



Médecine interne hospitalière : l'année 2009 en revue (2)

Rev Med Suisse 2010; 6: 228-32

S. Carballo
N. Garin
E. Gerstel
J.-L. Reny
M. Nendaz
A. Perrier

Drs Sebastian Carballo, Nicolas Garin,
Eric Gerstel, Jean-Luc Reny
et Mathieu Nendaz
Pr Arnaud Perrier
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

Hospital based internal medicine: the year 2009 in review (2)

The recommended best clinical management of common pathologies encountered in the practice of internal medicine in a hospital setting evolves with time. This selective review covers recent studies that may significantly contribute to the decision process at several stages of such management. The areas that are addressed are those of screening, namely for coronary heart disease in diabetic patients, and those of therapeutic choices, such as for severe pneumonia, hypertension as well as coronary heart disease and anemia in patients with renal failure. The presurgical evaluation of lung cancer, the level of glucose control to be achieved in the intensive care unit, and novel methods of teaching medicine are also discussed.

La prise en charge de pathologies fréquemment rencontrées dans la pratique de la médecine interne hospitalière évolue. Cet article représente une revue sélective d'études récentes qui peuvent contribuer à cette prise en charge à plusieurs étapes. Les thèmes abordés sont le dépistage de certaines maladies, notamment la maladie coronarienne chez les patients diabétiques, et la prise en charge thérapeutique de diverses pathologies comme la pneumonie sévère, l'hypertension, la maladie coronarienne et l'anémie chez l'insuffisant rénal. L'évaluation préopératoire du cancer pulmonaire, le niveau de contrôle de la glycémie à viser en soins aigus, ainsi que l'efficacité de nouveaux modes d'enseignement de la médecine sont également abordés.

INTRODUCTION

La pratique de la médecine évolue avec le temps et notamment en fonction des meilleures données disponibles pour aider à la prise de décision. Ces derniers mois sont riches en études qui contribuent à une littérature médicale toujours croissante. Cet article reprend, de façon arbitraire mais aussi objective que possible, certaines des études récemment publiées dans des domaines fréquemment rencontrés en médecine interne.

PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

Maladie coronarienne chez le patient diabétique : la prise en charge des facteurs de risque reste l'intervention la plus efficace

Au-delà de représenter un facteur de risque classique de la maladie cardiovasculaire, le diabète, dont la prévalence ne cesse d'augmenter, est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Le patient diabétique a un risque nettement accru de présenter un infarctus du myocarde et d'en décéder. Dans ce contexte, il pourrait paraître logique d'appliquer aux patients diabétiques des stratégies systématiques de dépistage de la maladie coronarienne ainsi que des interventions thérapeutiques plus agressives. Deux études prospectives randomisées démontrent que ceci n'est probablement pas efficace. L'étude Detection if Ischemia in Asymptomatic Diabetes (DIAD) a randomisé 1123 patients diabétiques asymptomatiques en deux groupes avec, pour l'un des groupes, un dépistage systématique d'une maladie coronarienne, effectué au moyen d'une scintigraphie de perfusion avec stress pharmacologique.¹ Les résultats montrent que le dépistage n'a pas d'effet sur le taux d'événements cardiaques, (HR: 0,88; p=0,73) (tableau 1). De façon peu étonnante, des défauts de perfusions importants à la scintigraphie sont associés à une incidence augmentée d'événements cardiovasculaires, mais ceci avec une valeur prédictive positive (VPP) basse. Pour mieux cerner la stratégie thérapeutique à adopter chez les patients diabétiques avec une cardiopathie ischémique stable, l'étude Bypass Angioplasty Revascularization Investigation² Diabetes (BARI 2D) a rando-



Tableau 1. Résumé des issues cliniques primaires des études DIAD¹ et BARI 2D² dans la prise en charge des patients diabétiques

Etude	Issues cliniques			
DIAD ¹	Sans dépistage n=562	Avec dépistage n=561	HR (IC 95%)	p
	Événements cardiaques primaires*			
	3%	2,7%	0,88 (0,44-1,8)	0,73
	Événements cardiaques secondaires**			
	2,5%	3,7%	1,5 (0,77-3,0)	0,23
BARI 2D ²	Traitement médicamenteux	Revascularisation		p
	Taux de survie			
	87,8%	88,3%		0,97
	Taux d'absence d'événements cardiovasculaires***			
	75,9%	77,2%		0,70

* Infarctus du myocarde, décès d'origine cardiaque; ** Angor instable, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral; *** Décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral; DIAD: detection if ischemia in asymptomatic diabetes; BARI 2D: bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes; HR: hazard ratio; IC: intervalle de confiance.

misé 2368 patients en deux groupes, l'un avec revascularisation précoce et traitement médicamenteux adéquat, et l'autre avec traitement médicamenteux seulement.² Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes pour ce qui est des issues cliniques tels le taux de survie (88,3% vs 87,8%; p=0,97) ou le taux d'absence d'événements cardiovasculaires (77,2% vs 75,9%; p=0,13) (tableau 1). Des sous-analyses préspecifiées démontrent que seuls des sous-groupes bénéficient de la revascularisation précoce, notamment ceux qui par consensus devaient recevoir une revascularisation par pontage coronarien. Un traitement de sensibilisation à l'insuline, avec metformine ou une thiazolidinedione, n'était bénéfique également que dans ce groupe.

Il est important de noter que ces deux études ont inclus des patients à bas risque par rapport à d'autres populations diabétiques et ceci se traduit par un nombre faible d'événements cardiovasculaires qui constitue une des limitations principales de ces études. Ceci est probablement lié également à une prise en charge de plus en plus rigoureuse des facteurs de risque, notamment avec un arsenal

médicamenteux qui comprend notamment les molécules antihypertenseurs et les hypolipémiants tels que les statines. Le contrôle de ces paramètres reste donc plus que jamais le défi principal dans toute la population, mais en particulier chez les diabétiques.

Traitement de l'hypertension: combiner deux molécules de classes différentes semble plus efficace que doubler la posologie d'un seul médicament

Dans une méta-analyse incluant 42 études représentant près de 11 000 patients, Wald et coll.³ ont quantifié l'effet, sur la réduction de la tension artérielle, de la combinaison de deux médicaments parmi les classes de thiazides, bêta-bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ou anticalciques par rapport à une monothérapie. Les résultats de modélisations à partir de ces données (tableau 2) démontrent que la baisse de la tension artérielle peut être prédite par l'effet additif de deux molécules associées dans ces classes thérapeutiques. Une comparaison avec une méta-analyse antérieure permet de dire que l'effet attendu de la réduction tensionnelle est cinq fois plus important avec la combinaison médicamenteuse qu'avec l'augmentation de la posologie d'un seul médicament. Ces informations ont une implication pratique importante⁴ et plaident pour le développement et l'utilisation de comprimés combinant d'emblée plusieurs molécules.⁵ Les auteurs de cette méta-analyse déclarent d'ailleurs avoir un intérêt commercial dans le développement de la polypill!

PATHOLOGIE PULMONAIRE INFECTIEUSE ET ONCOLOGIQUE

Pneumonie sévère: une admission précoce aux soins intensifs semble être bénéfique pour les pneumonies sévères qui ne présentent pas forcément des critères de gravité majeurs

La pneumonie acquise à domicile peut se présenter sous une forme sévère, nécessitant une prise en charge lourde et grevée d'une mortalité importante. L'identification précoce d'une pneumonie sévère pose plusieurs défis, revus récemment.⁶ Schématiquement, deux questions principales demeurent. La première: l'admission en milieu de soins intensifs de patients présentant des signes de gravité, mais sans défaillance hémodynamique ou respiratoire franche, est-elle justifiée? En d'autres termes: une surveil-

Tableau 2. Réduction de la tension artérielle en monothérapie versus bithérapie

(Adapté de réf.3,4).

* Corrigée pour l'effet placebo; IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; TA: tension artérielle.

Classe	N Etudes	Réduction moyenne de la tension artérielle systolique* (mmHg)			Ratio réduction de TA observée: attendue pour la bithérapie (IC 95%)
		Monothérapie de cette classe	Monothérapie de toute autre classe	Bithérapie	
Thiazides	25	7,3	7,8	14,6	1,04 (0,88-1,20)
Bêta-bloqueurs	18	9,3	10,6	18,9	1,00 (0,76-1,24)
IEC	21	6,8	6,8	13,9	1,16 (0,93-1,39)
Anticalciques	20	8,4	7,5	14,3	0,89 (0,69-1,09)



lance intensive et/ou des interventions particulières inapplicables dans une unité de soin normale ont-elles un impact favorable sur le pronostic? La deuxième: quel score clinique identifie le mieux ce sous-groupe? A noter qu'il n'existe pas d'étalon-or pour le concept de pneumonie sévère, ce qui rend délicate la comparaison de différentes études. Deux publications parues cette année dans *Critical Care Medicine* s'intéressent à ces questions.

La première est une étude rétrospective constituée de la fusion de quatre cohortes.⁷ Elle a comparé le pronostic de patients présentant une pneumonie grave selon qu'ils étaient admis aux soins intensifs immédiatement depuis les urgences, ou ultérieurement (depuis l'étage). En excluant les patients présentant une défaillance hémodynamique ou respiratoire franche, et en ajustant au mieux pour les différences entre les deux groupes avec un *propensity score*, les auteurs trouvent un risque de décès à 28 jours, trois fois plus élevé chez les patients admis depuis l'étage. Cette étude parle donc en faveur d'une admission précoce des patients présentant trois ou plus critères mineurs de sévérité selon la règle proposée par l'IDSA/ATS en 2007⁸ (tableau 3). Elle contredit en cela les résultats d'une autre étude publiée cette année.⁹ Malgré l'ajustement sophistiqué pour les facteurs de confusion, il faut relever que l'un ne peut être géré dans cette étude: les patients admis secondairement aux soins intensifs présentent une pneumonie qui progresse sous traitement, ce qui pourrait en soit expliquer leur pronostic moins favorable.

La seconde, une étude de cohorte rétrospective monocentrique, a étudié les caractéristiques de prédiction de cette même définition de l'IDSA/ATS.¹⁰ Avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,88, elle se montre supérieure à d'autres règles de prédiction récemment développées. Cependant, l'étalon-or utilisé ne correspond pas aux standards, ce qui pose un problème de comparabilité avec les autres études.

Cancers pulmonaires non à petites cellules: l'évaluation préopératoire par le PET-CT permet d'éviter certaines thoracotomies inutiles

Le cancer pulmonaire reste une des causes principales de décès dans le monde occidental, notamment en Suisse.¹¹ Le choix du traitement dépend de la détermination du

stade (*staging*) du cancer. Quel est l'intérêt de la tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie par rayons X (PET-CT) dans ce processus ainsi que lors de l'évaluation préopératoire des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (NSCLC)? Une étude a inclus, entre 2002 et 2007, 189 patients avec NSCLC qui ont été randomisés en deux groupes, un avec PET-CT et l'autre avec évaluation conventionnelle.¹² L'analyse en intention de traiter a montré que 52% des patients contrôles ont eu une thoracotomie inutile pour un stade finalement > IIIA contre 35% des patients avec PET-CT ($p=0,009$). Le PET-CT n'a pas pu être réalisé chez 22% des patients. La survie à douze mois n'était pas différente dans les deux groupes. Une autre étude randomisée similaire a inclus, entre 2004 et 2007, 237 patients avec NSCLC.¹³ Le PET-CT a évité une chirurgie inutile pour 14% des patients contre 7% du groupe évaluation conventionnelle ($p=0,046$) grâce à une reclassification confirmée vers un stade plus avancé (*upstaging*) non chirurgical. Le PET-CT a aussi été responsable d'*upstaging* incorrect chez 4,8% des patients contre 0,6% du groupe contrôle ($p=0,037$). L'extension était incorrectement sous-évaluée chez 15% des patients par le PET-CT et chez 30% des contrôles ($p=0,002$). La mortalité à trois ans était similaire dans les deux groupes. Le PET-CT présente donc un avantage dans l'évaluation préopératoire et peut faire éviter certaines thoracotomies inutiles. Cependant, il demeure être un outil diagnostique avec ses limites, ce qui oblige à approfondir la réflexion lorsque les résultats semblent incohérents par rapport aux probabilités prétests. Son intérêt sur la réduction de la mortalité n'est pas démontré et, dans les cas simples, une stratégie conventionnelle pourrait suffire.

NÉPHROLOGIE

Traitement de l'anémie dans l'insuffisance rénale: l'étude TREAT démontre l'absence de bénéfice du traitement de l'anémie dans l'insuffisance rénale chez des patients diabétiques non dialysés

L'érythropoïétine (EPO) et ses dérivés font désormais partie de l'arsenal thérapeutique courant dans l'insuffisance rénale. En effet, l'anémie est facteur prédictif indépendant du risque cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale.¹⁴ Chez les patients dialysés, les dérivés de l'EPO permettent de corriger l'anémie et d'améliorer la qualité de vie.¹⁵ Sur la base de ces résultats, l'utilisation des agents stimulants de l'érythropoïèse s'est répandue largement jusqu'à concerner également les patients avec une insuffisance rénale moins avancée, et ce malgré l'absence de preuve. A tel point que de nombreux experts se sont élevés contre l'idée de réaliser des essais randomisés contre placebo pour des raisons éthiques. Il faut donc saluer la ténacité des investigateurs de l'étude TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) qui ont évalué l'efficacité sur la mortalité et les événements cardiovasculaires de la darbopoéine alpha dans le traitement de l'anémie chez des patients diabétiques insuffisants rénaux modérés (clairance à la créatinine entre 20 et 60 ml/min calculée par l'équation MDRD (*Modification of diet in renal disease*)).¹⁶ L'étude a inclus 4038 patients d'un âge moyen

Tableau 3. Critères diagnostiques de la pneumonie acquise à domicile sévère selon l'IDSA/ATS⁸

IDSA/ATS: infectious diseases Society of America/American thoracic Society.

Critères majeurs

- Nécessité d'une ventilation invasive
- Choc septique

Critères mineurs

- FR ≥ 30 /min
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ mmHg
- Infiltrat multilobaire
- Confusion et/ou désorientation
- Urée > 7 mmol/L
- Leucopénie (< 4 G/l)
- Thrombopénie (< 100 G/L)
- Hypothermie ($< 36^\circ\text{C}$)
- Hypotension (TAS < 90 mmHg, nécessitant remplissage agressif)

Pneumonie acquise à domicile sévère: minimum un critère majeur ou trois mineurs.



de 68 ans, diabétiques depuis en moyenne quinze ans, et dont 45% environ avaient une maladie coronarienne. Leur taux d'hémoglobine était de 10,5 g/dl et leur hémoglobine glyquée de 7,0%. Les patients transplantés ou en liste d'attente, les hypertendus sévères et ceux qui avaient eu un événement cardiovasculaire dans les trois mois qui précédaient l'inclusion étaient exclus. Il y avait deux critères de jugement principaux: la combinaison de la mortalité et des événements cardiovasculaires (infarctus non fatals, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC) et hospitalisation pour ischémie myocardique) et la combinaison de la mortalité et de l'insuffisance rénale terminale. Après un suivi moyen de 29,1 mois, et malgré une correction satisfaisante de l'anémie (hémoglobine moyenne dans le groupe darbopoéetine, 12,5 g/dl), il n'y avait aucun effet favorable du traitement actif sur les issues principales. En revanche, la darbopoéetine doublait le risque d'AVC (5,0% contre 2,6%, soit une différence de risque de 2,4% et un NNH de 42 sur deux ans et demi), et ce malgré un contrôle de la tension artérielle équivalent dans les deux groupes. D'autre part, cette étude souligne le très lourd tribut payé par les malades insuffisants rénaux aux maladies cardiovasculaires puisque 30% de ces patients ont atteint l'issue primaire, et 20% sont décédés. On ne peut appliquer les résultats de cet essai aux patients dialysés, ni à ceux qui souffrent d'une insuffisance rénale préterminale (clairance entre 10 et 20 ml/min). Il n'empêche que cette étude vient à point nommé rappeler que seuls les essais randomisés contrôlés contre placebo sont à même de permettre de juger de l'efficacité d'une intervention.

MÉDECINE AIGUË

En milieu hospitalier aigu, particulièrement aux soins intensifs, un contrôle très strict de la glycémie est associé à un nombre plus élevé d'hypoglycémies et à une possible augmentation de la mortalité des patients

Plusieurs études observationnelles ont montré une association linéaire entre glycémie et survenue de complica-

tions ou de décès en milieu hospitalier. En 2001, une étude randomisée interventionnelle réalisée par une équipe belge¹⁷ a montré qu'un contrôle strict de la glycémie (4,4 à 6,1 vs 99 à 11 mmol/l) dans un service de soins intensifs chirurgicaux réduisait la mortalité relative d'environ 40%. Aussi, depuis une dizaine d'années, le contrôle glycémique strict des patients diabétiques et non diabétiques fait partie de la prise en charge standard de nombreux centres hospitaliers. Cependant, depuis 2001, trois études¹⁸⁻²⁰ comparables n'ont pas confirmé un tel effet sur la mortalité. En 2009, les résultats de la plus grande étude multicentrique interventionnelle à ce jour s'intéressant à cette question ont été publiés.²¹ L'étude NICE-SUGAR a comparé chez plus de 6000 patients l'effet d'une prise en charge stricte vs prise en charge standard de la glycémie (4,5 à 6,0 vs 8,0 à 10,0 mmol/l). A l'inverse de l'étude belge¹⁷, les auteurs ont observé une augmentation significative de la mortalité à trois mois de 3%. De façon surprenante, malgré une mortalité plus élevée, aucune différence de durée de séjour ou concernant d'autres complications n'a été observée, excepté un nombre plus élevé d'hypoglycémies. NICE-SUGAR différait de l'étude belge par une sélection de patients mixte médico-chirurgicaux, une plus faible proportion de nutriments parentéraux et des glycémies plus basses dans le groupe traitement standard. Malgré ces différences, cette étude ainsi que les trois précédentes suggèrent une approche plus prudente et moins stricte du contrôle glycémique en milieu hospitalier aigu.

ENSEIGNEMENT

Enseignement via internet: un format d'apprentissage efficace selon les buts recherchés

Depuis l'avènement d'internet en 1991, son potentiel pour l'apprentissage a été rapidement reconnu et son utilisation en éducation médicale est devenue populaire au fil des ans. Rares sont les institutions qui n'ont pas au moins un module d'enseignement basé sur cette technologie. Quelle en est l'efficacité? Une méta-analyse récemment

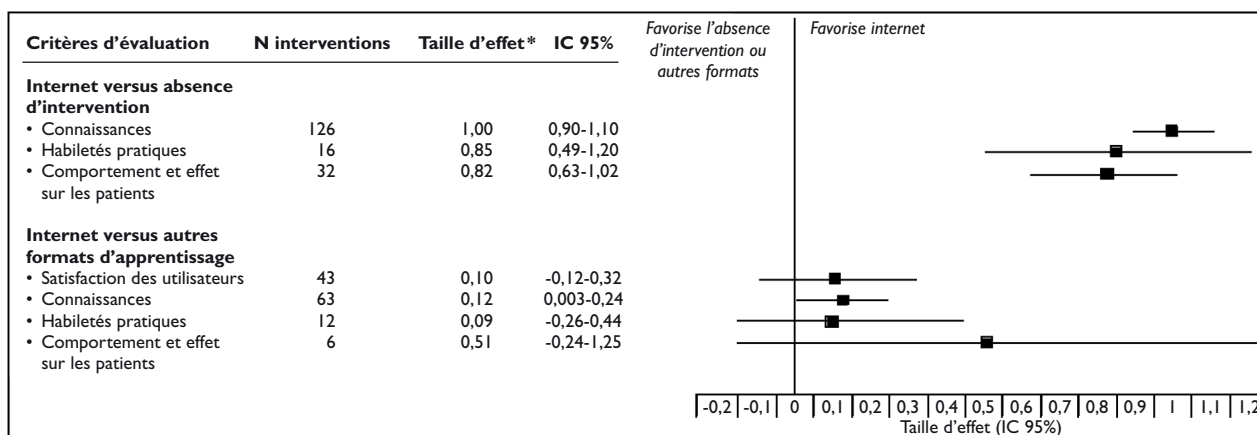


Figure 1. Effets de l'enseignement par internet sur diverses composantes de la compétence

(Adaptée de réf.²²).

* Taille d'effet: classiquement, l'effet est considéré comme important à des valeurs > 0,80.



publiée synthétise plusieurs années de publications en répondant aux deux questions suivantes:²² quelle est l'efficacité de l'enseignement par internet, respectivement 1) par rapport à un groupe contrôle ou 2) par rapport à un autre type d'enseignement. Après une sélection et une extraction d'articles effectuées de façon très rigoureuse, plus de 200 travaux ont été analysés sur les 2193 références évaluées. Les résultats (figure 1) démontrent que ce type d'apprentissage est efficace pour l'acquisition de plusieurs facettes de la compétence mais pas supérieur à d'autres méthodes d'apprentissage. Malgré une certaine hétérogénéité parmi les études, cette méta-analyse suggère que l'on peut utiliser cet outil avec confiance, à condition qu'il reste congruent avec les objectifs d'apprentissage poursuivis et respecte les critères de qualité pédagogique. ■

Implications pratiques

> Cardiovasculaire

- Le dépistage systématique de la maladie coronarienne chez les patients diabétiques asymptomatiques n'est pas actuellement à recommander
- La revascularisation précoce de la maladie coronarienne stable chez le patient diabétique n'a pas de bénéfice par rapport à un traitement médicamenteux intensif
- Combiner deux molécules de classes différentes semble plus efficace que doubler la posologie d'un seul médicament pour traiter l'hypertension artérielle

> Pulmonaire

- Une admission précoce aux soins intensifs semble être bénéfique pour les pneumonies sévères qui ne présentent pas forcément des critères de gravité majeurs
- Le PET-CT présente un avantage dans l'évaluation préopératoire du cancer pulmonaire non à petites cellules et peut permettre d'éviter certaines thorotomies inutiles. Son intérêt sur la réduction de la mortalité n'est pas démontré et, dans les cas simples, une stratégie conventionnelle pourrait suffire

> Néphrologie

- Il n'y a pas de bénéfice du traitement de l'anémie par les dérivés de l'érythropoïétine dans l'insuffisance rénale chez des patients diabétiques non dialysés

> Médecine aiguë

- En milieu hospitalier aigu, particulièrement aux soins intensifs, un contrôle très strict de la glycémie (en dessous de 6,0 mmol/l) est associé à un nombre plus élevé d'hypoglycémies et à une possible augmentation de la mortalité des patients. Un objectif de glycémie intermédiaire (8-10 mmol/l) semble plus raisonnable

> Enseignement

- L'enseignement médical par internet peut être utilisé avec confiance, à condition qu'il reste congruent avec les objectifs d'apprentissage poursuivis et respecte les critères de qualité pédagogique

Bibliographie

1 Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547-55.

2 Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.

3 Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.

4 Shantsila A, Lip GY. Review: Combining 2 classes of blood pressure-lowering drugs has an approximately additive effect on systolic blood pressure. *Evid Based Med* 2009;14:142.

5 Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): A phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-51.

6 Leidi T, Gerstel E, Garin N. Severe community-acquired pneumonia: Which score for determining the in-hospital level of care? *Rev Med Suisse* 2009;5:2040-2,4.

7 Renaud B, Santin A, Coma E, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37:2867-74.

8 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):S27-72.

9 Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, et al. Severe community-acquired pneumonia: Validation of the infectious diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis* 2009;48:377-85.

10 * Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Validation of the infectious disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; 37:3010-6.

11 www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/04/key/01.html

12 Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-9.

13 Maziak DE, Darling GE, Inculter RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:221-8, VV-48.

14 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:53-61.

15 Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al.

Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.

16 Pfeiffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.

17 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.

18 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.

19 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

20 Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-48.

21 Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.

22 Cook DA, Levinson AJ, Garside S, et al. Internet-based learning in the health professions: A meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1181-96.

* à lire

** à lire absolument