



Article professionnel

Article

2019

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Médecine interne hospitalière en revue

Carballo, Juan Sebastian; Darbellay, Pauline; Nendaz, Mathieu; Serratrice, Jacques; Stirnemann, Jérôme; Groscurin, Olivier; Agoritsas, Thomas; Marti, Christophe; Reny, Jean-Luc

How to cite

CARBALLO, Juan Sebastian et al. Médecine interne hospitalière en revue. In: Revue médicale suisse, 2019, vol. 15, n° 634, p. 141–145.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:146574>

Médecine interne hospitalière en revue

Drs SEBASTIAN CARBALLO^a, PAULINE DARBELLAY FARHOUMAND^a, MATHIEU NENDAZ^a, JACQUES SERRATRICE^a, JÉRÔME STIRNEMANN^a, OLIVIER GROSGURIN^a, THOMAS AGORITSAS^a, CHRISTOPHE MARTI^a et JEAN-LUC RENY^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 141-5

Face à des problématiques médicales de plus en plus complexes et interdépendantes, des réponses et recommandations ciblées sont aujourd'hui proposées, basées sur une revue compréhensive de la littérature. Des enjeux de santé publique et d'économie de la santé viennent s'ajouter au processus décisionnel, diagnostique, et de prise en charge dans de nombreuses pathologies. Cette revue sélective traite de certains de ces sujets et démontre l'accroissement du chevauchement entre médecines hospitalière et ambulatoire.

Contemporary novelties in internal medicine

Confronted with increasingly complex and interdependent medical situations, targeted clinical answers and recommendations are increasingly the result of a comprehensive appraisal of existing evidence. In addition, public health and economic stakes have to be considered and integrated into the decision process, diagnosis and management of numerous clinical entities. This selective overview covers some of these entities and demonstrate the expanding overlap between inpatient and outpatient practice.

INTRODUCTION

Cette revue sélective résume certains sujets traités dans la littérature en 2018 et démontre l'accroissement du chevauchement entre médecines hospitalière et ambulatoire.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Chez certains patients stables avec une endocardite gauche, un passage à un traitement antibiotique oral semble être non inférieur à un traitement intraveineux.

Est-il aussi sûr et efficace de passer à une antibiothérapie orale dès que le patient est dans un état stable lorsqu'on traite une endocardite? C'est la question à laquelle une équipe danoise a tenté de répondre par une étude multicentrique randomisée de non-infériorité.¹ Quatre cents adultes cliniquement stables porteurs d'endocardite du cœur gauche due à une infection à *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ou à staphylocoques coagulase négatifs ont été inclus. 199 patients ont été traités par antibiothérapie intraveineuse (IV) et 201 par antibiothérapie orale (PO) après au

minimum 10 jours de traitement intraveineux. Quand cela était possible, les patients traités oralement étaient suivis en ambulatoire. L'issue clinique primaire composite (mortalité toutes causes confondues, recours à une chirurgie cardiaque non planifiée, présence d'un événement embolique, bactériémie due au pathogène initial) était évaluée jusqu'à 6 mois après le fin du traitement. La durée du traitement était de 19 jours dans le groupe IV et de 17 dans le groupe PO (écart interquartile 14-25; $p = 0,48$). L'issue clinique primaire est survenue chez 24 (12,1%) patients du groupe IV et 18 (9%) du groupe PO. La marge de non-infériorité fixée à 10% était respectée (3,1 avec un intervalle de confiance à 95%: -3,4 à 9,6; $p = 0,40$). Cette étude s'adresse certes à une population de patients sélectionnés, mais bouscule le dogme de l'antibiothérapie IV au cours des endocardites. On peut cependant discuter du choix d'une marge de non-infériorité fixée à 10%, dans le cadre de l'évaluation de la mortalité ou d'événements emboliques. Elle ouvre toutefois la voie à une prise en charge ambulatoire de certains patients bien sélectionnés.

Chez les patients de moins de 60 ans présentant un AVC cryptogénique, la fermeture d'un foramen ovale perméable est à envisager fortement si l'anticoagulation est contre-indiquée, et de manière plus nuancée si l'anticoagulation est possible.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est grevé d'une mortalité et morbidité élevées. Les traitements pour la prévention de récurrence dépendent de l'étiologie de l'AVC. Dans 20 à 40% des cas d'AVC ischémique, l'origine reste indéterminée, et ceci malgré un bilan extensif.²⁻⁴ On note une augmentation des cas de foramen ovale perméable (FOP) identifiés chez les patients avec AVC d'origine indéterminée, classifié comme cryptogénique.^{2,3}

L'efficacité de la fermeture percutanée d'un FOP pour la prévention de la récurrence d'AVC est controversée. Une méta-analyse en réseau de 8 études randomisées et contrôlées met en exergue la complexité des données existantes et la difficulté de comparer l'efficacité des traitements disponibles, soit la fermeture du FOP, l'anticoagulation et les antiplaquettaires (AP), principalement l'aspirine.⁵ Avec des réserves ou limitations bien décrites, les auteurs concluent que chez les patients de moins de 60 ans, la fermeture d'un FOP confère probablement une réduction de récurrence d'AVC en comparaison à un traitement antiplaquettaire seul (différence de risque (DR) par 100 patients sur 5 ans: -87%; IC 95%: 100 à 33, certitude modérée), mais pas davantage par rapport à l'anticoagulation. Il y a toutefois une diminution du risque hémorragique (DR -20; IC 95%: -27 à -2, certitude modérée). La fermeture du FOP est associée à une augmentation du risque de fibrillation auriculaire persistante (DR 18; IC 95%: 5 à 56, certitude modérée). Les récentes « Rapid Recommendations »

^a Service de médecine interne générale, Département de médecine, HUG 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

publiées dans le *British Medical Journal* résumant ces résultats et leurs implications cliniques.⁶

La prévention primaire cardiovasculaire devrait reposer sur le contrôle des facteurs de risque, sans prescription d'aspirine. L'aspirine pourrait être réservée aux patients qui demeurent à haut risque.

Les bénéfices de l'aspirine en prévention secondaire cardiovasculaire (CV) sont bien établis et dépassent le risque hémorragique, en particulier après un infarctus du myocarde (étude CARDIFF en 1974) ou après un accident ischémique cérébral. En prévention primaire, les données sont nombreuses mais plus controversées, en particulier depuis la *Physician's Health Study* et la *British Doctors Study* publiées à la fin des années 80. L'*Antithrombotic trialists' collaboration* a publié plusieurs méta-analyses, dont la dernière a suggéré en 2009 qu'en prévention primaire, le bénéfice net de l'aspirine était incertain. Les recommandations nord-américaines et européennes toujours en vigueur ne préconisent pas l'aspirine en prévention primaire, mais la suggèrent au mieux en prévention primaire pour des patients de 50 à 59 ans en bonne santé sans sur-risque hémorragique lorsque leur risque CV dépasse 10% à 10 ans. Aux Etats-Unis, la Federal Drug Administration (FDA) n'a pas approuvé l'aspirine en prévention primaire et en Suisse, Swissmedic retient l'indication pour des «patients à risque cardiovasculaire très élevé selon l'évaluation bénéfice/risque effectuée par le médecin traitant».

Plusieurs études récentes ont essayé de prendre en compte le niveau de risque cardiovasculaire des patients inclus, en ciblant pour certains d'entre eux un risque modéré ou en étudiant des issues cliniques fonctionnelles. Les études ASPREE, ASCEND et ARRIVE, publiées en 2018,⁷⁻¹¹ ont inclus au total plus de 47 000 patients avec un suivi rigoureux et des analyses exhaustives. Les patients présentaient un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire, parmi lesquels l'âge, le diabète ou une combinaison de plusieurs facteurs pour avoir un risque à 10 ans d'événement coronarien de 10-20% ou encore de 20-30% de maladie CV au sens large. Les durées de suivi des patients étaient comprises entre 4,7 et 7,4 ans en médiane ou moyenne selon les études.

Dans l'étude ASPREE concernant des patients de 74 ans d'âge médian, l'aspirine n'est pas différente du placebo pour la survenue de décès, de démence ou d'incapacité physique persistante.⁷⁻⁹ Il y a par contre un sur-risque relatif d'hémorragie majeure de 38% dans le groupe aspirine, avec pour 100 patients traités par aspirine, 1 hémorragie majeure supplémentaire comparativement au placebo durant le suivi. Les données sur les causes de décès montrent une réduction non significative des décès cardiovasculaires avec un hazard ratio (HR) de 0,82 (IC 95%: 0,62-1,08). L'incidence de ces décès est de 1,2% dans le groupe placebo après 4,7 ans de suivi médian, suggérant que la population étudiée est à relativement faible risque CV dans le contexte actuel de prise en charge des facteurs de risque et que l'étude peut manquer de puissance pour évaluer cette issue clinique. De manière inattendue, il existe un sur-risque de décès par cancer dans le groupe aspirine.

Dans l'étude ASCEND concernant des patients diabétiques de plus de 40 ans, la diminution du risque d'événements

ischémiques est contrebalancée par l'augmentation du risque hémorragique majeur.¹⁰ Dans une analyse exploratoire, le bénéfice est nettement présent au cours des 5 premières années de traitement pour devenir inexistant au-delà de 5 ans. Toutefois, le bénéfice n'est pas plus important chez les patients dans le groupe à plus haut risque comparé au risque intermédiaire et toujours contrebalancé par le risque hémorragique majeur.

Dans l'étude ARRIVE conduite avec des patients de 64 ans d'âge moyen et cumulant plusieurs facteurs de risque CV, l'aspirine ne montre pas d'effet protecteur significatif sur la survenue d'événements CV lors d'un suivi médian de 5 ans.¹¹ L'incidence des événements s'est avérée beaucoup plus faible pour le groupe placebo (4,5%) que celle prédite à l'entrée dans l'étude (13,4%) et suggère que dans la population étudiée, la prise en charge des facteurs de risque a déjà permis de réduire le niveau de risque. Par ailleurs les événements hémorragiques sont deux fois plus importants dans le groupe aspirine. La faible observance thérapeutique était une des limitations de cette étude.

En conclusion, pour les patients à risque faible, voire modéré, la règle en prévention primaire repose sur le contrôle des facteurs de risque CV sans prescription d'aspirine. L'exception pour la prescription d'aspirine pourrait concerner les patients qui demeurent à haut risque, mais cela reste à démontrer car on ne dispose pas de données pour ces patients.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

Les anticoagulants oraux directs seraient supérieurs à la daltéparine pour prévenir la récurrence thromboembolique chez les patients avec cancer, mais avec un risque accru de complications hémorragiques.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication fréquente chez les patients atteints de cancer. Le risque de développer un premier événement thromboembolique est sept fois plus élevé que dans la population générale, et le risque de récurrence atteint 20% par an après l'arrêt de l'anticoagulation dans cette population. Une anticoagulation au long cours est donc indiquée en cas de MTEV chez les patients avec un cancer évolutif. Le traitement actuellement recommandé est une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). En effet, le taux de récurrence thromboembolique veineux est moindre sous HBPM que sous antivitamine K (AVK), avec des risques hémorragiques similaires.¹² Cependant, l'anticoagulation par HBPM est onéreuse et implique des injections quotidiennes, chez des patients dont la qualité de vie est déjà altérée par la maladie oncologique.

Les anticoagulants oraux directs (ACOD) représentent une alternative efficace au traitement par AVK chez les patients non oncologiques avec MTEV.^{13,14} Les analyses de sous-groupes des patients avec cancers inclus dans ces études suggéraient une efficacité et une sécurité non inférieures des ACOD par rapport au traitement par AVK.¹⁵ Il n'existait jusqu'à présent pas d'étude comparant les ACOD au traitement de référence

par HBPM chez les patients oncologiques. L'étude «Hokusai VTE cancer» a comparé un traitement par édoxaban à la daltéparine chez 1050 patients avec une MTEV et un cancer actif.¹⁶ L'édoxaban s'est révélé non inférieur à la daltéparine pour le critère de jugement primaire combiné (récidive d'événement thromboembolique ou saignement majeur) avec 12,8% d'événements dans le groupe édoxaban et 13,5% dans le groupe daltéparine (HR: 0,97; IC 95%: 0,7 à 1,36). Le taux de récurrence d'événement thromboembolique était significativement plus faible dans le groupe édoxaban (7,9 vs 11,3%), mais les hémorragies majeures plus fréquentes (6,9 vs 4%) principalement en raison d'hémorragies digestives hautes chez les patients avec cancers gastro-intestinaux. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude de plus petite taille (n = 203) comparant le rivaroxaban et la daltéparine.¹⁷

Les anticoagulants directs seraient donc supérieurs à la daltéparine pour prévenir la récurrence thromboembolique chez les patients avec cancer, mais avec un risque accru de complications hémorragiques.

Chez les patients avec une thrombose veineuse profonde, une durée individualisée du port de bas de contention est équivalente à une durée fixe de deux ans en termes de risque de syndrome post-thrombotique.

Chez les patients atteints de thrombose veineuse profonde (TVP), la réduction du risque de syndrome post-thrombotique (SPT) par le port de bas de contention est estimée à environ 40%, même s'il existe une grande hétérogénéité entre les études qui ont évalué le bénéfice de ce traitement.¹⁸ Ce traitement préventif est aujourd'hui recommandé, mais sa durée optimale restait jusque-là incertaine.¹⁹

L'étude multicentrique IDEAL-DVT a randomisé 865 patients atteints de TVP dans un groupe «standard» où la durée du traitement était de 24 mois et un groupe «intervention» où la durée du traitement était adaptée à l'évolution clinique des patients selon un score clinique (Villalta).²⁰ Les patients étaient suivis à 3, 6, 12 et 24 mois. Dans le groupe intervention, 3 scénarios étaient possibles: 1) l'évolution était favorable à 3 et 6 mois (régression du SPT) et la contention était interrompue; 2) l'évolution était défavorable (persistance du SPT) et la contention était maintenue pendant 24 mois et 3) l'évolution était intermédiaire et la contention était poursuivie jusqu'à 12 mois puis interrompue en cas d'évolution favorable, ou sinon maintenue jusqu'à 24 mois. Le critère de jugement primaire était la proportion de patients avec SPT 24 mois après l'inclusion.

La contention a pu être interrompue avant 24 mois chez 66% (n = 283) des patients du groupe «intervention» (236 après 6 mois, 47 après 12 mois). La proportion de patients avec SPT à 24 mois était de 29% (n = 125) dans le groupe «intervention» et 28% (n = 118) dans le groupe «standard» (OR: 1,06; IC 95%: 0,78 à 1,44). La sévérité des SPT était similaire dans les deux groupes.

Cette étude montre donc que, sur la base de l'évolution clinique, la durée du port de bas de contention peut souvent être réduite, sans augmenter le risque de SPT et en ciblant bien les

patients qui peuvent en bénéficier, entraînant ainsi des bénéfices potentiels en termes de coût et de confort des patients. Ces données solides issues d'une étude pragmatique contre-balaissent les résultats de l'étude SOX qui comportait de nombreux biais et concluait à l'absence de bénéfice de la contention veineuse.

MALADIES INFECTIEUSES

Dans le traitement de la tuberculose latente, la rifampicine pendant 4 mois serait aussi efficace que l'isoniazide, mais mieux tolérée et associée à une meilleure adhérence.

Une étude portant sur le traitement de la tuberculose latente a comparé deux régimes d'antituberculeux de durée différente.²¹ Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte, de non-infériorité, comparant l'isoniazide oral (5 mg/kg/jour, max 300 mg/jour) pendant 9 mois (comparateur) et la rifampicine (10 mg/kg/jour, max 600 mg/jour) pendant 4 mois (intervention) dans la tuberculose latente. L'issue clinique principale était le taux de tuberculose active dans le suivi. L'inclusion était basée sur un test tuberculinique ou un test Quantiferon-TB positif, chez des patients ayant des risques de réactivation de tuberculose (VIH+, indication à un traitement anti-TNF, chimiothérapie ou greffés, etc.). Sur 6063 patients inclus dont 4342 dans l'analyse per-protocole, le taux de tuberculose active survenant dans le suivi post-traitement était non inférieur (mais pas supérieur) dans le groupe intervention (rifampicine) en comparaison du groupe contrôle (isoniazide): 0,09 (IC 95%: 0,04 à 0,22) cas pour 100 personnes/année versus 0,11 (0,05 à 0,27) (différence de taux de 0,02 (-0,33 à 0,29) avec une borne supérieure de l'IC 95% qui devait être inférieure à la marge de non-infériorité de 0,75). Par contre, le taux de patients ayant terminé le traitement était plus élevé dans le bras intervention (+15% (12,7 à 17,4)) et le taux d'effets secondaires grade 3 à 5 moins important (-1,1% (-1,9 à -0,4)). Selon cette étude, la rifampicine pendant 4 mois dans le traitement de la tuberculose latente est aussi efficace que l'isoniazide, mais mieux tolérée et avec une meilleure adhérence thérapeutique.

AUTRES MALADIES

L'exposition concomitante aux opioïdes et gabapentinoïdes serait associée à une augmentation de la mortalité.

Suite à des campagnes de sensibilisation pour encourager un traitement plus agressif de la douleur dans les années '90, on a observé une augmentation de la prescription d'opioïdes de 4 fois durant ces 15 dernières années, résultant en une augmentation similaire d'effets indésirables graves et de décès («épidémie d'opioïdes» déclarée comme urgence de santé publique aux Etats-Unis en 2017).²² Au-delà des mesures prises, notamment dans la régulation de la prescription et du trafic illicite, la formation des prescripteurs, l'enseignement au patient, ou la mise à disposition plus large de naloxone, les habitudes de prescription ont également changé, notamment

par l'utilisation plus fréquente des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), en association aux opioïdes, dans l'espoir d'en diminuer l'utilisation.²³ Ces substances, souvent prescrites pour des indications non reconnues ne sont pas sans danger.²³ La gabapentine est associée à un risque de décès augmenté de 1,5 fois en association aux opioïdes, en comparaison avec un traitement d'opioïde seul.²⁴ Le même groupe a étudié cette année la prégabaline, également en association avec les opioïdes, dans une étude cas-contrôle imbriquée.²⁵ En analysant une cohorte de 1997-2016, les auteurs ont comparé 1417 patients (âge médian 48 ans) dont le décès était attribué aux opioïdes (cas) avec 5097 contrôles similaires (âge médian 49 ans). Après ajustements, l'exposition concomitante à la prégabaline dans les 120 jours précédents était associée à un risque augmenté de décès lié aux opioïdes (odds ratio ajusté 1,68; IC 95%: 1,19 à 2,36). Cet effet était associé à la dose de prégabaline. Les auteurs mettent ainsi en garde contre l'utilisation de gabapentinoïdes incluant la prégabaline dont l'effet central est souvent considéré comme faible par les prescripteurs, en association avec les opioïdes. Il convient également de limiter l'usage des gabapentinoïdes à des indications reconnues.

L'administration trop libérale d'oxygène chez les patients avec une affection médicale aiguë serait associée à une augmentation de la mortalité. De nouvelles recommandations proposent des cibles d'oxygénation.

L'oxygène est largement prescrit dans les hôpitaux et 25 % des patients visitant les urgences en reçoivent.²⁶ Plusieurs études ont fait naître la crainte d'effets délétères de l'hyperoxie, en particulier l'apparition d'atélectasies, l'augmentation de cytokines inflammatoires, la réduction du débit cardiaque, la vasoconstriction coronaire et systémique.

Chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë, les recommandations varient quant à la limite inférieure de saturation capillaire périphérique en oxygène (SpO₂) à partir de laquelle administrer de l'oxygène. La plupart ne proposent pas de cible supérieure. Une revue systématique de 25 études randomisées contrôlées (RCT) a étudié l'efficacité et la sécurité d'une oxygénothérapie libérale (O₂-L) versus contrôlée (O₂-C) sur plus de 16 000 patients adultes admis pour un AVC, un infarctus du myocarde (IM), un sepsis, admis aux soins intensifs, pour une chirurgie urgente ou en arrêt cardio-respiratoire.²⁷ Les résultats montrent un excès de mortalité intrahospitalière dans le groupe O₂-L ((RR: 1,21; IC 95%: 1,03

à 1,43). Un effet dose-réponse semble apparaître: on constate que plus la SpO₂ dépasse le seuil de 96%, plus la mortalité augmente.

Suite à cette publication, un panel international a émis des recommandations sous forme d'une BMJ RapidRecs.²⁸ Pour la plupart des patients atteints d'une affection médicale aiguë, hospitalisés ou en route pour l'hôpital, viser un seuil supérieur de SpO₂ ≤ 96% résulte en une baisse de mortalité de 11 patients sur 1000. Le seuil de 96% a été retenu pour émettre cette recommandation forte contre l'administration d'oxygène supplémentaire, puisque les patients inclus avaient une SpO₂ moyenne de 96%. L'oxygène pourrait possiblement déjà être délétère au-dessous de ce seuil. En ce qui concerne la limite inférieure pour débiter une oxygénothérapie, les essais cliniques ont inclus majoritairement des patients souffrant d'un AVC ou d'un infarctus du myocarde avec une SpO₂ entre 93 et 96%. Le panel a donc émis une recommandation faible contre l'administration d'oxygène pour une SpO₂ entre 90 et 92%, et une recommandation forte contre l'administration d'oxygène au-delà du seuil de 92% chez ces patients. Ces recommandations et le résumé d'évidence sous forme d'infographie sont accessibles à l'adresse suivante: www.bmj.com/content/363/bmj.k4169.²⁸

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Chez certains patients avec une endocardite gauche dans un état stable, un passage à un traitement antibiotique oral semble être non inférieur à un traitement intraveineux
- Chez les patients avec une thrombose veineuse profonde, une durée individualisée du port de bas de contention est équivalente à une durée fixe de deux ans en termes d'incidence de syndrome post-thrombotique
- Dans le traitement de la tuberculose latente, la rifampicine pendant 4 mois serait aussi efficace que l'isoniazide, mais mieux tolérée et avec une meilleure adhérence
- L'administration trop libérale d'oxygène chez les patients avec une affection médicale aiguë serait associée à une augmentation de la mortalité. De nouvelles recommandations proposent des cibles d'oxygénation

1 Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. N Engl J Med 2018; epub ahead of print.

2 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

3 Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988;318:1148-52.

4 Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial

fibrillation. N Engl J Med 2014;370:2478-86.

5 Mir H, Siemieniuk RAC, Ge LC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. BMJ Open 2018;8:e023761.

6 Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. BMJ 2018;362:k2515.

7 McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1499-508.

8 * McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-18.

9 * McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1519-28.

10 * Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-39.

11 Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036-46.

12 Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:677-86.

13 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. New Engl J Med 2009;361:2342-

52.
14 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2010;2499-510.
15 Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015;114:150-7.
16 Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2018;378:615-24.
17 Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Anticoagulation therapy in SELECTed cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism : results of the 'select-d' pilot trial. *Thromb Resh* 2018;164:S194.
18 Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD004174.
19 Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale du Phlebologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:116-8.
20 Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, et al. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT) : a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e25-e33.
21 Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-53.
22 Jones MR, Viswanath O, Peck J, et al. A brief history of the opioid epidemic and strategies for pain medicine. *Pain Ther* 2018;7:13-21.
23 Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain - is increased prescribing a cause for concern ? *N Engl J Med* 2017;377:411-4.
24 Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017;14:e1002396.
25 Gomes T, Greaves S, van den Brink W, et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death : a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2018;169:732-4.
26 Hale KE, Gavin C, O'Driscoll BR. Audit of oxygen use in emergency ambulances and in a hospital emergency department. *Emerg Med J* 2008;25:773-6.
27 Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA) : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1693-705.
28 Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients : a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k4169.

* à lire

** à lire absolument