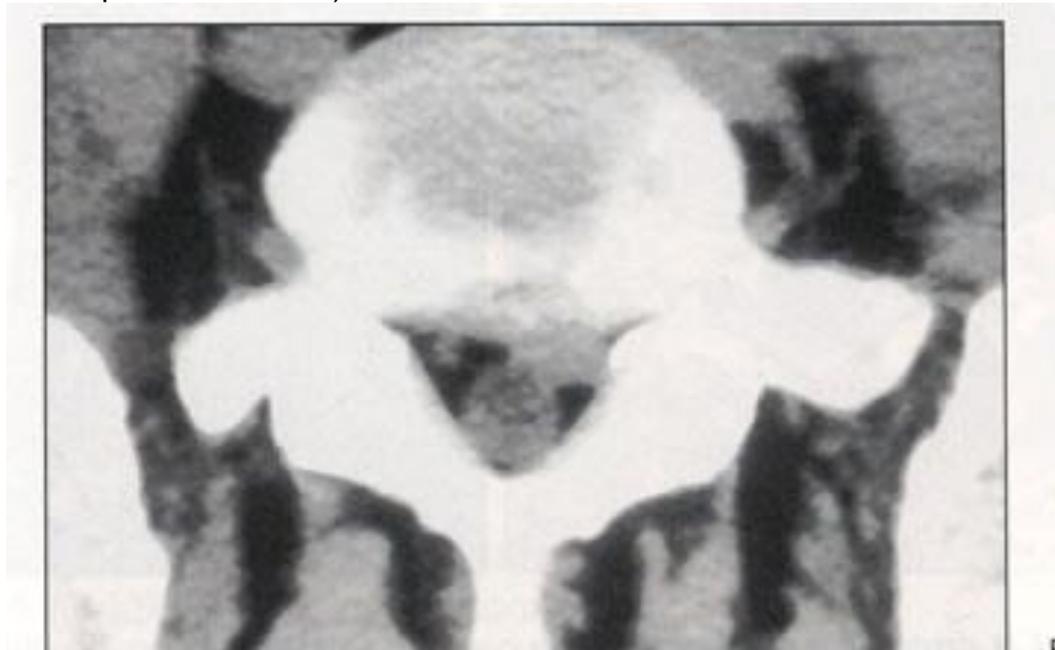
**DOSSIER CLINIQUE N° 9**

Mr F, 45 ans vient vous voir en consultation car il a ressenti il y a 7 jours en soulevant une caisse de livres une violente douleur lombaire basse avec des décharges électriques dans la jambe gauche qui passe dans la fesse, à la face postérieure de cuisse et de jambe pour aller jusqu'au 5<sup>ème</sup> orteil.

Il n'a pas d'antécédent particulier et vous dit que cette douleur reproduite lorsqu'il tousse est la même que celle d'il y a quelques années après un faux mouvement qui avait été bien soulagée par anti-inflammatoires.

A l'examen, vous notez un Schober à 2 cm sans déficit moteur. Le réflexe achilléen gauche est diminué par rapport à gauche. La manœuvre de Lasègue reproduit la douleur dans la jambe autour de 40°. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Il arrive avec un scanner qui date de la veille qu'il a pu avoir en raison d'un désistement de dernière minute (ci-joint la planche de scanner du rachis lombaire en L5S1 qu'il vous amène).



**Question 1 :**

Quel est précisément votre diagnostic ?

**Question 2 :**

Vous débutez un traitement antalgique par tramadol associé à du diclofénac. Au bout de 5 jours, le patient est soulagé du point de vue antalgique mais il consulte aux urgences car il a depuis 3 jours des douleurs épigastriques à type de brûlures et constaté des troubles digestifs avec une modification de la coloration de ses selles qui ont nettement noirci. Il a de plus présenté un malaise ce matin en se levant. La Pression artérielle est à 100/50 mmHg, la fréquence cardiaque à 110/min. L'examen révèle une sensibilité de l'épigastre. Sur le bilan biologique réalisé aux urgences, l'hémoglobine est à 7,8 g/dl.

Quel diagnostic suspectez-vous ? Sur quels arguments ? Quel examen paraclinique programmez-vous pour confirmer ce diagnostic ? Quelle est votre prise en charge thérapeutique ?

**Question 3 :**

Votre traitement s'avère efficace. Le patient garde des lombalgies séquellaires et vous envisagez de lui prescrire des séances de kinésithérapie. Rédigez l'ordonnance de kinésithérapie.

**Question 4 :**

Vous le recevez trois ans plus tard car il ne peut plus marcher depuis 24 heures en rapport avec un gonflement du genou. A l'interrogatoire, il vous fait part d'un banquet bien arrosé la veille du jour où les symptômes ont commencé. Il a eu quelques frissons.

A l'examen, le genou est augmenté de volume, chaud, inflammatoire. Sa température est à 38,4°C. Il n'y a pas de point d'appel infectieux. L'examen des autres articulations est normal. Il a réalisé un bilan biologique le matin même : globules blancs : 11,7 G/l ; hémoglobine à 12,1 g/dl ; créatininémie à 107 µmol/l ; uricémie à 445 µmol/l ; ASAT à 23 UI/l ; ALAT à 17 UI/l ; CPK à 50 UI/l ; CRP à 147 mg/l.

Vous suspectez une arthrite septique. Quels examens complémentaires réalisez-vous en premier lieu ?

**Question 5 :**

Cette hypothèse est infirmée. Il existe par contre dans le liquide articulaire des cristaux sous forme de bâtonnets fins à extrémité pointue biréfringents en lumière polarisée.

Quel votre diagnostic final ? Quelle est votre prise en charge immédiate ?

**Question 6 :**

Quelle est votre prise en charge à distance sachant qu'il a déjà fait plusieurs épisodes identiques notamment deux épisodes de gros orteil inflammatoire hyperalgique résolutifs après quelques jours de corticoïdes en auto-médication ?

**Question 7 :**

Vous le recevez en urgences quelques années plus tard. Il prend correctement son traitement et n'a pas fait de nouvelle crise articulaire depuis ce qui l'amène à consulter ce jour.

Il a des douleurs qui ont commencé au genou gauche pour descendre dans le mollet. Ces douleurs sont très intenses, à tel point qu'il est resté alité depuis 3 jours.

A l'interrogatoire, il vous fait part de gonalgies depuis 3 ans à la marche très supportables, bien calmées par paracétamol, localisées en sous-rotulien lors des marches longues mais également parfois à la face postérieure du genou dans le creux poplité à type de lourdeur.

L'examen du jour ne constate pas de gonflement majeur du genou gauche dont la mobilisation déclenche les douleurs. Par contre le mollet gauche est augmenté de volume par rapport à droite, chaud, douloureux. Il est apyrétique. L'examen du membre inférieur, notamment des orteils ne constate pas de plaies cutanées.

Quels sont les 2 diagnostics que vous suspectez en priorité ?

**Question 8 :**

Un des diagnostics est éliminé. Une radiographie du genou gauche est réalisée dont voici le cliché.



Interprétez l'imagerie. Quel diagnostic précis évoquez-vous alors pour rendre compte de cette douleur du genou et du mollet gauche ?

## **Alogliptine après syndrome coronaire aigu chez les patients avec un diabète de type 2**

### **Introduction**

Le diabète de type 2 (DT2) entraîne des complications micro et macrovasculaires. Le risque de pathologies cardiovasculaire est de 2 à 4 fois supérieur chez les patients avec diabète de type 2 par rapport à ceux sans diabète. Le contrôle glycémique peut améliorer les complications microvasculaires, mais aucune étude n'a montré l'effet bénéfique du contrôle glycémique sur la réduction des événements macrovasculaires. Les préoccupations concernant les effets indésirables cardiovasculaires des nouveaux agents antidiabétiques, ont conduit la Food and Drug Administration aux Etats-Unis à proposer des recommandations en décembre 2008 concernant l'évaluation spécifique requise pour la sécurité cardiovasculaire des nouveaux traitements antidiabétiques, avant et après leur mise sur le marché. Les agences réglementaires d'autres pays ont aussi adopté des procédures similaires.

L'alogliptine est un inhibiteur sélectif de dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) approuvé pour le traitement du diabète de type 2. En empêchant la dégradation rapide du glucagon peptide de type 1 (GLP-1) en inhibant DPP4, l'alogliptine augmente la sécrétion pancréatique d'insuline et supprime la sécrétion pancréatique de glucagon, réduisant ainsi le niveau de la glycémie. Pendant le programme de développement clinique, aucun surcroît de risque cardiovasculaire n'a été noté parmi les 4168 patients avec DT2 ayant reçu l'alogliptine par rapport aux 691 patients ayant reçu le placebo, et aux 1169 patients ayant reçu un comparateur actif. Etant donné le faible niveau de risque cardiovasculaire de ces patients et le faible nombre d'événements cliniques, la sécurité cardiovasculaire de l'alogliptine chez les patients à haut niveau de risque n'a pas pu être évaluée. Nous avons conduit l'essai « Examen des critères cardiovasculaires avec alogliptine versus soins de routine (EXAMINE) » afin de déterminer si l'alogliptine est non-inférieure au placebo pour la survenue des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients DT2 avec un haut risque cardiovasculaire - ceux avec un syndrome coronarien aigu récent.

### **Méthodes**

EXAMINE était un essai clinique randomisé en double insu et multicentrique. Le design de l'étude a déjà été publié. Le contenu de ce manuscrit est concordant avec le protocole, disponible en texte intégral sur le site de NEJM.org. Le comité de pilotage de l'étude comprenant des membres académiques et 3 membres non-votants du promoteur (Takeda Development Center America) a conçu et supervisé la réalisation de l'étude. Un comité de surveillance a monitoré l'étude et avait accès aux données en ouvert. L'analyse a été réalisée par un organisme prestataire Pharmaceutical Product Development, en lien avec les investigateurs des centres académiques et le promoteur qui avaient tous accès aux données finales de l'étude. Le président du comité de pilotage (premier auteur) et les autres membres du comité, tous académiques, ont écrit l'article et ont veillé à la précision et complétude des résultats. Medlogik communication a aidé à la présentation des figures

et a été financé par le promoteur. Les organismes réglementaires et le comité d'éthique ont approuvé le design de l'étude et tous les participants ont donné leur consentement écrit.

### **Patients de l'étude**

Etaient éligibles les patients avec un DT2, ayant reçu des traitements autre que le DPP4 et les analogues de GLP-1, chez qui un syndrome coronarien a été diagnostiqué entre 15 et 90 jours avant la randomisation. Les autres critères de diabète de type 2 comprenaient un taux de HbA1C entre 6,5 et 11% ou si le patient était traité par l'insuline un taux d'HbA1C entre 7 et 11%.

Le syndrome coronarien aigu comprenait l'infarctus de myocarde ou angor instable ayant entraîné une hospitalisation comme défini précédemment. Les critères d'exclusion majeurs étaient le diagnostic de DT1, les pathologies cardiaques instables (insuffisance cardiaque selon la classification New York Heart Association de stade IV, angor réfractaire, arythmie non contrôlée, pathologie valvulaire critique, hypertension sévère non contrôlée) et une dialyse dans les 14 jours précédant le screening.

### **Les médicaments à l'étude et les procédures**

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'alogliptine ou le placebo, en double insu, en plus de leur traitement habituel du diabète. Pendant la durée de l'étude les patients devaient être traités pour leur diabète et leurs facteurs de risque cardiovasculaire selon les recommandations locales. Parce que l'alogliptine est éliminé par le rein, les doses d'alogliptine et du placebo ont été ajustées selon la fonction rénale au moment de et après la randomisation. Les doses étaient les suivantes : 25 mg chez les patients avec une clairance fonctionnelle rénale (CFR) estimée d'après la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) de 60 ml /min/ 1,73 m<sup>2</sup> ou plus, 12,5mg chez ceux avec une clairance (CFR) entre 30 et < 60 ; et 6,25 mg pour ceux avec une CFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les visites des patients ont été organisées au moment du screening et effectuées pour la randomisation, à 1, 3, 6, 9, 12 mois la première année, et tous les 4 mois les années suivantes. Lorsque les patients refusaient de revenir pour les visites, les informations étaient obtenues par des contacts téléphoniques sans que cette approche soit préférée, ni conseillée aux centres participants.

### **Critères de jugement**

Le critère primaire était un critère composite comprenant le décès cardiovasculaire, l'IDM non fatal ou l'Accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal. Le critère secondaire de sécurité principal était le critère primaire plus la revascularisation en urgence à la suite d'un angor instable dans les 24 h durant l'hospitalisation. Les critères exploratoires étaient le décès de cause cardiovasculaire et le décès toute cause. La cohérence de l'effet du traitement a été explorée sur de nombreux sous-groupes sans ajustement pour les comparaisons multiples. Les autres critères de sécurité comprenaient, l'angio-oedème, l'hypoglycémie, la pancréatite, le cancer, et les résultats des tests biologiques des laboratoires. Un comité d'adjudication indépendant a adjudiqué tous les événements susceptibles d'être en lien avec le critère principal, les événements cardiovasculaires et les décès, de manière centralisée.

### **Analyse statistique**

Le modèle de risque proportionnel de Cox a été utilisé afin d'analyser le délai jusqu'au premier événement en lien avec le critère principal ou secondaire parmi les patients randomisés, stratifiés sur la région géographique et sur la fonction rénale à l'inclusion. Une analyse séquentielle a été prévue après 80, 100, 125, 150 événements (critère principal) adjudiqués en utilisant une fonction de consommation du risque alpha final de 2,5% pour exclure un risque relatif > 1,8, Si les quatre premières analyses n'arrivaient pas à exclure un risque relatif > 1,8 l'essai serait arrêté pour futilité, si une des analyses n'arrivaient pas à exclure un risque relatif > 1,8 l'essai aurait continué et la même analyse serait réalisée à 550 et 650 événements adjudiqués sur le critère principal afin d'exclure un risque relatif > 1,3 en maintenant un risque alpha global de 2,5% (1% après 550 et 1,5% après 650).

La supériorité de l'alogliptine sur le placebo aurait été testée en utilisant la même fonction de consommation du risque alpha si un risque relatif > 1,3 avait été exclu. Si la non-infériorité était démontrée mais la puissance conditionnelle pour montrer une supériorité après 650 événements, sur la base de ce qui a été observé après 550 événements était < 20% l'étude serait arrêtée. Nous avons calculé qu'avec un échantillon de 5400 patients l'étude aurait une puissance de 91% pour montrer la non-infériorité au placebo avec une marge de non-infériorité de 1,8 (initialement choisie) et de 1,3 sous l'hypothèse d'un vrai risque relatif de 1 et un seuil statistique de significativité de 2,5%. Pour chaque analyse séquentielle, le plan d'analyse statistique spécifiait que la marge supérieure en unilatérale de l'intervalle de confiance répété pour le risque relatif (alogliptine versus placebo) serait calculée par un statisticien indépendant et revue par un comité de surveillance indépendant. La première analyse après 83 événements sur le critère principal a montré un risque relatif = 1,51, Cette information a été communiquée au comité de surveillance par le statisticien indépendant et après révision par le comité transmis aux autorités réglementaires. Afin d'assurer l'intégrité de l'étude et la validité des analyses statistiques, les personnes impliquées dans cette analyse n'ont pas été impliquées dans la supervision des données suivantes et n'ont pas été impliquées dans la conduite de l'étude et n'ont pas communiqué avec celles impliquées dans l'étude.

L'étude a ainsi été continuée jusqu'à l'analyse séquentielle suivante après 55 événements correspondant au critère principal, afin d'exclure un risque relatif > 1,3, Cette analyse a montré un risque relatif à 0,96 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 1,17 montrant une non-infériorité mais pas une supériorité potentielle à 650 événements avec une puissance conditionnelle < 20%. En conséquence le comité de surveillance a conseillé au comité de pilotage d'arrêter l'étude. Le 9 Mars 2013 le comité de pilotage a accepté les recommandations du comité de surveillance et le promoteur Takeda a commencé la clôture des centres. La date finale pour l'évaluation du statut vital des participants était le 18 Juin 2013,

Tableau 1, Les caractéristiques des participants à l'inclusion en fonction des groupes de traitement\*

Caractéristiques	Placebo (N = 2679)	Alogliptine (N = 2701)
Age médian – années	61,0	61,0
Age ≥ 65 – nombre (%)	934 (34,9)	973 (36,0)
Sexe masculin – nombre (%)	1823 (68,0)	1828 (67,7)
Durée du diabète – années		
Médiane	7,3	7,1
Min-Max	2,8-13,7	2,6-13,8
Hémoglobine glyquée- %	8,0± 1,1	8,0± 1,1
Poids – Kg		
Médiane	80,0	80,2
Min-Max	35,5-196,3	36,0-185,0
Masse corporelle †		
Médiane	28,7	28,7
Min-Max	15,6-68,3	15,7-55,9
Ethnie – nombre (%) ‡		
Blanc	1943 (72,5)	1966 (72,8)
Noir	115 (4,3)	101 (3,7)
Asiatique	542 (20,2)	547 (20,3)
Indien d'Amérique	54 (2,0)	56 (2,1)
Autre	25 (0,9)	31 (1,1)
Région du monde – nombre (%)		
USA et CANADA	426 (15,9)	427 (15,8)
Europe occidentale, Australie, Nouvelle Zélande, Moyen-Orient	303 (11,3)	313 (11,6)
Amérique centrale et du sud, Mexique	693 (25,9)	700 (25,9)
Europe de l'EST	753 (28,1)	755 (28,0)
Iles de l'Asie-Pacifique	504 (18,8)	506 (18,7)
Facteurs de risque cardiovasculaires et antécédent –nombre (%)		
Actuellement fumeurs	383 (14,3)	351 (13,0)
Hypertension artérielle	2240 (83,6)	2229 (82,5)
Infarctus du myocarde	2345 (87,5)	2389 (88,4)
Angioplastie	1683 (62,8)	1689 (62,5)
Pontage	341 (12,7)	347 (12,8)
Insuffisance cardiaque	744 (27,8)	757 (28,0)
Accident vasculaire cérébral	193 (7,2)	195 (7,2)
Artériopathie périphérique	252 (9,4)	262 (9,7)
Filtration glomérulaire estimée ¥		
Médiane- ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	71,2	71,1
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1886 (70,4)	1929 (71,4)
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	793 (29,6)	772 (28,6)
Syndrome coronarien aigu £		
Infarctus du myocarde	2068 (77,2)	2084 (77,2)
Angor instable nécessitant une hospitalisation	605 (22,6)	609 (22,5)
Données manquantes	6 (0,2)	8 (0,3)
Temps entre syndrome coronarien et randomisation- jours		
Médiane	46	44
Rang interquartile	31-64	30-65

\* plus-moins sont des moyennes ± déviation standard. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour les caractéristiques à l'inclusion. †L'indice de la masse corporelle est le poids en Kg divisé par le carré de la taille en mètres. ‡ L'ethnie a été rapportée par les patients. £ Les valeurs incluent l'événement index syndrome coronarien aigu. ¥ La filtration glomérulaire estimée a été calculée en utilisant la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

## Résultats

Nous avons recruté 5380 patients dans 898 centres et 49 pays du mois d'octobre 2009 jusqu'en Mars 2013, Au moment de la visite du dernier patient (18 Juin 2013) l'information sur le statut vital était disponible pour tous les patients sauf 25 (9 dans le groupe alogliptine (0,3%) et 16 dans le groupe placebo (0,6%). Les deux groupes étaient équilibrés au début de l'étude sur les caractéristiques listées dans le tableau 1 et les traitements concomitants. Dans le groupe alogliptine 71,4% des patients ont reçu 25 mg/j de traitement et 25,7% 12,5 mg/j et 2,9% 6,25 mg/j.

Le taux d'arrêt du traitement à l'étude était identique entre les deux groupes (20,9% alogliptine versus 22,6 % placebo). La durée médiane d'exposition à l'alogliptine était de 533 jours (les marges interquartiles 280 à 751).

La variation des taux de l'HbA1C est illustrée dans la figure 1. A la fin de l'étude le changement moyen était de -0,33% dans le groupe alogliptine et de 0,03% dans le groupe placebo et la différence des moyennes en moindres carré entre les deux groupes était de -0,36% (IC 95%, -0,43 ; -0,28,  $P < 0,001$ ). La variation de poids était de 1,09 kg avec alogliptine et 1,04 kg sous placebo, et la différence de moyennes en moindres carrés était de 0,06Kg (IC 95%, -0,25 ; 0,36,  $P = 0,71$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

Critères de jugement principaux et secondaires.

Soixante et onze patients supplémentaires ont présenté le critère de jugement principal après les 550 événements enregistrés lors de l'analyse intermédiaire et avant que la base de données soit gelée. Pour cette analyse complète le critère de jugement principal était survenu à un taux similaire dans le groupe alogliptine et placebo (11,3 versus 11,8%, après une exposition médiane de 18 mois, risque relatif = 0,9, borne supérieure de l'IC 1,16 ;  $P < 0,001$  pour la non-infériorité,  $p = 0,32$  pour la supériorité, tableau 3 et figure 2A).

L'analyse du critère secondaire principal portant sur le décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, ou revascularisation urgente pour un angor instable n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes alogliptine et placebo (12,7% et 13,4% respectivement, RR = 0,95 ; borne supérieure de l'IC à 95% unilatéral répété, 1,14) (tableau 3). Le risque relatif de décès toute cause et de cause cardiovasculaire (incluant les décès du critère de jugement principal et les décès survenus après un critère de jugement principal non fatal) étaient concordants avec le risque relatif du critère principal composite (tableau 3 et figure 2B et 2C).

L'analyse en sous-groupe du critère principal a montré une hétérogénéité en fonction de certaines caractéristiques de base. Les sous-groupes avec une hétérogénéité significative comprenaient les anciens fumeurs, les patients avec diabète remontant à au moins 10 ans, les patients recevant de l'insuline à l'inclusion, les patients ne recevant pas de biguanides à l'inclusion, les patients avec insuffisance rénale modérée et sévère à l'inclusion, et les patients résidants aux USA, Europe occidentale, Australie, nouvelle Zélande et en Moyen-Orient.

## Evènements indésirables

Le groupe alogliptine et placebo ne différaient pas significativement en termes d'incidence d'événements indésirables graves (EIG) (33,6% et 35,5%, respectivement,  $p=0,14$ ). L'incidence de pancréatite chronique et aigüe étaient similaire entre les deux groupes, aucun cas n'a été fatal. Aucune différence significative entre les groupes n'a été notée pour cancer, et aucun cancer du pancréas n'a été rapporté.

L'incidence d'angio-oedème était faible et ne différait pas significativement entre les deux groupes. La proportion de patients avec transaminases à 3 fois la valeur normale durant l'étude était similaire entre les deux groupes. Le changement dans la filtration glomérulaire en fonction de la fonction rénale au début de l'étude et l'incidence de la dialyse étaient similaires entre les deux groupes.

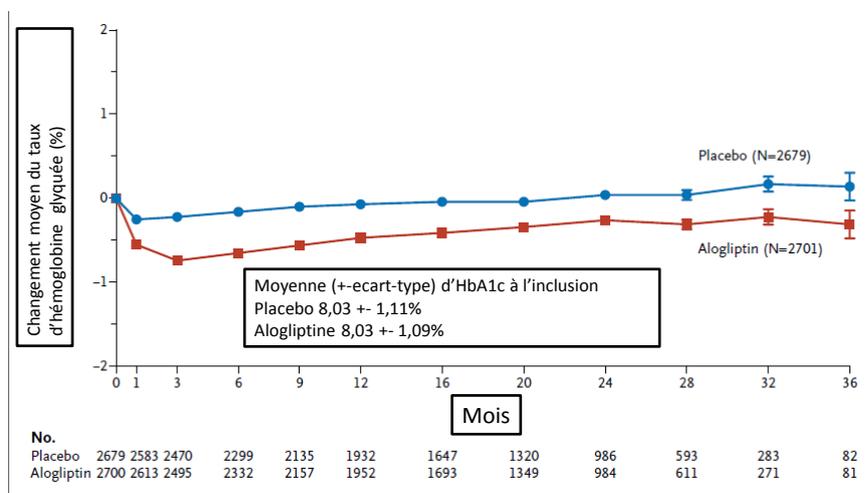


Figure 1.

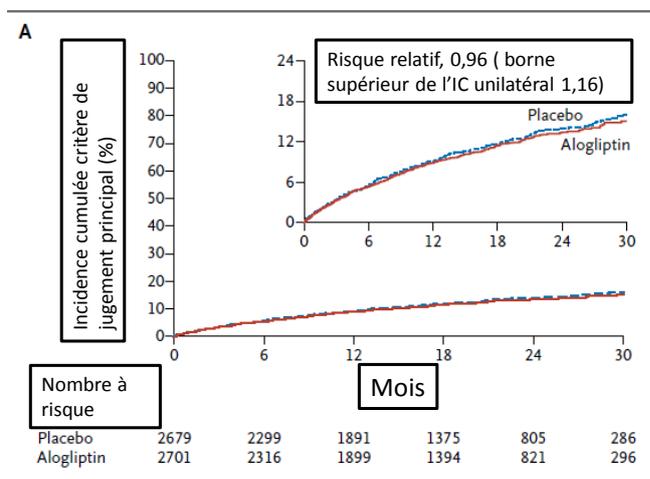


Figure 2 A

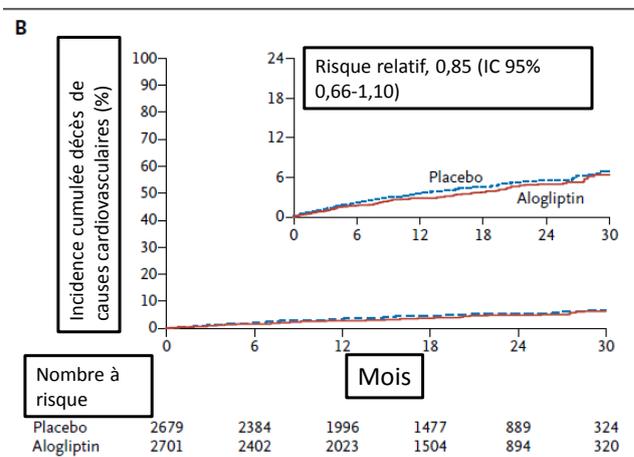


Figure 2 B

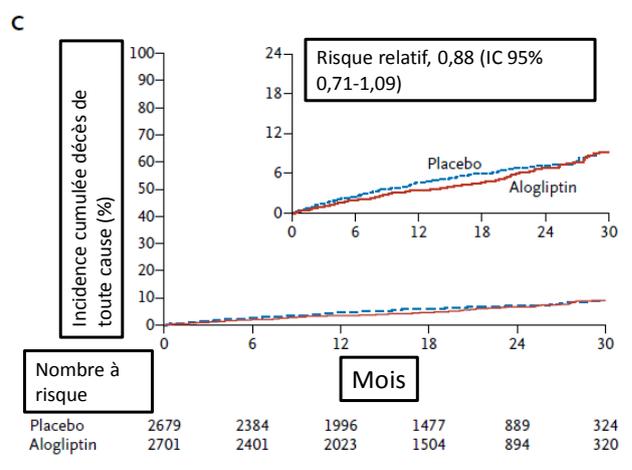


Figure 2 C

Tableau 2, Exposition aux traitements à l'étude et proportion des patients recevant les traitements concomitants.\*

Variable	Placebo (N = 2679)	Alogliptine (N= 2701)
Ont reçu le traitement étudié – nombre (%)	2676 (99,9)	2698 (99,9)
Arrêt prématuré des traitements à l'étude – nombre (%)	606 (22,6)	564 (20,9)
Pour cause d'événements indésirables incluant le décès	275 (10,3)	270 (10,0)
Refus des patients	192 (7,2)	169 (6,3)
Autres raisons	139 (5,2)	125 (4,6)
Durée de l'exposition au traitement		
Médiane (rang interquartile) - jours	520 (273-744)	533 (280-751)
>1 an – nombre (%)	1787 (66,7)	1836 (68,0)
Médicaments administrés à l'inclusion – nombre (%)		
Antiagrégant plaquettaire	2602 (97,1)	2630 (97,4)
Aspirine	2433 (90,8)	2448 (90,6)
Thienopyridine	2165 (80,8)	2155 (79,8)
Beta bloquants	2203 (82,2)	2208 (81,7)
Statines	2420 (90,3)	2446 (90,6)
Antidiabétiques	2649 (98,9)	2676 (99,1)
Insuline	812 (30,3)	793 (29,4)
Metformine	1805 (67,4)	1757 (65,0)
Thiazolidinediones	64 (2,4)	67 (2,5)
Sulfonylurées	1237 (46,2)	1266 (46,9)
Calcium bloqueurs	611 (22,8)	586 (21,7)
Diurétiques	1009 (37,7)	1005 (37,2)
Inhibiteurs du système rénine angiotensine	2210 (82,5)	2201 (81,5)

\*Les diurétiques incluent les diurétiques de l'anse et thiazidiques. Les inhibiteurs du système rénine angiotensine incluent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs de l'angiotensine de type II.

Tableau 3, Critères de jugement de la sécurité

Critères de jugement	Placebo	Alogliptine	Risque relatif pour l'alogliptine (IC à 95%)	Valeur de P*
Critère de jugement principal†	316 (11,8)	305 (11,3)	0,96 ( $\leq 1,16$ ) ‡	0,32
Composant du critère primaire				
Décès de cause cardiovasculaire	111 (4,1)	89 (3,3)	0,79 (0,60-1,04)	0,10
IDM non fatal	173 (6,5)	187 (6,9)	1,08 (0,88-1,33)	0,47
AVC non fatal	32 (1,2)	29 (1,1)	0,91 (0,55-1,50)	0,71
Critère secondaire principal£	359 (13,4)	344 (12,7)	0,95 ( $\leq 1,14$ )	0,26
Autres				
Décès de toute cause	173 (6,5)	153 (5,7)	0,88 (0,71-1,09)	0,23
Décès de cause cardiovasculaire¥	130 (4,9)	112 (4,1)	0,85 (0,66-1,10)	0,21

\*Les valeurs de P pour tester la supériorité de l'alogliptine par rapport au placebo ont été calculées en utilisant le modèle de régression de Cox. † Le critère principal était un critère composite de décès de cause cardiovasculaire, IDM non fatal ou AVC non fatal. ‡ Les valeurs entre parenthèses sont la borne supérieure de l'IC unilatéral répété avec un risque alpha de 0,01, £ Le critère secondaire était composite, décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation en urgence due à un angor instable pendant les 24 heures après hospitalisation. ¥ Sont inclus le décès survenus comme critère principal et décès survenus après critères non-fatal.

## Discussion

Cet essai a montré que le traitement par un inhibiteur de la DPP-4, l'alogliptine, a conduit à un taux d'événements cardiovasculaires majeurs similaires aux taux d'événements sous placebo parmi les patients avec un DT2 et un risque cardiovasculaire élevé. L'analyse des composantes du critère de jugement principal composite (décès de cause cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC, non fatal), des décès de toutes causes et des décès de cause cardiovasculaire étaient concordantes avec l'analyse sur le critère principal composite. Ce taux similaire d'évènement sur le critère principal a été observé dans un contexte d'amélioration glycémique modeste chez les patients qui ont reçu l'alogliptine. Cette observation n'est pas surprenante à la lumière d'autres essais cliniques qui n'ont montré aucune réduction importante pendant 5 ans de suivi sur l'HbA1C. Cependant, EXAMINE avait une durée moyenne de suivi de 18 mois, ce qui n'exclut pas un bénéfice ou un risque cardiovasculaire à long terme de l'alogliptine.

Bien que l'alogliptine soit largement utilisé pour le traitement du diabète de type 2, sa sécurité sur le plan cardiovasculaire n'a pas été établie. L'analyse principale de la sécurité dans notre essai était basée sur un critère composite adjudiqué par un comité indépendant dont les membres étaient en insu de traitement dans chaque groupe. Si on compare aux autres études de sécurité sur d'autres antidiabétiques, EXAMINE a inclus des patients à haut risque cardiovasculaire avec un taux d'événements supérieurs à 11 % pendant la durée médiane de suivi de 18 mois. Cet essai n'a montré aucune augmentation du risque cardiovasculaire avec l'alogliptine dans cette population pendant la durée médiane de suivi.

Ainsi pour les patients à haut risque, incluant ceux avec un syndrome coronarien aigu récent, qui sont vraisemblablement des candidats pour ce traitement dans la pratique clinique, il est rassurant de voir que le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire n'est pas augmenté durant une période de médiane de suivi de 18 mois. Il a été spéculé de manière considérable que les inhibiteurs de DPP4 pourraient avoir un effet bénéfique sur le système cardiovasculaire. Des métaanalyses récentes ont montré que cette classe avait un effet cardiovasculaire important bénéfique supérieur aux autres classes. Cependant ces études étaient limitée par leur courte durée de suivi (< 6 mois) un taux d'évènements faible, une disparité des critères évalués et l'absence d'adjudication par un comité indépendant, et la comparaison des inhibiteurs DPP 4 avec placebo et des traitements actifs parmi lesquels certains sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire et de décès de cause cardiovasculaire. Dans notre essai le taux d'événements cardiovasculaires majeurs n'a ni été augmenté ni réduit significativement avec l'alogliptine comparé au placebo, parmi les patients qui ont reçu de manière appropriée les traitements standards pour le DT2 et le syndrome coronarien aigu.

EXAMINE adhère avec succès aux recommandations de la FDA sur l'évaluation des nouveaux traitements pour le DT2. L'essai EXAMINE a nécessité une interaction étroite entre les membres du comité de pilotage, les membres du comité de surveillance et les représentants du promoteur.

### Grille de résumé

1-5					
6-10					
11-15					
16-20					
21-25					
26-30					
31-35					
36-40					
41-45					
46-50					
51-55					
56-60					
61-65					
66-70					
71-75					
76-80					
81-85					
86-90					
91-95					
96-100					
101-105					
106-110					
111-115					
116-120					
121-125					

ECN inter-régional 2014

126-130					
131-135					
136-140					
141-145					
146-150					
151-155					
156-160					
161-165					
166-170					
171-175					
176-180					
181-185					
186-190					
191-195					
196-200					
201-205					
206-210					
211-215					
216-220					
221-225					
226-230					
231-235					
236-240					
241-245					
246-250					

<b>Questions LCA</b>
----------------------

**A – Résumé en 250 mots**

**B – 9 questions :**

**Question 1 :**

Caractériser cette étude expérimentale.

**Question 2 :**

Quel était l'objectif de cette étude ?

**Question 3 :**

Quel est le risque majeur d'un patient souffrant d'un diabète de type 2 ?  
En conséquence que serait l'objectif thérapeutique pour le traitement d'un patient souffrant d'un diabète de type 2?

**Question 4 :**

Le critère d'évaluation principal était un critère composite. Quel problème peut-on rencontrer en utilisant un critère composite ?  
Comment les auteurs ont traité ce problème ?

**Question 5 :**

Un comité d'adjudication a évalué le critère principal. Quelle a été la raison ? pour éviter quel type de biais ?

**Question 6 :**

De nombreuses analyses ont été effectuées lors du déroulement de l'étude. Quelles précautions ont été prises par les auteurs pour assurer l'intégrité des données et l'interprétation des résultats ?

**Question 7 :**

Que veut dire la borne de non-infériorité du risque relatif de 1,3 pour cette étude ?  
Qu'en pensez-vous ?

**Question 8 :**

Quels sont les résultats sur le critère principal de cette étude ?

**Question 9 :**

Que pensez-vous de la pertinence clinique de cette étude ?  
Quelle information supplémentaire serait pertinente sur le plan clinique ?