

# Médecine interne hospitalière

Dr SEBASTIAN CARBALLO<sup>a</sup>, Pr JACQUES SERRATRICE<sup>a</sup>, Dr CHRISTOPHE MARTI<sup>a</sup>, Pr ARNAUD PERRIER<sup>a</sup> et Dr JÉRÔME STIRNEMANN<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 130-4

**Les progrès en médecine passent souvent par une redéfinition des pathologies et des cibles thérapeutiques. Ceci traduit tout naturellement les avancées dans la compréhension physiopathologique des maladies et entités cliniques. C'est ainsi que l'ère du traitement par agents biologiques arrive dans le domaine des maladies cardiovasculaires. Cette revue sélective de la littérature revoit certaines des études parues cette année dans les domaines de médecine interne cardiovasculaire, pulmonaire et thrombotique.**

## Internal medicine in the hospital setting

*Progress in medical practice is often the result of a redefinition of pathologies and therapeutic targets. This is a natural translation of advances made in the pathophysiological understanding of disease and clinical entities. In this manner, the use of biological agents is entering the field of cardiovascular medicine. This selective review of the literature summarizes certain studies published this year in the areas of internal, cardiovascular, pulmonary and thrombotic medicine.*

## PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Chez les patients avec une hypertension artérielle (HTA), une cible de tension systolique en dessous de 120 mmHg est associée à une diminution de la mortalité et d'événements cardiovasculaires, aux dépens d'un nombre d'effets secondaires plus important.

L'HTA reste très prévalente, en particulier chez les sujets âgés de plus de 60 ans.<sup>1</sup> La pression artérielle systolique est la forme la plus fréquente et constitue un facteur de prédiction indépendant pour les événements coronariens, l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale terminale.<sup>2,3</sup> Bien que le traitement de l'HTA soit associé à une réduction d'événements cardiovasculaires,<sup>4</sup> la cible de tension artérielle systolique qui devrait être visée n'est pas connue.

Une étude randomisée prospective publiée cette année, portant sur 9361 patients, essaie de répondre à cette question.<sup>5</sup> Des patients hypertendus avec une pression systolique de plus de 130 mmHg, non diabétiques, ont été randomisés dans deux bras, l'un avec une cible de traitement antihypertenseur standard à moins de 140 mmHg, l'autre plus intensif, avec une cible à moins de 120 mmHg. Toutes classes de traitement antihypertenseur pouvaient être utilisées. L'étude a été interrompue après un suivi médian de 3,26 ans en raison d'un taux d'événements dans le groupe intensif significativement plus bas que dans le groupe standard. L'issue clinique principale,

qui était un composite d'infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, AVC, insuffisance cardiaque ou mortalité cardiovasculaire, est survenue dans 1,65%/année dans le groupe intensif vs 2,19%/année dans le groupe standard (HR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,89;  $p < 0,001$ ). La mortalité toutes causes confondues était également diminuée dans le groupe intensif (HR: 0,73; IC 95%: 0,6-0,9;  $p = 0,003$ ), avec toutefois, dans ce groupe, un taux d'événements indésirables augmenté tels que l'hypotension, les syncopes et l'insuffisance rénale aiguë.

Cette étude, bien menée, avec un design clair, aura des implications importantes pour la prise en charge des patients avec une HTA, même si une attention particulière devra être portée par rapport aux effets indésirables des traitements anti-hypertenseurs.

La spironolactone est le traitement le plus efficace chez les patients présentant une HTA résistante, déjà traités par trois classes de médicaments.

Le terme d'hypertension artérielle résistante est réservé aux patients présentant une HTA de plus de 140 mmHg, malgré l'administration de trois traitements antihypertenseurs, et concerne environ 10% des patients chez qui le diagnostic d'HTA est posé.<sup>6,7</sup> Ces patients ont un risque plus élevé de mortalité et d'événements cardiovasculaires. Une tendance récente est l'idée que l'HTA chez certains patients échappe aux traitements médicamenteux et que des interventions telles que la dénervation rénale pourraient être proposées, ceci sans aucune évidence que cela soit bénéfique.<sup>8</sup>

Des auteurs ont formulé l'hypothèse que l'HTA résistante est de manière prédominante liée à une rétention sodée accrue et que, dans ce contexte, des traitements diurétiques pourraient constituer un traitement additionnel efficace. Une étude en double-aveugle, placebo contrôlée, avec *cross-over*, publiée cette année, répond à ces interrogations.<sup>9</sup> Sur une période de douze mois, des patients avec HTA résistante ont été randomisés à recevoir, en plus de leur traitement de base (qui devait comprendre un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'aldostérone, un anticalcique et un diurétique), un traitement supplémentaire à base de spironolactone, doxazosine, bisoprolol ou placebo. Ces traitements étaient administrés pour des périodes de six semaines. L'analyse de 230 patients révèle que la réduction de la pression systolique est plus grande chez les patients recevant de la spironolactone (-8,7 mmHg; IC 95%: -9,72 - -7,69,  $p < 0,001$ ) comparée au placebo, et -4,26 mmHg comparée à la doxazosine ou au bisoprolol. L'implication clinique est importante et suggère qu'avant d'envisager des gestes invasifs non prouvés, une optimisation du traitement médicamenteux devrait être privilégiée.

<sup>a</sup>Service de médecine interne générale, HUG, 1211 Genève 14  
sebastian.carballo@hcuge.ch

L'inhibition de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) avec des anticorps spécifiques réduit le cholestérol LDL ainsi que les événements cardiovasculaires. Le profil de sécurité exact de ces agents est encore à déterminer.

L'hypercholestérolémie, et notamment celle liée aux LDL, constitue un des facteurs de risque cardiovasculaires majeurs. Le traitement par les statines diminue ce risque à travers des effets pléomorphes, parmi lesquels figure l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase, une enzyme impliquée dans la production de cholestérol. Toutefois, à travers un phénomène de rétrocontrôle négatif, les statines augmentent également l'expression de la PCSK9, ce qui diminue paradoxalement leur efficacité.

C'est le début d'un raisonnement qui, en passant par la découverte de mutations génétiques associées soit à une hypercholestérolémie familiale, soit à des hypocholestérolémies importantes, a mené à la proposition que l'inhibition de PCSK9 par des anticorps spécifiques pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique.<sup>10-12</sup>

Plusieurs anticorps anti-PCSK9 seront bientôt disponibles, dont l'alirocumab. Une étude de phase 3, randomisée, portant sur 2341 patients déjà traités par une statine, démontre, après 24 semaines de suivi, une diminution de 62% ( $p < 0,001$ ) du taux de LDL par rapport au placebo.<sup>13</sup> Sur un suivi de 78 semaines, et après analyse post-hoc, le groupe traité par l'alirocumab présentait une diminution significative d'événements cardiovasculaires, composite de mortalité coronarienne, infarctus du myocarde fatal ou non, AVC, angor instable (1,7% vs 3,3%; HR: 0,52; IC 95%: 0,31-0,9;  $p = 0,02$ ). Il faudra noter toutefois une augmentation d'effets secondaires, dont des troubles neurocognitifs. Ceci devra être pris en compte lors d'analyses de sécurité sur des populations plus grandes.

Les inhibiteurs de PCSK9 représentent probablement une nouvelle ère dans le traitement de l'hypercholestérolémie et des maladies cardiovasculaires, mais il faudra apprendre à les manier et rester vigilant par rapport au profil de sécurité.

Une prise en charge médicamenteuse initiale pour la cardiopathie ischémique stable semble équivalente à une approche avec revascularisation percutanée, et ceci au long cours.

Les progrès manifestes dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus depuis plus de vingt ans ont initialement été appliqués aux patients présentant une cardiopathie ischémique stable. L'étude COURAGE, publiée en 2007, démontrait que chez ces patients, une prise en charge initiale avec une revascularisation percutanée (PCI) n'était pas supérieure à une prise en charge avec l'arsenal médicamenteux contemporain comprenant notamment des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bêtabloquants et une statine.<sup>14</sup> Bien que des subtilités dans les gestes interventionnels tels que l'utilisation de la réserve de flux fractionnel (FFR) permettent d'identifier des patients avec une coronaropathie stable qui peuvent malgré tout bénéficier d'une revascularisation,<sup>15</sup> une gestion des patients avec un contrôle strict des facteurs de risque car-

diovasculaires peut être préconisée chez les patients peu symptomatiques.<sup>16</sup>

Avec un suivi médian de près de douze ans, les auteurs de l'étude COURAGE ont démontré que la stratégie décrite ci-dessus reste valable au long cours, sans différence de survie entre les deux groupes de patients.<sup>17</sup> Avec un suivi de 1211 patients, soit 53% de la cohorte initiale, il y a eu 25% de décès dans le groupe PCI contre 24% dans le groupe traitement médicamenteux (HR ajusté: 1,03; IC 95%: 0,83-1,21;  $p = 0,76$ ).

## PATHOLOGIES PULMONAIRES

L'administration de corticostéroïdes lors de pneumonies d'acquisition communautaire (PAC) permet de réduire les complications ainsi que la durée de séjour d'environ un jour. L'effet sur la mortalité reste incertain.

Les PAC nécessitant une hospitalisation sont associées à une mortalité supérieure de 10% malgré les traitements antibiotiques.<sup>18</sup> Le bénéfice d'une corticothérapie adjuvante est débattu depuis plus de 50 ans et deux essais randomisés ont été publiés cette année sur ce sujet.<sup>19,20</sup>

Le plus grand de ces essais a été mené dans sept hôpitaux suisses et a inclus 795 patients avec une PAC nécessitant une hospitalisation (PSI (Pneumonia severity index) médian 90 pts).<sup>19</sup> Le traitement par stéroïdes (prednisone 50 mg/jour pendant sept jours) était associé à une réduction d'environ un jour du temps jusqu'à stabilité clinique et de la durée d'hospitalisation. Le risque d'hyperglycémie était plus élevé chez les patients traités par stéroïdes (19 vs 11%), mais cet effet secondaire était en général transitoire. Aucune différence n'était observée sur la mortalité. Le deuxième essai a inclus 120 patients avec une PAC sévère selon les critères de l'American Thoracic Society et une élévation de la protéine C-réactive supérieure à 150 mg/l.<sup>20</sup> L'administration de stéroïdes (prednisolone 2x0,5 mg/kg/jour pendant cinq jours) permettait une réduction des complications précoces (décès, état de choc ou besoin d'une ventilation mécanique) et tardives.

Une méta-analyse, incluant ces deux études de bonne qualité et 1974 patients,<sup>21</sup> a confirmé une réduction d'un jour (IC 95%: 0,21-1,79) de la durée de séjour et du temps jusqu'à stabilité clinique (IC 95%: 0,35-2,08), et du risque de détresse respiratoire aiguë ou de recours à une ventilation mécanique.<sup>21</sup> En revanche, la réduction de la mortalité n'atteignait pas la significativité statistique.

La vaccination grippale contre le virus de l'influenza semble diminuer la probabilité d'être hospitalisé pour une PAC.

Une étude américaine prospective observationnelle s'est intéressée à la prévalence de la pneumonie à influenza chez les patients vaccinés contre la grippe.<sup>22</sup> Parmi 2767 patients (enfants >6 mois et adultes) inclus pour une PAC dans huit hôpitaux des Etats-Unis entre 2010 et 2012, 162 (5,9%) étaient positifs pour le virus influenza (RT-PCR sur frottis nasopharyngé), 1196 étaient positifs pour d'autres virus et 1409 étaient

négatifs pour les virus. Sur les 162 pneumonies à influenza, 28 patients (17%) étaient vaccinés contre la grippe, alors que 766/2605 (29%) avec des pneumonies influenza négatives avaient été vaccinés. L'OR ajusté comparant la vaccination chez les patients avec pneumonie à influenza et la vaccination chez les patients avec pneumonie sans influenza était calculé à 0,43 (IC 95%: 0,28-0,68), avec une efficacité de la vaccination antigrippale estimée à 56,7% (IC 95%: 31,9-72,5).

## PATHOLOGIE THROMBOTIQUE

Chez les patients avec une fibrillation auriculaire (FA), anticoagulés par warfarine, ne pas effectuer un relais d'anticoagulation avec des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) lors d'une intervention chirurgicale électorale est non inférieur au relais et diminue le risque hémorragique.

La gestion du relais de l'anticoagulation orale (RAO) lors d'explorations complémentaires invasives est un souci quotidien pour le praticien. Les accidents hémorragiques ou thrombotiques peuvent survenir lors cette période critique. Ceci soulève la question de la meilleure attitude à avoir vis-à-vis de l'anticoagulation chez ces patients, en fonction du risque de l'intervention diagnostique et du risque thromboembolique sous-jacent. La question se pose typiquement chez les patients avec une FA.

Une étude récente montre que relayer l'anticoagulation orale chez les patients porteurs de FA est associé à un risque accru de saignement et d'effets secondaires.<sup>23</sup> Ces données suggèrent qu'un RAO systématique ne devrait pas être utilisé. Dix à 15% nécessitent l'arrêt transitoire du traitement pour une intervention chirurgicale ou une exploration invasive chaque année.<sup>24,25</sup>

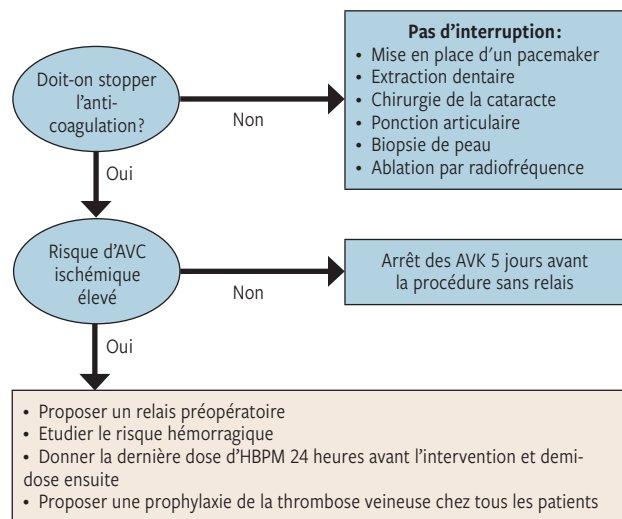
Douketis et coll. ont tenté de répondre par une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, portant sur une population de patients suivis pour FA, chez qui la warfarine a été stoppée en vue d'une intervention chirurgicale.<sup>26</sup> L'étude a porté sur 1884 patients, 950 traités par placebo et 934 par une HBPM. L'incidence des événements thromboemboliques était de 0,4% dans le groupe placebo contre 0,3% dans le groupe HBPM (différence de risque de 0,1%; IC 95%: 0,6-0,8;  $p=0,01$  pour la non-infériorité). L'incidence des événements hémorragiques majeurs était de 1,3% dans le groupe placebo contre 3,2% dans le groupe HBPM (risque relatif: 0,41; IC 95%: 0,2-0,78;  $p=0,005$  pour la supériorité). Ainsi, les auteurs concluent d'une part, que dans cette population, ne pas faire de relais d'anticoagulation par HBPM n'est pas inférieur, en termes de prévention d'événement thromboembolique, au relais par HBPM et d'autre part, que cette attitude diminue le risque d'événement hémorragique majeur. Certaines limites sont à apporter à ces résultats: seuls 26 et 32 patients des deux groupes ont eu un score de CHADS<sub>2</sub> >5. Les patients devant subir des interventions à très haut risque n'étaient pas représentés. Aucun patient n'était porteur de valve mécanique. Le taux global d'événements thromboemboliques était plus bas qu'attendu. La reprise du traitement anticoagulant a été tardive,<sup>27</sup> sans procédure standardisée.<sup>28</sup> L'utilisation croissante des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) a diminué sa pertinence. Tou-

tefois, dans l'étude RE-LY, chez les patients traités par NACO, les événements hémorragiques majeurs étaient plus fréquents lors du relais, sans augmenter les événements thrombotiques.<sup>26</sup> Un algorithme proposé par Tafur et coll. peut aider dans la décision (figure 1).<sup>29</sup>

**FIG 1** Algorithme d'aide à la décision

Pour l'anticoagulation des patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire selon le type d'intervention prévue.

AVK: antivitamines K; HBPM: héparines de bas poids moléculaire.



(Adaptée de réf.<sup>29</sup>).

## PATHOLOGIE RHUMATISMALE

Si l'injection épidurale de corticostéroïdes pour des radiculopathies apporte un bénéfice immédiat sur la douleur et la fonction, elle n'a qu'un petit effet à moyen terme et ne modifie pas le risque de recours à la chirurgie. Dans le contexte d'un canal lombaire étroit, le niveau de preuves de son efficacité est limité.

Les lombosciatalgies constituent une plainte fréquente, avec des coûts de santé publique importants.<sup>30</sup> La situation la plus fréquente est celle d'une douleur lombaire basse non radiculaire, symptomatique d'une sténose du canal lombaire ou d'une hernie discale, qui survient chez 3 à 4% des patients. Malgré des conclusions divergentes des revues systématiques et des guidelines discordantes, l'utilisation d'injection épidurale a augmenté ces dernières années.<sup>31,32</sup>

Une revue systématique et une méta-analyse ont évalué l'évidence des bénéfices ou préjudices des injections épidurales chez des adultes porteurs de radiculopathies et de canal lombaire étroit.<sup>33</sup> Les auteurs ont étudié en double lecture 59 essais et quatre études observationnelles. Les articles étaient de taille variable et étudiaient des techniques différentes. La durée de suivi variait d'une semaine à trois ans. A l'issue de cette double lecture, seuls cinq essais sont considérés comme de bonne qualité, 40 de qualité moyenne et quatorze de mauvaise qualité, du fait de l'absence d'explications correctes

vis-à-vis de la méthode de randomisation ou de méthode d'aveugle inadéquat. Il apparaît que l'injection épidurale de stéroïdes par rapport au placebo est associée avec une meilleure évolution immédiate de la douleur (différence de moyenne standardisée: -7,55; IC 95%: -11,4 – -3,74, sur une échelle de 0 à 100 avec un niveau de preuves modéré), de la fonction rachidienne (différence de moyenne standardisée: -0,33; IC 95%: -0,56 – -0,09, avec un niveau de preuves bas) et du risque chirurgical à court terme (risque relatif: 0,62; IC 95%: 0,41-0,92, avec un niveau de preuves bas). Les effets sont inférieurs aux minima cliniques requis et il n'apparaît pas de bénéfice à long terme.

Cette méta-analyse confirme d'autres revues.<sup>34</sup> Il apparaît que si l'injection épidurale de corticostéroïdes au cours des radiculopathies apporte un bénéfice immédiat sur la douleur et peut-être la fonction, elle n'a qu'un effet modéré sur ces deux paramètres à moyen terme et ne modifie pas le risque de recours à la chirurgie à long terme. Quant à son effet dans le contexte d'un canal lombaire étroit, là encore, le niveau de preuves de son efficacité est lui aussi modéré.

1 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23.  
 2 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.  
 3 Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162:184-91.  
 4 Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood pressure lowering treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000;356:1955-64.  
 5 \*\* SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.  
 6 Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* 2012;345:e7473.  
 7 Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.  
 8 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.  
 9 Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; epub ahead of print.

10 Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.  
 11 Fasano T, Cefalu AB, Di Leo E, et al. A novel loss of function mutation of PCSK9 gene in white subjects with low-plasma low-density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:677-81.  
 12 Vogel RA. PCSK9 inhibition: The next statin? *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2354-5.  
 13 \*\* Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.  
 14 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.  
 15 De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208-17.  
 16 Fraker TD, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2264-74.  
 17 Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2015;373:1937-46.  
 18 Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64:1062-9.  
 19 Blum CA, Nigro N, Briel M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: A multi-

## PATHOLOGIE ONCOLOGIQUE

Une utilisation prolongée de petites doses d'aspirine ou d'AINS réduirait le risque de cancer colorectal.

S'appuyant sur une cohorte de patients atteints de cancer colorectal, issue du registre national danois, une étude cas-contrôle (10280 cancers colorectaux pour 102 800 contrôles entre 1994 et 2011) a montré que l'utilisation d'aspirine cardio ou d'AINS n'était pas associée à un risque accru de cancer colorectal. En outre, une utilisation prolongée (>5 ans) de petites doses d'aspirine ou d'AINS (particulièrement les AINS sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) réduisait même le risque de cancer colorectal (OR: 0,73; IC 95%: 0,54-0,99 pour l'aspirine et OR: 0,57; IC 95%: 0,44-0,74 pour les AINS sélectifs de la cox2).<sup>35</sup>

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

centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1511-8.  
 20 Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:677-86.  
 21 \* Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coeillo P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:519-28.  
 22 Grijalva CG, Zhu Y, Williams DJ, et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA* 2015;314: 1488-97.  
 23 Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131: 488-94.  
 24 Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30:1114-30.  
 25 Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.  
 26 Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.  
 27 Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery:

The Prospective Peri-Operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007;5:2211-8.  
 28 Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126: 1630-9.  
 29 Tafur A, Douketis JD. Perioperative anticoagulant management in patients with atrial fibrillation: Practical implications of recent clinical trials. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:666-71.  
 30 Martin BI, Deyo RA, Mirza SK, et al. Expenditures and health status among adults with back and neck problems. *JAMA* 2008;299:656-64.  
 31 Friedly J, Chan L, Deyo R. Increases in lumbosacral injections in the Medicare population: 1994 to 2001. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:1754-60.  
 32 Dean DD, Maruszak MB, Sandoval LF. Spinal injections: Trends in the US outpatient population. *South Med J* 2014;107: 528-9.  
 33 Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:373-81.  
 34 Chou R. ACP Journal Club. Review: Epidural corticosteroids reduce short- but not long-term leg pain and disability in sciatica. *Ann Intern Med* 2013;158:JC7.  
 35 Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sorensen HT. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2015; 163:347-55.

\* à lire  
 \*\* à lire absolutement