



Médecine interne générale en pratique hospitalière: l'année 2011 mise en perspective par les chefs de clinique



Rev Med Suisse 2012; 8: 254-8

A. Garnier
L. Barberini
J. Castioni
M. Cosma Rochat
D. Gachoud
M. Gagliano
F. Gianinazzi
C. Joly Schwartz
L. Marino
L. Merz
M. Rochat
R. Stadelmann
L. A. Urbano

Hospital-based internal medicine: year 2011 in chief resident's perspective

The year 2011 was full of significant advances in all areas of medicine. Whether small or large issues, they all have an impact on daily practice in general internal medicine. For example, intravenous administration of diuretics in heart failure shows no benefit. But double dose may improve symptoms faster. Direct Xa inhibitors are emerging as alternative to anti-vitamin K. β -blockers reduce overall mortality in COPD and do not worsen lung function significantly. Each year, the chief residents from the Department of internal medicine at the University hospital of Lausanne meet to share their readings. Twelve new therapeutic considerations of 2011 are reviewed here.

L'année 2011 a été riche en avancées significatives dans tous les domaines de la médecine. Que ce soit de petites ou de grandes questions, elles ont toutes un impact sur la pratique quotidienne en médecine interne générale. Par exemple, la voie veineuse pour l'administration de diurétiques dans la décompensation cardiaque n'apporte pas de bénéfice. Par contre, en doubler la dose permet d'améliorer plus rapidement les symptômes. Les inhibiteurs directs du facteur Xa se profilent enfin comme alternative aux antivitamines K. Les bêtabloquants diminuent la mortalité globale de patients BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) et n'influencent pas significativement les fonctions pulmonaires. Chaque année, les chefs de clinique du Service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) se réunissent pour partager leurs lectures. Douze nouveautés thérapeutiques de l'année 2011 sont ici revues et commentées.

CARDIOLOGIE

Utilisation des diurétiques dans une décompensation cardiaque floride?

Une étude prospective, randomisée en double aveugle de Felker et coll.,¹ a inclus 308 patients avec une insuffisance cardiaque aiguë traitée par diurétiques. Une première randomisation a séparé les groupes selon le mode d'administration du furosémide en perfusion continue versus bolus intraveineux. Une deuxième randomisation a repris le pool initial pour le répartir entre faible dose ou haute dose de furosémide (deux fois et demie la dose per os).

L'issue primaire était l'évaluation par le patient de ses symptômes cardiaques sur une échelle visuelle. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence pour l'évolution des symptômes cliniques entre les quatre différents groupes. Par

contre, l'administration de furosémide à haute dose facilite la perte de poids et améliore la dyspnée. La créatinine augmente transitoirement, mais sans répercussion à 60 jours.

Cette étude remet en question l'administration de diurétiques en continu. Les résultats sont cependant biaisés par les ajustements thérapeutiques autorisés après 48 heures. Par exemple, un plus grand nombre de patients du groupe bolus ont vu leurs doses de diurétiques augmentées de 50% après deux jours. Cela rend la comparaison difficile.

Fibrillation auriculaire et événements cardio-emboliques: les antivitamines K sont-ils toujours le premier choix?

Afin de prévenir les événements emboliques associés avec une fibrillation auriculaire, un traitement par antivitamines K est préconisé dans les catégories à risque. Cela implique un monitoring régulier de l'INR (*international normalized ratio*), une marge thérapeutique étroite et un risque hémorragique non négligeable.



Deux études récentes impliquant des inhibiteurs directs du facteur Xa amènent une alternative prometteuse aux antivitamines K.

ARISTOTLE² a testé la non-infériorité de l'apixaban comparé à la warfarine. 18 200 patients ont été randomisés en double aveugle et suivis sur deux ans. La survenue d'accidents vasculaires, ischémiques ou hémorragiques, a été de 1,27% par an dans le groupe apixaban contre 1,6% pour le groupe warfarine ($p=0,01$). Les analyses secondaires montrent un risque hémorragique moindre et la mortalité plus faible pour l'apixaban comparé à la warfarine.

ROCKET-AF³ a suivi 14 264 patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire à risque embolique pendant une année et demie. Elle démontre la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine.

Les inhibiteurs directs du facteur Xa semblent sûrs et efficaces pour la prévention des événements emboliques. Ils ont l'avantage d'une prise sans monitoring. Cependant, les coûts engendrés par ces nouvelles molécules ne sont pas négligeables et la sécurité de leur emploi à long terme est encore inconnue.

GÉRIATRIE

Risque de rétention urinaire aiguë chez la personne âgée sous anticholinergiques inhalés?

Les anticholinergiques inhalés (ACI) sont bénéfiques et largement utilisés dans le traitement de la BPCO. Cependant, leurs effets systémiques sont incertains.⁴

Stephenson et coll.⁵ ont évalué, chez 565 073 individus > 66 ans traités pour une BPCO, le risque de développer une rétention urinaire aiguë. 9432 hommes et 1806 femmes ont développé une rétention urinaire. Comparés aux cas témoins, les hommes ayant débuté un traitement ACI ont un risque augmenté de rétention urinaire (OR: 1,42; IC 95%: 1,20-1,68). Ce risque est encore plus élevé chez les hommes présentant une hyperplasie bénigne de la prostate (OR: 1,81; IC 95%: 1,46-2,24). Par contre, les femmes sous ACI n'ont pas plus de risque de développer une rétention urinaire.

Cette étude présente quelques limitations, entre autres l'impossibilité de préciser les dosages médicamenteux, la compliance, la présence d'autres anticholinergiques ainsi que le manque de données sur les fonctions pulmonaires, le tabagisme et la fonction rénale. Malgré cela, l'étude suggère d'évoquer cette complication et de considérer des mesures préventives.

PNEUMOLOGIE

Doit-on encore éviter de prescrire les bêtabloquants aux patients BPCO?

La prescription de bêtabloquants aux patients BPCO est souvent source de peur en raison du risque potentiel d'augmentation de la réactivité bronchique. Une étude de cohorte rétrospective de Short et coll.⁶ a comparé la mortalité et l'évolution de la maladie pulmonaire entre 5977 patients avec une BPCO recevant des bêtabloquants et un groupe contrôle de BPCO non traité par bêtabloquants. La raison de la prescription des bêtabloquants n'était pas spécifiée.

Cette étude a montré une diminution de la mortalité globale de 22% (HR: 0,78; IC 95%: 0,67-0,92) des patients traités par bêtabloquants. Ce bénéfice était indépendant de la présence ou pas d'une maladie cardiovasculaire concomitante. La réduction de mortalité était indépendante du type de traitement bronchodilatateur (cardiosélectif ou pas) ou de corticoïde inhalé. Les patients traités par bêtabloquants ont eu moins de prescriptions en urgence de corticoïdes oraux et moins d'hospitalisations pour décompensation de BPCO. L'ajout d'un bêtabloquant n'a pas provoqué de diminution significative du degré d'obstruction ni de la capacité vitale forcée.

Cette étude, de bonne qualité mais avec des limites imposées par sa conception, conclut que l'utilisation des bêtabloquants chez le patient BPCO est avantageuse en termes de mortalité grâce aussi à un bénéfice indépendant du système cardiovasculaire.

Quel est le meilleur traitement bronchodilatateur dans la BPCO modérée à sévère?

Les recommandations GOLD préconisent l'administration de bronchodilatateurs de longue durée d'action pour la prévention des exacerbations de BPCO dans les stades modéré et sévère. Cependant, le type de bronchodilatateurs (β_2 -agoniste ou anticholinergique) n'est pas spécifié.

POET-COPD⁷ répond à cette question. Cette étude multicentrique, randomisée en double aveugle, a comparé l'efficacité du tiotropium à celle du salmétérol dans l'incidence des exacerbations. L'issue primaire était le délai avant la première récurrence d'exacerbation. 7376 patients ont été suivis durant une année. Le délai avant la première exacerbation était plus long de 42 jours dans le groupe tiotropium, ce qui correspond à une réduction du risque de 17% (HR: 0,83; IC 95%: 0,77-0,90; $p < 0,001$). Pour les exacerbations sévères, le délai avant récurrence est également significativement augmenté. Moins de corticoïdes et d'antibiotiques ont été utilisés dans le groupe tiotropium. Ce bénéfice est constant dans les sous-groupes présélectionnés (âge, tabagisme actif, sévérité de la BPCO, IMC et sexe). La mortalité, par contre, était identique dans les deux groupes.

Ces résultats sont corroborés par d'autres petites études. Ainsi, le tiotropium peut être considéré comme le premier choix de bronchodilatateur de longue durée d'action chez ces patients. Mais quand est-il de l'indacatérol, nouveau β_2 -agoniste administré une fois par jour?

ONCOLOGIE

Survivre avec un mélanome métastatique non réséquable?

Les importants progrès réalisés dans le domaine de l'immunothérapie et des thérapies ciblées (inhibiteurs des tyrosines kinase et anticorps) permettent d'améliorer le pronostic de nombreux cancers et notamment celui du mélanome métastatique.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre les récepteurs CTL-4 des lymphocytes T, dont il permet l'activation. Administré en deuxième ligne chez des patients atteints d'un mélanome métastatique non résé-



quable, il permet une survie moyenne de 10 mois contre 6,4 mois dans le groupe vaccin peptidique seul.⁸ En première ligne, l'ipilimumab associé à la seule chimiothérapie enregistrée dans cette indication, la dacarbazine (DTIC) permet une survie moyenne de onze mois contre neuf mois pour la DTIC seule.⁹ Comme cette association montre de nombreux effets secondaires, l'ipilimumab sera prochainement enregistré en Suisse mais seulement en monothérapie et à un dosage inférieur.

En première ligne, le vémurafénib, inhibiteur spécifique de la protéine BRAF mutée en position V600 qui est retrouvée dans 50% des mélanomes, améliore le pronostic des patients porteurs. La survie à six mois est de 84% contre 64% pour la DTIC seule et le taux de réponses est neuf fois plus important (48% vs 5%). Bien que la survie moyenne sans progression (5,3 mois vs 1,6 mois) soit encore courte, c'est une grande avancée.¹⁰

Cette survie doit être confrontée aux coûts élevés et aux effets secondaires: désordres auto-immuns pour l'ipilimumab, tumeurs cutanées pour le vémurafénib. La combinaison de ces deux approches prometteuses est en cours d'évaluation.

HÉMATOLOGIE

Romiplostim: une option complémentaire aux traitements établis du purpura thrombopénique idiopathique?

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction plaquettaire périphérique et une production plaquettaire suboptimale. Les traitements médicamenteux (azathioprine, rituximab) ou chirurgicaux (splénectomie) visant à réduire la destruction plaquettaire sont liés à d'importants effets secondaires. La découverte d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, tels que le romiplostim, offre la possibilité de stimuler la production plaquettaire.

Une étude de Kuter et coll.¹¹ multicentrique, randomisée, ouverte, a été menée auprès de 234 adultes avec un PTI sans splénectomie. Elle a comparé, pendant 52 semaines, l'incidence des échecs thérapeutiques (thrombopénie inférieure à 20 g/l pendant quatre semaines, hémorragies majeures) et des splénectomies entre un groupe recevant du romiplostim, associé ou non à un autre traitement conventionnel et un groupe sous traitement conventionnel seul. Les patients ayant reçu du romiplostim ont présenté moins d'échecs thérapeutiques (11% vs 30%, $p < 0,001$) et ont subi plus rarement et tardivement des splénectomies (9% vs 36%, $p < 0,001$). De plus, ils ont présenté moins d'hémorragies, ont reçu moins de transfusions et avaient une meilleure qualité de vie. Il n'y a pas de différence concernant l'incidence d'effets indésirables tels que d'événements thromboemboliques. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine offrent un nouvel axe de traitement du PTI.

QUALITÉ DES SOINS ET ENSEIGNEMENT

Les itinéraires cliniques améliorent-ils la qualité de la prise en charge?

Partant du constat d'une adhérence suboptimale aux

guidelines lors de la prescription d'antibiotiques pour une pneumonie acquise en communauté, six hôpitaux américains ont instauré un itinéraire clinique (IC) commun. Une étude de cohorte observationnelle de Irani et coll.¹² a été conduite pour mesurer l'impact de l'IC sur la survie des patients, la durée d'hospitalisation et les coûts hospitaliers. Les antibiotiques préconisés comprenaient la lévofloxacine en monothérapie ou l'association de ceftriaxone et azithromycine. 792 patients ont été inclus. 64% ont reçu l'antibiothérapie selon l'IC et 36% une antibiothérapie différente. Après ajustements, le groupe IC avait une mortalité plus basse à 90 jours (1,4% vs 4,5%; $p < 0,01$), une durée d'hospitalisation plus courte (3,9 vs 5 jours; $p < 0,01$) et des coûts hospitaliers plus bas.

Sous réserve du caractère rétrospectif de cette étude et de la population étudiée, ce type d'intervention offre des perspectives prometteuses sur l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients, l'adhérence aux guidelines et démontre la légitimité d'introduire des IC en milieu hospitalier.

Enseignement au lit du malade: quel impact sur les compétences cliniques de l'enseignant?

Wenrich et coll.¹³ se sont intéressés à l'impact d'un programme d'enseignement au lit du malade sur les compétences cliniques des enseignants eux-mêmes. Les auteurs ont conduit une série d'*interviews* sur cinq ans auprès de 31 enseignants, afin d'analyser l'influence du programme, telle que ces derniers la perçoivent.

Par leur participation à ce programme, les enseignants reconnaissent une amélioration de leurs connaissances et compétences cliniques. Tout d'abord, le travail de préparation constitue une bonne occasion de revoir un sujet et permet à l'enseignant d'identifier ses éventuelles lacunes et de les corriger. En démontrant l'examen physique de base, l'enseignant redécouvre des éléments du status qu'il pratiquait rarement ou de manière automatique. Enfin, être au contact d'un patient sous les yeux des étudiants pousse l'enseignant à analyser davantage sa propre pratique et la façon dont il interagit avec le malade. Ceci amène l'enseignant vers une pratique professionnelle plus réflexive, plus consciente et plus riche.

Une limitation évidente de cette étude est qu'elle n'inclut pas une mesure objective des connaissances et compétences des enseignants. Le point fort reste que la presque totalité des participants partagent la même perception positive de l'impact de ce programme qui se rapproche des séances d'enseignement au lit du malade de l'École de médecine de Lausanne.

MÉDECINE INTENSIVE

Alimentation parentérale des patients aux soins intensifs: mieux tard que trop tôt?

Chez les patients aux soins intensifs, un apport calorique journalier insuffisant est associé à un taux d'infections, une durée de ventilation mécanique et une mortalité plus élevées. La nutrition par voie entérale est privilégiée à la voie parentérale en raison d'un risque infectieux, d'un taux de complications et de coûts plus faibles. Toutefois, une



alimentation combinée est parfois prescrite car la voie entérale seule ne permet pas toujours un apport calorique suffisant. Les guidelines divergent: les Européens recommandent une alimentation combinée en cas d'apport calorique insuffisant deux jours après l'admission aux soins intensifs; les Nord-Américains préconisent une alimentation combinée après seulement sept jours, chez des patients qui n'étaient pas dénutris auparavant.

Une étude de Casaer et coll.,¹⁴ prospective et randomisée, a comparé deux protocoles de nutrition. D'une part, 2312 patients ont reçu une alimentation entérale dès le deuxième jour, puis un complément par voie parentérale dès le troisième pour atteindre la cible calorique calculée. La nutrition parentérale était diminuée ou arrêtée lorsque 80% de la cible calorique était atteinte. D'autre part, 2328 patients ont reçu une nutrition entérale dès le deuxième jour, puis un complément parentéral au huitième jour, si la cible calorique n'était pas atteinte. Entre les deux groupes, il n'y a pas de différence de mortalité ni aux soins intensifs ni durant l'hospitalisation. Par contre, le groupe avec alimentation parentérale tardive a présenté moins d'infections (22,8% vs 26,2%; $p=0,008$), une réduction relative de 9,7% de ventilation invasive > 48 heures ($p=0,006$) et une durée d'hospitalisation médiane en soins intensifs et globale plus courte (14 vs 16 jours; $p=0,004$).

Lors d'apport calorique insuffisant par voie entérale, un complément parentéral précoce n'apporte pas de bénéfice. Au contraire, son initiation plus tardive est associée à une durée d'hospitalisation plus courte et un taux de complications plus faible.

Hospitalisation et séjour aux soins intensifs: un facteur de risque pour l'interruption des traitements chroniques?

Lors d'une hospitalisation, surtout dans une unité de soins intensifs, le patient est exposé à une discontinuité non intentionnelle de ses traitements chroniques.

Une étude de cohorte populationnelle, menée par Bell et coll.,¹⁵ a évalué le taux d'interruption involontaire de ces traitements. 187912 patients hospitalisés, dont 16474 admis aux soins intensifs, ont été comparés à une population ambulatoire de 208468 patients (groupe contrôle). Tous les patients inclus étaient traités par au moins un des cinq médicaments suivants: statine, antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, lévothyroxine, bronchodilatateur inhalé, inhibiteur de l'acidité gastrique.

Les patients hospitalisés étaient plus à risque de voir leur thérapie chronique non reconduite que les patients ambulatoires, ceci pour les cinq traitements confondus. L'odds ratio ajusté (AOR) le plus élevé a été observé pour l'arrêt de l'antiagrégant plaquettaire/anticoagulant (AOR: 1,86; IC 95%: 1,77-1,97) et le plus bas pour la lévothyroxine (AOR: 1,18; IC 95%: 1,14-1,23). Si on compare le groupe soins intensifs au groupe hospitalisation, on constate pour le premier groupe un risque supplémentaire d'interruption non intentionnelle pour quatre des cinq traitements susmentionnés.

Malgré ses limitations, cette étude de grande taille démontre que les patients sous traitement chronique sont à risque d'arrêt non intentionnel de leur thérapie à la sortie

d'une hospitalisation, surtout s'ils ont séjourné en unité de soins intensifs. On relève l'importance d'une approche systématique lors de périodes de transition dans les soins afin d'assurer la continuité thérapeutique.

Quelles sont les conséquences à long terme d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)?

L'étude pionnière de Herridge et coll.,¹⁶ publiée en 2003 et portant sur les patients survivants une année après un SDRA, signalait l'importance du handicap physique et psychologique retrouvé chez ces patients.

La même équipe a suivi cette cohorte de patients pendant cinq ans.¹⁷ Chez les survivants, les tests fonctionnels pulmonaires étaient normaux après deux ans. La distance de marche médiane à six minutes était à 76% de la distance prédite. Seuls 39% des patients avaient une distance de marche à six minutes égale ou supérieure à 80% de la distance prédite. La composante physique du score SF-36, évaluant la qualité de vie, était inférieure à la moyenne et directement corrélée à la distance de marche. 51% des individus ont rapporté au moins un épisode de dépression ou d'anxiété lors du suivi. Des altérations psychologiques de l'entourage familial ont été signalées dans 27% de cas.

En conclusion, les survivants à un SDRA souffrent de limitations à l'exercice, de séquelles physiques et psychologiques, ainsi que d'une diminution de la qualité de vie à long terme. En termes de santé publique, ceci génère des coûts accrus et une utilisation plus importante des ressources.

Adresses

Drs Antoine Garnier, Luc Barberini, Julien Castioni, Monica Cosma Rochat, David Gachoud, Mariangela Gagliano, Francesco Gianinazzi, Céleste Joly Schwartz, Laura Marino, Laurent Merz, Mathilde Rochat, Raphaël Stadelmann et Luis A. Urbano
Service de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne
Antoine.Garnier@chuv.ch
Luc-Emmanuel.Barberini@chuv.ch
Julien.Castioni@chuv.ch
Monica.Cosma@chuv.ch
David.Gachoud@chuv.ch
Mariangela.Gagliano@chuv.ch
Francesco.Gianinazzi@chuv.ch
Celeste.Joly-Schwartz@chuv.ch
Laura.Marino@chuv.ch
Laurent.Merz@chuv.ch
Mathilde.Rochat@chuv.ch
Raphael.Stadelmann@chuv.ch
Luis-Alberto.Urbano@chuv.ch



Implications pratiques

> Cardiologie

- Pour le traitement de la décompensation cardiaque, il n'y a pas de différence significative entre des diurétiques intraveineux en bolus ou en continu. Par contre, doubler la dose permet une amélioration plus rapide des symptômes, sans répercussion significative sur la créatininémie
- Dans la prévention des événements cardio-emboliques en relation avec la fibrillation auriculaire, les inhibiteurs directs du facteur Xa se profilent comme une alternative efficace et sûre à l'anticoagulation par antivitamines K

> Gériatrie

- L'administration d'anticholinergiques inhalés chez les hommes de plus de 66 ans augmente significativement le risque de développer une rétention urinaire aiguë. Cette complication se doit d'être évoquée et des mesures préventives instaurées

> Pneumologie

- Les bêtabloquants, cardiosélectifs ou non, diminuent la mortalité globale de patients BPCO, réduisent le nombre d'exacerbations de BPCO et n'influencent pas négativement les fonctions pulmonaires
- Les patients BPCO modérée à sévère ont moins de récurrences d'exacerbation sous tiotropium que sous salmétérol

> Oncologie

- Le vémurafénib, en présence d'une mutation BRAF V600, et l'ipilimumab permettent chacun une amélioration de la survie du mélanome métastatique non résectuable, encore jamais réalisée

> Hématologie

- Le romiplostim, agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, est un nouvel axe thérapeutique non curatif du purpura thrombopénique idiopathique qui réduit les échecs thérapeutiques et le nombre de splénectomies

> Qualité des soins et enseignement

- Les itinéraires cliniques améliorent l'adhérence des médecins aux *guidelines* et donc la prise en charge des patients
- Les médecins qui s'engagent comme tuteurs dans l'enseignement au lit du malade reconnaissent une amélioration de leurs connaissances et compétences cliniques et voient leur pratique professionnelle devenir davantage réflexive

> Médecine intensive

- Chez des patients en soins intensifs, un complément calorique précoce par voie parentérale lors d'apports insuffisants par voie entérale n'apporte pas de bénéfice
- Un séjour aux soins intensifs est associé avec le risque d'arrêt non intentionnel des traitements chroniques du patient. Les antiagrégants plaquettaires arrivent en première place, parmi les traitements qui ne sont pas repris au terme de l'hospitalisation
- Les patients survivants après un syndrome de détresse respiratoire aiguë souffrent de limitations à l'exercice, de séquelles physiques et psychologiques, ainsi que d'une diminution de la qualité de vie à long terme. En termes de santé publique, cela engendre des coûts accrus et une utilisation plus importante des ressources

Bibliographie

- 1 * Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. NHLBI Heart failure clinical research network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
- 2 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 3 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 4 Afonso AS, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC, Brusselle GG. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU Int* 2011;107:1265-72.
- 5 Stephenson A, Seitz D, Bell CM, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study. *Arch Intern Med* 2011;171:914-20.
- 6 Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of

chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.

- 7 ** Vogelemeier C, Hederer B, Glaab T, et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.

- 8 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.

- 9 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.

- 10 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafénib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.

- 11 Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-99.

- 12 Irani F, Herial N, Colyer WR. Impact of an acute coronary syndrome pathway in achieving target heart rate and utilization of evidence-based doses of beta-

blockers. *Am J Ther* 2011; eEpub ahead of print.

- 13 Wenrich MD, Jackson MB, Ajam KS, et al. Teachers as learners: The effect of bedside teaching on the clinical skills of clinician-teachers. *Acad Med* 2011;86:846-52.

- 14 * Caser MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.

- 15 Bell CM, Brener SS, Gunraj N, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 2011;306:840-7.

- 16 Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. Canadian critical care trials group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-93.

- 17 Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Canadian critical care trials group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293-304.

* à lire

** à lire absolument