



Dix ans de **REVUE** de la littérature en médecine interne générale – un premier bilan

Rev Med Suisse 2015; 11: 193-8

O. Pasche
N. Senn
O. Bugnon
J. Cornuz
P. Bodenmann

Drs Olivier Pasche, Nicolas Senn,
et Patrick Bodenmann
Prs Olivier Bugnon et Jacques Cornuz
PMU, 1011 Lausanne
olivier.pasche@hospvd.ch

Ten years of literature review in general internal medicine – a first assessment

A group of family physicians in an outpatient clinic in Switzerland prospectively followed scientific literature for ten years. What to remember among the numerous articles retrieved and which paper really changed our practice? If many readings are quickly forgotten, some of them marked our minds and changed our habits. This article is a summary of our efforts to keep the essential tools in clinical practice.

Quels enseignements pharmacothérapeutiques retenir de dix ans de suivi de la littérature scientifique en médecine interne générale ambulatoire? Si de nombreuses lectures ont vite été oubliées, certaines d'entre elles ont marqué nos esprits et changé notre pratique, comme autant de coups de burin dans le bloc imposant de la médecine contemporaine. Avec le temps, l'image qui semble sortir de la pierre est celle d'une statue dépouillée de ses mythes, façonnée pour durer.

INTRODUCTION

Quoi de plus naturel pour un médecin que de tenir ses connaissances scientifiques à jour?¹ Mettre en commun le fruit de ses lectures avec ses pairs nécessite en revanche plus d'organisation. C'est pourtant le défi que se sont fixés depuis dix ans de nombreux collègues à la Policlinique médicale universitaire (PMU) de Lausanne et qui a permis d'alimenter chaque année la *Revue Médicale Suisse* d'un article de revue de la littérature en médecine interne générale ambulatoire.²⁻¹¹ Aujourd'hui, nous souhaitons partager notre expérience avec nos lecteurs et collègues et esquisser une réflexion sur l'évolution de notre profession.

PERSPECTIVE HISTORIQUE

Avant de revenir sur les années 2005 à 2014, il convient de faire un retour sur la deuxième partie du XX^e siècle. La grande majorité des médicaments que nous prescrivons aujourd'hui sont issus de l'essor extraordinaire des sciences médicales qui a suivi la Seconde Guerre mondiale. Cet élan d'innovation s'inscrit dans la continuité du mouvement scientifique de la Renaissance, mettant le chercheur au service de l'exactitude et de l'objectivité au moyen de la méthode hypothético-déductive.¹²

Dans le domaine des médicaments en médecine interne générale, la plupart des classes thérapeutiques de base ont été commercialisées dans les années 1980 (anti-H1, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), statines, macrolides, céphalosporines, etc.).¹³⁻¹⁹ Dans les années 1990, la pharmacopée a principalement été agrémentée par la multiplication des molécules de structures chimiques analogues (IPP, statines, IECA, sartans, AINS, énantiomères, etc.) au sein d'une même classe pharmacologique (*me-too drugs*). Une connaissance plus détaillée des mécanismes d'action des médicaments (familles de récepteurs, etc.) a apporté également de nouveaux arguments promotionnels (sélectivité, puissance).²⁰⁻²² Généralement, cette stratégie industrielle n'a pas conduit à des améliorations pharmacothérapeutiques majeures. Depuis le début des années 2000, l'innovation a été dominée, en médecine générale, par la thématique des génériques alors que, dans certaines spécialités, des nouveautés issues de la biotechnologie sont apparues: anticorps monoclonaux, interférons et thérapies dites ciblées au profit de maladies oncologiques ou auto-immunes.



ENJEUX DE LA RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE

L'éclairage sur les dérives de la recherche pharmacologique publiées au début des années 2000, notamment par notre collègue de Berne, Peter Jüni,²³ a eu un impact considérable sur l'utilisation de classes thérapeutiques telles que celle des anti-inflammatoires COX-2-sélectifs dont l'usage a été remis en question.^{24,25} Quelques années plus tard, le *New England Journal of Medicine* publiait un article révélant l'importance de la non-diffusion de résultats négatifs d'essais randomisés sur l'effet d'un traitement, ce que l'on appelle le biais de publication.²⁶ S'il ne s'agit pas forcément de manipulation intentionnelle, il n'en est pas moins l'expression d'une réalité de la recherche, celle de la fréquente non-publication de résultats défavorables dont la conséquence est de surévaluer l'effet des traitements médicamenteux, dans le cas présent, celui de la classe des antidépresseurs. Ces exemples, parmi d'autres, justifient l'encadrement de la recherche par des règles contraignantes, comme l'obligation d'enregistrer tout essai clinique (par exemple, sur un site tel que www.clinicaltrials.org), de respecter un canevas strict de rédaction scientifique (CONSORT check-list, www.consort-statement.org), voire de rendre publiques les bases de données ayant servi à la recherche.²⁷

NOUVELLES DONNÉES SUR LES MÉDICAMENTS

Depuis dix ans, quelles sont les nouveautés thérapeutiques en médecine interne générale ambulatoire? Tout d'abord, il y a eu quelques «nouveautés» retirées du marché en raison d'effets indésirables, peu fréquents mais sévères, par exemple dans le domaine métabolique, la rosiglitazone (Avandia), l'orlistat (Xenical) ou le rimonabant (Acomplia).²⁸⁻³⁰ Il y a également eu des espoirs exagérés pour certains médicaments dont l'impact clinique s'est finalement révélé faible, comme les inhibiteurs de la cholinestérase et les bloqueurs du récepteur du NMDA (acide N-méthyl-D-aspartate) dans le domaine des démences, la chondroïtine dans le traitement de l'arthrose, l'ézétimibe dans le domaine des dyslipidémies.³¹⁻³⁴ Quelques nouvelles classes thérapeutiques semblent faites pour durer comme les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) ou les analogues du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) destinés au traitement du diabète ou la varénicline contre la dépendance nicotinique au tabac; les nouveaux anticoagulants oraux (inhibiteurs du facteur Xa et inhibiteurs de la thrombine), dont l'effet semble au moins équivalent aux coumariniques dans la prévention des accidents cérébrovasculaires en cas de fibrillation auriculaire, ne nécessitent pas d'adaptation posologique pour leur effet anticoagulant.³⁵⁻³⁹ Cependant, des zones d'ombres planent sur ces nouveautés: pour les nouveaux anticoagulants, le problème de leur difficile réversibilité, et pour les gliptines, le manque de données concernant leur impact sur la mortalité.^{40,41} Plus récemment, une polémique a éclaté au sujet du dabigatran (Pradaxa) concernant la rétention d'informations par la firme Boehringer Ingelheim à propos de données concernant la titration du médicament en fonction de l'activité anticoagulante du plasma.⁴² Enfin, l'impact coût-efficacité de ces nouvelles

molécules par rapport au traitement standard est peu connu. Une étude publiée en 2011 postulait en effet que la place de ces nouveaux médicaments devrait être restreinte aux patients non compliants ou avec un INR très variable.⁴³

L'accession d'un traitement à une place universellement reconnue comme une nouveauté utile en médecine interne générale ambulatoire semble être une mission de plus en plus difficile pour la communauté scientifique et l'industrie, ce d'autant que les «affaires» médiatisées (Vioxx, Mediator, etc.) ont aussi conduit à un renforcement des exigences sanitaires en matière de pharmacovigilance et de surveillance postmarketing (plans de gestion des risques). A ce train, il paraît plausible que nous assistions à un assèchement de l'innovation thérapeutique en médecine de famille. Nous en voulons pour preuve l'exemple emblématique que nous fournit l'inféctiologie avec l'émergence de souches résistantes, par exemple, le staphylocoque doré ou le gonocoque, dont la résistance aux quinolones ou aux céphalosporines ne fait que progresser et pour lesquels une alternative solide pourrait venir à manquer.^{44,45}

NOUVEAUX MARCHÉS

Dans ce contexte, le développement industriel s'est orienté sur la recherche de nouveaux «marchés», notamment par le biais de la définition de nouvelles entités nosologiques à la limite du champ du pathologique classique (*lifestyle drugs*). Par exemple, au tournant des années 2000 déjà, est apparu le traitement de sildénafil (Viagra) dont on connaît le succès commercial. Dans la même vague, des médicaments bien connus ont été présentés comme des panacées contre de nouveaux maux, tels que les ISRS dans le traitement de l'éjaculation précoce. Plus singulier est la récupération d'effets indésirables connus à des fins thérapeutiques: par exemple contre la chute des cheveux comme pour l'antihypertenseur minoxidil ou l'antiandrogène finastéride.

Dans le domaine de la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, on a assisté à une baisse des normes. Ni la tension artérielle, ni la glycémie dans le diabète, ni les valeurs de cholestérol n'y ont échappé. Un retour de balancier est cependant à noter et une tendance suggère que les nouvelles recommandations proposeront des «normes» moins sévères.⁴⁶⁻⁵¹ S'achemine-t-on vers une stabilisation durable de ces valeurs cibles? L'avenir nous le dira.

REDYNAMISER LA CRÉATIVITÉ

Comme nous l'avons vu, dans un secteur dominé non seulement par la création de connaissances scientifiques mais également par la recherche du profit, il apparaît urgent d'intervenir. Faut-il ralentir pour mieux avancer? Certains scientifiques le pensent, comme l'écrivait Lisa Allera dans la revue *Nature* en 2006 déjà: «*Taking time to savour the rewards of slow science*» qui s'inscrit dans une mouvance, il est vrai très minoritaire, appelée «Slow Science» (<http://slow-science.org>).⁵² Le leitmotiv de ce mouvement est simple: il faut donner plus de temps aux scientifiques pour pouvoir réfléchir, créer et... se tromper.



Des solutions novatrices sont peut-être à chercher ailleurs que dans la découverte onéreuse de nouvelles molécules. Par exemple, l'efficacité (*efficacy*) d'un nouveau traitement peut avoir été démontrée dans les conditions idéales d'un essai clinique sans que les mêmes bénéfices puissent être retrouvés une fois utilisé dans la pratique. C'est ce que l'on nomme l'effectivité ou l'impact (*effectiveness*).⁵³ Dans ce domaine de recherche, la marge d'amélioration est grande et assurément au cœur des préoccupations de la médecine interne générale de demain.

EBM – REMISE EN CAUSE DES ACQUIS

En regroupant les publications qui ont retenu notre attention durant ces dix années, nous avons été frappés par la remise en question de nombreuses certitudes. Dans le **tableau 1** sont regroupés tous les articles concluant à l'absence d'efficacité de principes thérapeutiques pourtant classiques.⁵⁴⁻⁶⁴ On y trouve en particulier une remise en question de l'utilité des antibiotiques et des antiviraux dans de nombreuses affections fréquentes en ambulatoire. Dans le **tableau 2** figurent des publications remettant en question des stratégies cliniques non médicamenteuses bien ancrées dans les pratiques médicales.⁶⁵⁻⁷⁶ On voit en particulier que l'utilité de nombreuses stratégies de dépistage a de la peine à trouver sa validation selon les critères EBM. Il en va de même pour un certain nombre d'indications opératoires fréquentes. Toutes ces études ont pour point commun de mettre à mal des croyances, voire des mythes de la médecine contemporaine: la prévention, les antibiotiques, la cortisone, les pansements, la chirurgie, pour n'en citer que quelques-uns parmi les plus fortement chargés de sens symbolique. La notion même de «propre» et de «sale», telle que nous l'a enseigné la microbiologie, est aujourd'hui remise en question avec des découvertes surprenantes sur le microbiome.⁷⁷⁻⁸⁰ Par exemple, que la

transplantation de selles soit un jour reconnue dans le traitement d'une infection sévère comme la colite à *Clostridium difficile* aurait paru totalement hérétique il y seulement quelques années.⁸¹

DES MYTHES TENACES ET UNE INERTIE CERTAINE

Certaines pratiques sont plus tenaces que d'autres! Comment expliquer par exemple que certains médecins aient tant de peine à abandonner l'administration d'antibiotiques dans les cas de bronchite aiguë non compliquée? Une étude américaine publiée dans le *JAMA* en 2014 révèle que malgré l'accumulation de données parlant contre l'administration d'antibiotiques dans cette indication et la diffusion de guidelines et messages de santé publique, leur fréquence d'administration est restée constante, de l'ordre de 75%!⁸² Comment expliquer cette contradiction? L'inertie des pratiques professionnelles explique probablement en partie ce constat. Mais pourquoi ne pas aller plus loin et y voir aussi la marque de la puissance symbolique des mythes? Il est étonnant de constater à quel point la recherche a peu exploré ce domaine pourtant fondamental. La victoire des antibiotiques, contre des maladies redoutables comme la tuberculose, la pneumonie, le rhumatisme articulaire ou la syphilis, a donné à cette classe thérapeutique une renommée quasi allégorique de la science conquérante du vingtième siècle qui est restée comme gravée dans ce que l'on pourrait appeler l'«inconscient collectif» de notre société.⁸³ Il serait peut-être temps de se demander ce qu'il advient de la médecine et de sa perception par la population lorsque l'on touche à ces croyances. L'EBM, dont le rôle est non seulement de savoir si nos décisions se basent sur des données valides et reproductibles, mais également de remettre en question les certitudes du moment, oblige la médecine à renouveler

Tableau 1. Essais cliniques ayant conclu à l'absence d'efficacité d'une stratégie médicamenteuse

Maladies	Médicaments	Comparaisons	Résultats	Références
Thromboses postfractures ⁵⁴	Absence d'anticoagulation prophylactique	Etude de cohorte, pas de comparaison	Incidence de thrombose veineuse profonde symptomatique à 3 mois marginale (0,6%)	J Bone Joint Surg Am 2014
Lombalgies ⁵⁵	Paracétamol	Placebo	Rémissions et contrôle de la douleur identique à 3 mois	Lancet 2014
Rupture/lésion de la coiffe des rotateurs ⁵⁶	Corticoïdes intra-articulaires	Corticoïdes intramusculaires dans la fesse	Douleurs et impotence identiques à 6 semaines	BMJ 2009
Epicondylite aiguë ⁵⁷	Corticoïdes locaux	Physiothérapie	Amélioration à 6 semaines mais pas à 1 an	BMJ 2006
Crampes musculaires ⁵⁸	Magnésium	Placebo	Méta-analyse négative	Neurology 2010
Abcès cutané non compliqué incisé ⁵⁹	Antibiotiques	Placebo	Meta-analyse négative	Emerg Med J 2013
Diverticulite à l'hôpital ⁶⁰	Antibiotiques	Placebo	Pronostic inchangé à 1 an	Cochrane Database Syst Rev 2012
Sinusite aiguë ⁶¹	Antibiotiques	Placebo	Pas d'effet à 10 jours	JAMA 2012
Bronchite aiguë ⁶²	Antibiotiques + AINS	Placebo	Absence d'effet sur les symptômes à 10 jours	BMJ 2013
Grippe ⁶³	Antiviraux	Placebo	Réduction de la durée des symptômes de moins d'1 jour	BMJ 2014
Paralysie faciale ⁶⁴	Antiviraux	Placebo	Paralysie identique à 7 jours	Lancet Neurol 2008



Tableau 2. Essais cliniques ayant conclu à l'absence d'efficacité d'une stratégie non médicamenteuse

Maladies	Stratégies	Comparaisons	Résultats	Références	Commentaires
Cataracte ⁶⁵	Bilan préopératoire avec examens paracliniques	Pas d'examens paracliniques	Complications post-opératoires idem	Cochrane Database Syst Rev 2009	
Contrôle de bonne santé ⁶⁶	Check up avec tests de laboratoire non ciblés	Usual care	Pas d'impact sur la morbi-mortalité	BMJ 2012	Etudes réalisées dans les années 80!
Cancer du sein ⁶⁷	Dépistage	Usual care	Balance des effets ± discutable	Cochrane Database Syst Rev 2013	
Cancer de la prostate ⁶⁸	Dépistage systématique	Usual care (dépistage parfois sur une base individuelle)	Balance des effets ± discutable	BMJ 2010	
Accident ischémique transitoire, à bas risque ⁶⁹	Hospitalisation	Suivi ambulatoire	Pas de différence d'évolution à 3 mois	Stroke 2011	
Embolie pulmonaire stable à bas risque ⁷⁰	Hospitalisation	Suivi ambulatoire	Evolution identique à 3 mois	Lancet 2011	
Déchirure méniscale ⁷¹	Chirurgie	Sham surgery	Symptômes identiques à 1 an	New Engl J Med 2013	
Lésion atraumatique de la coiffe des rotateurs ⁷²	Chirurgie	Traitement conservateur	Symptômes identiques à 1 an	Bone Joint J 2014	
Syndrome radiculaire lombaire ⁷³	Chirurgie précoce	Traitement conservateur	Rémission identique à 1 an	New Engl J Med 2007	
Canal lombaire étroit ⁷⁴	Chirurgie	Traitement conservateur	Score fonctionnel identique à 2 ans	New Engl J Med 2008	
Petite chirurgie ⁷⁵	Durée du pansement de 12 heures	Durée du pansement de 48 heures	Taux de surinfections identiques	BMJ 2006	
Ulcère variqueux ⁷⁶	Tout type de pansement	Autre type de pansement	Succès thérapeutique identique	BMJ 2007	

ses connaissances, effort qui pourrait être d'autant plus difficile qu'il touche au cœur de l'image que la médecine a d'elle-même.

CONCLUSIONS

Dix ans de suivi de la littérature nous ont amenés à identifier deux tendances concernant l'innovation en médecine interne générale: la confiscation d'une partie de l'agenda scientifique par des impératifs de rentabilité économique d'une part, et l'ébranlement du socle mythique de la médecine d'autre part. La première pourrait être corrigée par le développement d'un nouveau courant tel que le mouvement «*slow science*» qui remet en cause la tendance de la recherche de se construire sur des objectifs à court terme, voire, pourquoi pas, dans la réactualisation de valeurs anciennes comme le désintéressement cher au philosophe E. Weil qui déclarait au milieu du vingtième siècle déjà: «notre civilisation a développé une personnalité dédoublée, déchirée entre sa soif de vérité objective et son désir de puissance»!^{12,84} La deuxième pourrait aboutir à une redéfinition des pratiques médicales en y intégrant les notions de collaboration interprofessionnelle et de partage de la décision avec les patients.^{85,86} Ces évolutions sont d'ailleurs en phase avec les valeurs du professionnalisme médical. Certains vont même jusqu'à espérer un élargissement des bases scientifiques de notre pratique médicale avec l'intégration de la notion d'intersubjectivité, perspective qualifiée de «postmoderne», qui peut paraître utopique ou même illusoire pour une majorité des médecins

d'aujourd'hui.^{87,88} Nous vous donnons rendez-vous dans... dix ans! ■

Conflit d'intérêts

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

Remerciements

Les remerciements des auteurs vont aux nombreux collègues qui ont activement participé aux revues de littérature de 2005 à 2014. Il s'agit de: C. Arnold, E. Buff, V. de Bosset, C. Clair, E. Dory, E. Fasel, A. Gonthier, S. Guinand, N. Jaunin-Stalder, I. Marguerat-Bouché, K. Michaelis-Conus, N. Richard, L. Vauthey, K. Wuerzner, S. Zuercher, V. Amstutz, R. Auer, D. Barras, D. Berdoz, J. Ebner, E. Keravec, K. El Olmi, M. Ceppi, B. Chiarini, T. Chapuis, M. Cheseaux, T.-H. Collet, B. Favrat, S. Martin, C. Monney, D. Nanchen, J. Ombelli, J. Perdrix, C. Pasche, L. Regazzoni, N. Rodondi, A. Ronga, P. Staeger, F. Vu et A. Widmeier.

Implications pratiques

- Plusieurs découvertes récentes de la médecine fondée sur les preuves concernent l'utilité de traitements médicamenteux, en particulier dans le domaine de la prise en charge par antibiotiques et antiviraux de situations cliniques fréquentes
- Par ailleurs, de nombreuses stratégies non médicamenteuses, comme certaines interventions chirurgicales courantes, sont aujourd'hui remises en question par les acquis de la science
- Cette nouvelle donne ébranle de nombreuses certitudes et force les cliniciens à repenser quelques-uns des principes fondamentaux de leur pratique

Bibliographie

- 1 * Pasche O, Cornuz J. Maîtrise de l'information médicale en médecine de premier recours: quelques conseils. *Rev Med Suisse* 2005;1:2440-6.
- 2 Bodenmann P, Pasche O, Amstutz V, et al. Médecine interne générale ambulatoire: quelques enseignements de la littérature en 2005. *Rev Med Suisse* 2006;2:274-80.
- 3 Bodenmann P, Pasche O, Jaunin-Stalder N, et al. Nouveautés en médecine ambulatoire: dépistage, traitement et iatrogénicité. *Rev Med Suisse* 2008;4:289-94.
- 4 Bodenmann P, Pasche O, Marguerat Bouché I, et al. Médecine interne générale ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2007;3:263-7.
- 5 Bodenmann P, Pasche O, Michaelis-Conus K, et al. Thérapeutique et médecine interne générale. *Rev Med Suisse* 2007;3:268-73.
- 6 Bodenmann P, Pasche O, Nanchen D, et al. Nouveautés en médecine ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2009;5:251-7.
- 7 Bodenmann P, Pasche O, de Bosset V, et al. Nouveautés en médecine interne générale ambulatoire (2). *Rev Med Suisse* 2010;6:239-43.
- 8 Collet TH, Pasche O, Ceppi M, et al. Acquisitions thérapeutiques en médecine ambulatoire en 2011. *Rev Med Suisse* 2012;8:270-5.
- 9 Pasche O, Vauthey L, Keravec E, et al. Acquisitions de la littérature en médecine interne générale ambulatoire en 2010. *Rev Med Suisse* 2011;7:303-7.
- 10 Vu F, Ceppi M, Fasel E, et al. Acquisitions thérapeutiques en médecine ambulatoire en 2012. *Rev Med Suisse* 2013;9:186-92.
- 11 Vu F, Pasche O, Arnold C, et al. Acquisitions thérapeutiques en médecine ambulatoire en 2013. *Rev Med Suisse* 2014;10:158-63.
- 12 Weil E. Essais et conférences. Tome I, Philosophie. Paris: Librairie Philosophique Vrin, 2000.
- 13 Brik A, Tashkin DP, Gong H, Dauphinee B, Lee E. Effect of Cetirizine, a new histamine H1 antagonist, on airway dynamics and responsiveness to inhaled histamine in mild asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1987;80:51-6.
- 14 Brunner HR, Waeber B, Wauters JP, et al. Inappropriate renin secretion unmasked by Captopril (SQ 14225) in hypertension of chronic renal failure. *Lancet* 1978;2:704-7.
- 15 Gottlieb P, Wandall T, Overø KF. Initial, clinical trial of a new, specific 5-HT reuptake inhibitor, Citalopram (Lu 10-171). *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:236-44.
- 16 Olbe L, Haglund U, Leth R, et al. Effects of substituted Benzimidazole (H 149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 1982;83:193-8.
- 17 Tobert JA. New developments in lipid-lowering therapy: The role of inhibitors of Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Circulation* 1987;76:534-8.
- 18 Takeda H, Miura H, Kawahira M, et al. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in the treatment of diffuse panbronchiolitis. *Kansenshōgaku Zasshi* 1989;63:71-8.
- 19 Price JD, Fluker JL. Dose response evaluation of Cefuroxime in the treatment of Gonorrhoea in male and female patients. *Proc R Soc Med* 1977;70(Suppl. 9): 125-7.
- 20 Christen Y, Waeber B, Nussberger J, et al. Dose-response relationships following oral administration of DuP 753 to normal humans. *Am J Hypertens* 1991;4: 3505-3.
- 21 Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. Omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-7.
- 22 Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1997;49:9-14.
- 23 * Juni P, Sterchi R, Dieppe P. Systematic review of Celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Problems compromise review's validity. *BMJ* 2003;326: 334.
- 24 Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
- 25 Topol EJ. Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. *New Engl J Med* 2004;351:1707-9.
- 26 * Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New Engl J Med* 2008; 358:252-60.
- 27 Medical journal editors take hard line on drug research. *Sydney Morning Herald*, 2004, sect. Specials, SpecialsHealthScience. www.smh.com.au/articles/2004/09/09/1094530773888.html
- 28 Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170: 1191-201.
- 29 La pilule anti-obésité Alli n'est plus commercialisée depuis 2012. *Le Monde.fr*. Consulté le 13 août 2014. www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/06/la-pilule-alli-anti-obesite-plus-commercialisee-en-france_3472529_1651302.html
- 30 Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Bedogni G, et al. Systematic review and meta-analysis on the adverse events of Rimonabant treatment: Considerations for its potential use in hepatology. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:75.
- 31 Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009132.
- 32 McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD003154.
- 33 Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of Glucosamine, Chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
- 34 Mitka M. Ezetimibe prescribing fails to keep up with evidence. *JAMA* 2014;311:1279-80.
- 35 Kaelin RM. «Fumer futé». Comment aider son patient à se libérer du tabac? *Rev Med Suisse* 2009;5:1046-9.
- 36 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 37 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- 38 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New Engl J Med* 2008;358:2765-75.
- 39 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 40 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al., et RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- 41 Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46:1453-69.
- 42 Cohen D. Dabigatran: How the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
- 43 Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of Dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-70.
- 44 * Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cephalosporin susceptibility among *Neisseria Gonorrhoeae* isolates – United States, 2000-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:873-7.
- 45 Chesson HW, Kirkcaldy RD, Gift TL, et al. Ciprofloxacin resistance and gonorrhoea incidence rates in 17 cities, United States, 1991-2006. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:612-9.
- 46 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New Engl J Med* 2008;358:1887-98.
- 47 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
- 48 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 49 Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009122.
- 50 Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
- 51 Hawkes N. Two papers in the BMJ with statin side effect errors shouldn't be retracted, independent panel concludes. *BMJ* 2014;349:g4993.
- 52 Alleva L. Taking time to savour the rewards of slow science. *Nature* 2006;443:271.
- 53 * Senn N, Lengeler C, Cornuz J, Genton B. L'efficacité c'est bien, l'impact c'est top! *Rev Med Suisse* 2012;8:2260-5.
- 54 Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism uncommon without thromboprophylaxis after isolated lower-limb fracture: The knee-to-ankle fracture (KAF) cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:e83.
- 55 Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1586-96.
- 56 Ekeberg OM, Bautz-Holter E, Tveit EK, et al. Subacromial ultrasound guided or systemic steroid injection for rotator cuff disease: Randomised double blind study. *BMJ* 2009;338:a3112.
- 57 Bisset L, Beller E, Jull G, et al. Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: Randomised trial. *BMJ* 2006;333:939.
- 58 Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:691-6.
- 59 Singer AJ, Thode HC. Systemic antibiotics after incision and drainage of simple abscesses: A meta-analysis. *Emerg Med J* 2013; epub ahead of print.
- 60 Chabok A, Pählman L, Hjern F, et al., et AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99: 532-9.
- 61 Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307: 685-92.
- 62 Llor C, Moragas A, Bayona C, et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2013; 347:f5762.
- 63 Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for Influenza in adults and children: Systematic review of



- clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
- 64** Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valaciclovir in bell's palsy: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:993-1000.
- 65** Keay L, Lindsley K, Tielsch J, et al. Routine preoperative medical testing for cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD007293.
- 66** Krogsbøll LT, Juhl Jørgensen K, Grønhøj Larsen C, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e7191.
- 67** Gøtzsche PC, Juhl Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.
- 68** Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol* 2013;190:419-26.
- 69** Olivot JM, Wolford C, Castle J, et al. Two aces: Transient ischemic attack work-up as outpatient assessment of clinical evaluation and safety. *Stroke* 2011;42:1839-43.
- 70** Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
- 71** Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al., et Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study (FIDELITY) Group. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *New Engl J Med* 2013;369:2515-24.
- 72** Kukkonen J, Joukainen A, Lehtinen J, et al. Treatment of non-traumatic rotator cuff tears: A randomised controlled trial with one-year clinical results. *Bone Joint J* 2014;96-B:75-81.
- 73** Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al. Leiden-The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *New Engl J Med* 2007;356:2245-56.
- 74** Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *New Engl J Med* 2008;358:794-810.
- 75** Heal C, Buettner P, Raasch B, et al. Can sutures get wet? Prospective randomised controlled trial of wound management in general practice. *BMJ* 2006;332:1053-6.
- 76** Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:244.
- 77** Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382-92.
- 78** Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013;155:1451-63.
- 79** Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.
- 80** Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature Med* 2014;20:159-66.
- 81** * Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New Engl J Med* 2013;368:407-15.
- 82** * Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996-2010. *JAMA* 2014;311:2020-2.
- 83** L'Aventure antibiotique – La naissance d'un empire 3/3». Dailymotion. Consulté le 20 août 2014. www.dailymotion.com/video/xhb404_l-aventure-antibiotique-la-naissance-d-un-empire-3-3_tech
- 84** La science et nous; une science désintéressée? alterinformatique.org Agence de presse associative. Consulté le 5 novembre 2014. www.alterinfo.net/LA-SCIENCE-ET-NOUS-UNE-SCIENCE-DESINTERESSEE_a105977.html
- 85** Bugnon O, Jotterand S, Niquille Charrière A, Ruggli M, Herzig L. Cercles de qualité médecins-pharmaciens, pour une responsabilité partagée de la liberté de prescription. *Rev Med Suisse* 2012;8:1042-8.
- 86** Bugnon O, Buchmann M. Pharmacie d'officine et médecine interne générale à la croisée des mêmes chemins: des opportunités à saisir. *Rev Med Suisse* 2012;8:2287-91.
- 87** Gray JA. Postmodern medicine. *Lancet* 1999;354:1550-3.
- 88** Wilber K. Une brève histoire de tout. Boucherville, Québec: Editions de Mortagne, 1997.
- * à lire
** à lire absolument