



Médecine interne hospitalière : l'année 2011 en revue



Rev Med Suisse 2012; 8: 259-63

M. Becerra
G. John
M. Drepper
C. Marti
P. Darbellay
A. Perrier
S. Carballo

Drs Maria Becerra, Gregor John,
Michael Drepper, Christophe Marti,
Pauline Darbellay, et Sebastian Carballo
Pr Arnaud Perrier
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

Hospital based internal medicine: a review of 2011

Numerous prospective randomised trials recently demonstrated the importance of an aggressive approach towards controlling cardiovascular risk factors. New studies reinforce the plethora of available data and confirm that interventional revascularisation strategies for stable coronary heart disease or cerebral vascular disease offer few benefits as compared to medical treatment, and can even lead to worse outcomes. This selective review describes some recent studies in the areas of cardiovascular disease, pulmonary disease, such as chronic obstructive pulmonary disease or screening of lung cancer, and gastroenterology.

Les dernières années ont été riches en études prospectives, randomisées, démontrant l'importance d'un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire. De nouvelles études viennent renforcer cette pléthore de données et confirment que des stratégies interventionnelles de revascularisation pour la maladie coronarienne stable ou pour des pathologies vasculaires cérébrales n'ont pas de bénéfices ou sont même délétères par rapport à un traitement médicamenteux. Cet article présente également une revue sélective d'études récentes dans les domaines des pathologies cardiovasculaires, pulmonaires, tels la bronchopneumopathie chronique obstructive ou le dépistage du cancer pulmonaire, et gastroentérologique.

INTRODUCTION

Les stratégies de prévention, de dépistage et de traitement précoce prennent plus que jamais un rôle prépondérant dans la pratique médicale courante. Quelques études apparues cette année renforcent cette constatation dans des domaines variés, que ce soit les maladies cardiovasculaires ou l'hépatite virale.

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

La revascularisation par pontage coronarien chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche offre peu d'avantages par rapport à un traitement médicamenteux

L'efficacité du pontage aorto-coronarien (PAC) dans le traitement des patients avec coronaropathies n'a que très peu été étudié chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche. Les investigateurs du groupe STICH (Surgical treatment for ischemic heart failure) ont donc réalisé une étude randomisée comparant le traitement médical associé au PAC avec le traitement médical seul chez les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 35\%$.¹ En analyse en intention de traiter, la mortalité globale est similaire dans les deux groupes (36% pour les PAC et 41% pour le traitement médicamenteux, hazard ratio (HR) : 0,86; IC 95% : 0,72-1,04; $p=0,12$) alors que la mortalité cardiovasculaire et l'issue clinique combinée mortalité globale et hospitalisations d'origine cardiovasculaire sont significativement diminuées dans le groupe PAC. En raison des nombreux *cross over* entre les deux groupes, les auteurs ont également effectué une analyse perprotocole dans laquelle la mortalité diminue statistiquement dans le groupe PAC (HR : 0,70; IC 95% : 0,58-0,84; $p < 0,001$). Ces sous-analyses ont toutefois leurs limitations inhérentes et sont donc à interpréter avec prudence. Par ailleurs, depuis cette étude, les recommandations pour le traitement de la dysfonction systolique chez les patients coronariens ont été modifiées et préconisent la mise en place d'un pacemaker-défibrillateur chez les patients en classe NYHA II (New York heart association) ou III avec FEVG $\leq 35\%$ et la pose d'un pacemaker de resynchronisation pour ceux



en classe NYHA III ou IV avec FEVG $\leq 35\%$ et un QRS (onde de dépolarisation du ventricule cardiaque) ≥ 120 msec. Ces mesures sont susceptibles de diminuer encore la mortalité des patients sous traitement médicamenteux et par conséquent de rendre encore moins vraisemblable un bénéfice du PAC. A noter toutefois que le PAC, dans cette population, était associé à une mortalité périopératoire d'environ 5%, ce qui grève son bénéfice potentiel. On ne peut donc pas étendre sans prudence les conclusions de cette étude à la revascularisation percutanée. Enfin, dans des analyses de sous-groupes, les patients de moins de 65 ans, avec une FEVG $< 27\%$ ou une maladie de trois vaisseaux semblaient bénéficier davantage de la revascularisation chirurgicale.

L'évaluation de la viabilité myocardique ne permet pas de prédire un gain de survie chez les patients qui bénéficient de revascularisation par pontage coronarien

Les investigateurs de l'étude STICH ont planifié une sous-étude destinée à vérifier si les patients ayant une zone de myocarde viable bénéficieraient davantage du PAC. La viabilité myocardique était évaluée par SPECT (*Single-photon-emission computed tomography*) ou par échocardiographie de stress à la dobutamine.² Les patients avec un myocarde viable avaient une mortalité globale plus basse que ceux sans myocarde viable (37% vs 51%, HR: 0,64; IC 95%: 0,48-0,86; $p=0,003$), différence toutefois non significative après ajustement pour d'autres variables pronostiques. La présence de myocarde viable ne permettait pas de prédire un gain de survie. Ces résultats suggèrent que la place de l'imagerie cardiaque dans l'évaluation du patient avec une maladie coronarienne stable est encore à mieux définir et que la présence de myocarde viable ou non ne doit pas être le seul élément à prendre en compte lors de la prise de décision concernant le choix d'un traitement des patients avec dysfonction systolique.

Le remplacement valvulaire aortique percutané, en comparaison à un remplacement chirurgical, devrait être réservé aux patients inopérables

La sténose aortique (SA) sévère est associée à une mortalité importante lorsqu'elle devient symptomatique. En 2010, les investigateurs du groupe PARTNER ont montré qu'un remplacement de la valve aortique par voie endovasculaire diminuait de 20% la mortalité à un an comparé au traitement médicamenteux seul (30,7% vs 50,7%, HR: 0,55; IC 95%: 0,40-0,74; $p < 0,001$) chez les patients avec SA sévère symptomatique jugés inopérables en raison d'une mortalité postopératoire prédite $\geq 50\%$ à 30 jours ou à risque de présenter une complication sévère irréversible. Cette nette amélioration du pronostic était toutefois grevée d'une augmentation des accidents vasculaires cérébraux (AVC) majeurs (5% vs 1,1%, $p=0,06$) chez les patients dans le groupe remplacement aortique.

En 2011, le même groupe a étudié les patients avec SA sévère symptomatique à haut risque opératoire (mortalité à 30 jours postopératoires $\geq 15\%$) mais pas inopérables.³ Dans cette étude de non-infériorité, 699 patients ont été

randomisés pour bénéficier d'un remplacement percutané de la valve aortique (par voie fémorale ou transapicale) ou d'un remplacement chirurgical. Aucune différence de mortalité n'a été mise en évidence (24,2% dans le groupe transcathéter vs 26,8% dans le groupe chirurgical, $p=0,44$). Par contre, les patients dans le groupe percutané présentaient un risque d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) augmenté, que ce soit à 30 jours (5,5% vs 2,4%, $p=0,04$) ou à un an (8,3% vs 4,3%, $p=0,04$).

Dans ce contexte, le remplacement percutané de la valve aortique lors de SA sévère symptomatique paraît une alternative acceptable chez les patients inopérables. Par contre, au vu de l'importante augmentation du risque d'AVC, ce traitement ne peut à l'heure actuelle remplacer la chirurgie standard chez les patients opérables. Par ailleurs, le suivi à long terme des valves aortiques posées par voie percutanée reste encore à étudier.

Prise en charge des sténoses intracrâniennes: le traitement médicamenteux est supérieur au stenting

Les sténoses intracrâniennes sont fréquentes et responsables d'environ cinq à dix pour cent des AVC chez les Caucasiens et davantage chez les Noirs américains ou les Asiatiques.⁴ Le risque de récurrence d'AVC est élevé en présence de sténoses intracrâniennes significatives avec un risque annuel d'environ 15%.⁵ L'endartériectomie carotidienne est le traitement de choix des sténoses carotidiennes extracrâniennes et son bénéfice par rapport au traitement médical est bien établi dans les sténoses symptomatiques sévères.^{6,7} L'angioplastie percutanée est une alternative possible malgré un taux de complications précoces (AVC, décès) plus élevé.⁸ Néanmoins, le bénéfice des techniques de revascularisation dans la prise en charge des sténoses intracrâniennes n'est pas établi. La revascularisation chirurgicale s'est avérée inefficace dans un grand essai randomisé.⁹ L'anticoagulation orale n'apporte pas de bénéfice dans cette situation et augmente le risque de complications hémorragiques.⁵

Une étude prospective randomisée s'est intéressée au bénéfice de l'angioplastie percutanée avec stenting chez les patients avec sténose intracrânienne symptomatique.¹⁰ 451 patients avec un AVC récent et une sténose intracrânienne entre 70 et 99% ont été randomisés dans deux groupes, traitement médical agressif seul ou associé à une revascularisation percutanée. Le traitement médical consistait en une double antiagrégation pendant trois mois, un traitement antihypertenseur ciblant une tension systolique inférieure à 140 mmHg, un traitement hypolipémiant visant un taux de LDL (*low density protein*) cholestérol inférieur à 1,81 mmol/l et une intervention sur l'hygiène de vie. A 30 jours, l'issue primaire (décès ou AVC) était atteinte par 14,7% des patients traités par angioplastie contre 5,8% dans le groupe traité médicalement, ce qui a motivé l'interruption précoce de cette étude. A noter que le taux de récurrences observé dans cette étude (12,2%/an) était inférieur aux données historiques suggérant un effet bénéfique du traitement médical intensif. En conclusion, un traitement médical agressif est supérieur à la revascularisation percutanée chez les patients avec sténoses intracrâniennes symptomatiques.



Nouveaux anticoagulants dans le traitement de la fibrillation auriculaire: après le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban est prometteur

L'anticoagulation par les antagonistes de la vitamine K chez des patients souffrant d'une fibrillation auriculaire (FA) réduit le risque d'AVC d'environ deux tiers, mais ce traitement nécessite un monitoring régulier et comporte un risque hémorragique majeur de 2 à 4% par année, raison pour laquelle seulement environ 50% des patients bénéficient d'une anticoagulation thérapeutique (tableau 1).^{11,12} L'apixaban, un inhibiteur direct du facteur Xa à prise orale et sans nécessité de monitoring sanguin, a démontré dans une étude récente une réduction de 55% du risque d'AVC comparé à un traitement d'aspirine, sans toutefois augmenter le risque d'hémorragie majeure.¹³ L'étude randomisée en double aveugle ARISTOTLE a comparé l'anticoagulation par apixaban 2x5 mg par jour avec un traitement de warfarine (INR – *International normalized ratio* – visé entre 2 et 3) chez des patients souffrant d'une FA chronique avec au moins un critère du score de CHADS2.¹⁴ L'étude a inclus 18201 patients suivis pendant en moyenne 1,8 an. Le groupe traité par apixaban a eu significativement moins d'AVC ischémiques, hémorragiques et de tout autre événement embolique systémique (1,27 vs 1,6% par an, p=0,01, HR: 0,79; IC 95%: 0,66-0,95; p<0,001). Comme espéré, la survenue d'hémorragies majeures a été fortement diminuée sous apixaban (HR: 0,69, IC 95%: 0,60-0,80), particulièrement le taux d'AVC hémorragiques, réduit de presque 50% en comparaison avec le traitement par warfarine. Par contre, il n'y a pas eu de différence significative du nombre d'AVC ischémiques entre les deux groupes, indiquant surtout un bénéfice de sécurité hémorragique et non un avantage thérapeutique. Pour conclure, l'apixaban semble fournir au moins une efficacité anticoagulante équivalente aux antagonistes de la vitamine K tout en ayant un risque hémorragique plus faible. Par ailleurs, l'absence de nécessité de monitoring pourrait augmenter la compliance des patients. Des études coût-efficacité seront nécessaires pour évaluer la place de ce nouveau traitement dans la FA. Actuellement, l'apixaban n'est commercialisé qu'au dosage de 2,5 mg pour la prévention d'événements thromboemboliques postopératoires.

PATHOLOGIE PULMONAIRE

Prévention des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO): l'azithromycine efficace pour une population bien choisie

Les épisodes d'exacerbation sévère de BPCO sont associés à une mortalité élevée à 30 jours (26%), et à un déclin rapide de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie.^{15,16} La diminution des exacerbations par une utilisation correcte de glucocorticoïdes inhalés, de bêta-2 agonistes de longue durée d'action (LABAs), et d'anticholinergiques de longue durée d'action (LAMAs), chez des patients sélectionnés, n'est plus à démontrer. Une étude prospective en double aveugle de grande envergure chez 1577 patients recevant soit 250 mg d'azithromycine par jour, soit un placebo, avec un suivi d'un an, a montré, qu'ajoutée au traitement habituel, l'azithromycine est associée à une réduction significative de la fréquence des exacerbations et une amélioration de la qualité de vie (1,48 vs 1,83 exacerbation par an, p=0,01, HR: 0,73; IC 95%: 0,63-0,84; p<0,001).¹⁷ Les patients étudiés étaient âgés de plus de 65 ± 9 ans, dont 74% souffraient d'une BPCO de stade III ou IV selon GOLD, 60% étaient sous oxygénothérapie au long cours, 50% sous corticoïdes, LAMAs et LABAs inhalés, et 84% avaient nécessité des corticoïdes systémiques pour une exacerbation dans les douze mois précédents. Le temps jusqu'à la première exacerbation était presque deux fois plus long chez les patients sous azithromycine (266 jours (IC 95%: 227-313) vs 174 jours (IC 95%: 143-215)), avec une amélioration significative de la qualité de vie. En contrepartie, on notait chez les patients sous azithromycine, une faible diminution de l'audition chez 5% d'entre eux et une augmentation de la colonisation nasopharyngée par des bactéries résistantes aux macrolides, sans toutefois d'augmentation des pneumonies dues à ces germes. L'effet sur les patterns de résistance des germes de la communauté n'a pas pu être mesuré. Toutefois, une étude sur les proches de patients atteints de mucoviscidose sous azithromycine au long cours n'avait pas démontré de changement de ces patterns de résistance.¹⁸ Ces résultats suggèrent que chez des patients présentant des exacerbations fréquentes malgré un traitement bronchodilatateur

Tableau 1. Caractéristiques des outils de screening et principaux résultats

(Adapté de réf. 1).

	CT	Radiographie
Participants avec un nodule suspect de néoplasie*	39,1%	16,2%
Faux positifs	96,4%	94,5%
Faux négatifs	4,1%	14,5%
Incidence des tumeurs pulmonaires	645/100 000 personnes/année	572/100 000 personnes/année
Pourcentage de cancers détectés par le screening**	61,2%	29,6%
Complications liées aux investigations	1,4% (seize décès)	1,6% (dix décès)
Mortalité liée au cancer pulmonaire	247/100 000 personnes/année	309/100 000 personnes/année
Mortalité globale	1302/100 000 personnes/année	1395/100 000 personnes/année

* Au moins une fois lors des trois screening; ** autres diagnostics posés en dehors de la période de screening ou chez les participants ne s'étant pas présentés au screening.



optimal ou chez les patients sous oxygénothérapie au long cours et sans contre-indication, un traitement d'azithromycine 250 mg/jour pourrait être proposé pour diminuer la fréquence des exacerbations et améliorer la qualité de vie.

CANCER DU POUMON: DES PISTES POUR LE DÉPISTAGE

Le rôle de la tomographie à faible dose (CT *low dose*), la population à dépister, et le rapport coût-bénéfice restent à préciser

Les pathologies liées au tabagisme restent actuellement les premières causes de mortalité prématurée à travers le monde et l'Organisation mondiale de la santé prédit, d'ici à 2030, huit millions de morts par année. Outre les pathologies cardiovasculaires et pulmonaires, la consommation de tabac est responsable de 30% de la mortalité par cancer, dont le cancer du poumon est la tumeur la plus fréquente conduisant au décès. Malgré un effort constant pour le dépistage précoce, aucune étude n'avait jusqu'à présent démontré un bénéfice sur la mortalité.

La National lung screening trial est une étude multicentrique randomisée, réalisée aux Etats-Unis, visant à évaluer l'incidence des tumeurs pulmonaires, leur stade et la mortalité, à l'ère du dépistage par scanner *low dose*.¹⁹ Les 53 454 participants inclus étaient des fumeurs (au moins 30 unités paquets/année) ou ex-fumeurs ayant arrêté dans les quinze dernières années, âgés entre 55 et 74 ans. Ils ont été randomisés pour bénéficier soit d'une radiographie standard, soit d'un CT-scan *low dose*, réalisé peu après l'inclusion, puis de façon annuelle pour un total de trois dépistages. Les lésions suspectes de néoplasie, définies comme un nodule non calcifié de taille supérieure à 4 mm, étaient investiguées selon un protocole propre à chaque centre. Le suivi s'est prolongé sur une médiane de six ans et demi. On note un taux élevé de faux positifs dans les deux bras de l'étude, 96,4% dans le bras CT et 94,5% dans le bras radiographie (tableau 1). En définitif, 1060 cancers, équivalent à 645 cas par 100 000 personnes/année dans le groupe CT, et 94,1 équivalent à 572 cas par 100 000 personnes/année dans le groupe radiographie ont été confirmés histologiquement (rate ratio (RR): 1,13; IC 95%: 1,03-1,23). Dans chaque bras, le pourcentage de cancers en stade IA et IB était plus élevé après un dépistage positif. Lors des deuxième et troisième dépistages, il y avait moins de cancers de stade IV dans le groupe CT par rapport au groupe radiographie. Les cancers à petites cellules ont été principalement découverts à un stade avancé. Le groupe CT a montré une diminution relative de la mortalité spécifique liée au cancer pulmonaire de 20%. Il serait donc nécessaire de dépister 320 personnes à haut risque par CT *low dose* comparativement au cliché standard pour prévenir un décès. Ont participé au succès de l'étude une mortalité opératoire basse et des complications de procédures invasives d'autant moins fréquentes que les patients n'avaient pas de diagnostic final de tumeur et étaient dans le groupe CT.

Malgré ces résultats, la population susceptible de bénéficier du dépistage, en dehors des critères d'inclusion de l'étude, reste encore à définir. De plus, la fréquence et

la durée du *screening* à proposer ne sont pas connues. Par ailleurs, au vu du nombre impressionnant de faux positifs, un raffinement des caractéristiques des nodules à considérer «suspects» et une standardisation de leur prise en charge permettraient peut-être d'améliorer les performances du dépistage. Enfin, il faut opposer au bénéfice du *screening*, le coût et le risque inhérents aux examens complémentaires invasifs et à l'exposition aux radiations.

Une radiographie du thorax de contrôle après une pneumonie n'est pas à recommander en raison du faible rendement et de l'absence d'impact sur le pronostic

Certaines recommandations internationales proposent de réaliser une radiographie de contrôle après une pneumonie, notamment à la recherche d'un cancer pulmonaire. Une étude canadienne multicentrique a suivi pendant cinq ans une cohorte de 3398 patients après une pneumonie définie cliniquement et confirmée par l'imagerie.²⁰ A 90 jours, 1,1% des patients a développé une tumeur pulmonaire, 2,3% au terme du suivi total. Aucun diagnostic de cancer n'a été posé chez les moins de 40 ans. Le sexe masculin (RR: 1,8; IC 95%: 1,1-2,9), un âge de plus de 50 ans (RR: 19,0; IC 95%: 5,7-63,6) et un tabagisme actif (RR: 1,7; IC 95%: 1-3) étaient tous associés à la survenue d'une tumeur sur l'ensemble du suivi dans le modèle multivarié. 40% ont bénéficié d'une radiographie de contrôle dans les 90 premiers jours. Seulement 2,5% des clichés ont abouti au diagnostic de tumeur pulmonaire. Par extrapolation, les auteurs suggèrent que si toute la cohorte avait bénéficié du *screening*, 1,7% des radiographies aurait été diagnostique contre 2,8%, si l'examen était restreint aux patients de plus de 50 ans, stratégie qui aurait identifié 98% des tumeurs. Par ailleurs, 96% des patients dépistés souffrant d'une tumeur pulmonaire sont morts une année après le diagnostic. Un *screening* radiographique après pneumonie semble donc non recommandable en raison du faible rendement et de l'absence d'impact sur le pronostic.

PATHOLOGIE GASTRO-INTESTINALE

Nouvel antiviral dans l'hépatite C (VHC): le télaprévir est à envisager pour les patients porteurs du génotype 1 et ne répondant pas à l'interféron- α pégylé et la ribavirine

Le traitement de l'hépatite C comporte actuellement une combinaison d'interféron- α pégylé et de ribavirine administrée pendant 24-48 semaines. Malgré ce traitement prolongé, une réponse virale soutenue (ARN VHC indétectable à 24 semaines) n'est observée que chez 40-50% des patients souffrant d'une hépatite C de génotype 1, dont la prévalence est importante en Europe (environ 50% en Suisse).^{21,22} L'étude de phase III ADVANCE, multicentrique, randomisée et en double aveugle, a investigué l'efficacité du télaprévir, un nouvel inhibiteur de la protéase NS3/4A.²³ 1088 patients infectés par le virus de l'hépatite C ont été attribués à un des trois groupes suivants: interféron- α pégylé et ribavirine (PR) avec placebo ou associé à huit, respectivement douze semaines de télaprévir (T8PR et T12PR) à une dose de 750 mg 3x/jour, période suivie pour



tous les groupes d'un traitement d'interféron- α pégylé et ribavirine pour une durée totale de 24 à 48 semaines en fonction de la présence ou non d'une réponse virale étendue (ARN VHC indétectable à quatre et douze semaines). Le télaprévir a permis l'obtention d'une réponse virale soutenue (RVS) plus souvent fréquente: 75% pour T12PR et 69% pour T8PR contre 44% pour le groupe PR, un effet clairement maintenu à 72 semaines. Une réponse virale étendue était atteinte chez 58 et 57% dans les groupes té-

laprévir contre 8% dans le groupe PR, permettant un traitement raccourci à 24 semaines avec une RVS de 89 et 83% dans les deux groupes télaprévir. A la lumière de ces résultats, un traitement de télaprévir pendant douze semaines associé à de l'interféron- α pégylé et de la ribavirine pourrait à l'avenir être utile pour plus de 50% des patients porteurs d'un génotype I ne répondant pas à la thérapie actuelle.

Implications pratiques

> Pathologie cardiovasculaire

- Chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, la revascularisation par pontage aortocoronarien offre peu d'avantages par rapport à un traitement médicamenteux. L'évaluation de la viabilité myocardique ne permet pas d'identifier un sous-groupe qui bénéficierait davantage de la revascularisation
- Le remplacement valvulaire aortique percutané devrait être réservé aux patients inopérables. Pour les patients à haut risque mais opérables, le remplacement chirurgical doit être préféré
- Pour la prise en charge des sténoses intracrâniennes, le traitement médicamenteux est supérieur au stenting. En effet, l'angioplastie percutanée avec stenting est délétère et le traitement agressif des facteurs de risque cardiovasculaire permet de réduire le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral
- L'apixaban, un inhibiteur du facteur Xa oral, est prometteur pour la prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire

> Pathologie pulmonaire

- L'azithromycine en administration prolongée semble être efficace pour réduire la fréquence des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive, dans une population bien choisie
- Le rôle de la tomographie à faible dose (CT *low dose*) pour le dépistage de cancer pulmonaire, la population à dépister, et le rapport coût-bénéfice de ce dépistage doivent encore être précisés
- Une radiographie de thorax standard après une pneumonie pour détecter un éventuel cancer pulmonaire n'est pas recommandée en raison du faible rendement et de l'absence d'impact sur le pronostic

> Pathologie gastro-intestinale

- Le traitement par télaprévir, une nouvelle antiprotéase, est à envisager pour les patients porteurs d'hépatite C de génotype I qui ne répondent pas à l'interféron- α pégylé et la ribavirine

Bibliographie

- 1 ** Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
- 2 Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
- 3 * Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
- 4 Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan stroke study. *Stroke* 1995;26:14-20.
- 5 Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16.
- 6 Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- 7 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
- 8 Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693-704.
- 9 Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass study group. *N Engl J Med* 1985;313:1191-200.
- 10 Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
- 11 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 12 Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-34.
- 13 * Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364: 806-17.
- 14 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 15 Berkus J, Nolin T, Mardh C, Karlstrom G, Walther SM. Characteristics and long-term outcome of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: An analysis of cases in the Swedish intensive care registry during 2002-2006. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:759-65.
- 16 Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- 17 Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
- 18 Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Gerritsen SA, et al. Macrolide-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in cystic fibrosis patients: Is there transmission to household contacts? *J Antimicrob Chemother* 2007;60:665-8.
- 19 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- 20 Tang KL, Eurich DT, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Incidence, correlates, and chest radiographic yield of new lung cancer diagnosis in 3398 patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2011;171:1193-8.
- 21 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
- 22 Goossens N, Negro F. New treatments against hepatitis C, which targets, what timeline? *Rev Med Suisse* 2011;7:1683-8.
- 23 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.

* à lire

** à lire absolument