



Nouveautés en médecine interne générale ambulatoire (1)



Rev Med Suisse 2010; 6: 233-8

N. Perone
A. Brawand-Bron
N. Samaras
A.-S. Steiner
Y. Jackson
B. Broers
S. Pellicciotta
S. Durieux-Paillard
D. M. Haller
J.-M. Gaspoz

General internal medicine: review of year 2009 from the ambulatory perspective (1)

Staff physicians of the Division of Primary care medicine of the University Hospitals of Geneva selected 9 articles published in year 2009 based on that they either brought new insights into the handling of current medical problems or that they broadened current knowledge of complex situations in the ambulatory care setting. Their field covers medication treatment for depression, neuropathic pain, facial palsy, osteoporosis, congestive heart failure, as well as during pregnancy. Updates on cardiovascular prevention, on screening of alcohol abuse and on the impact of social determinants on health are also provided.

Les chefs de clinique et médecins cadres du Service de médecine de premier recours des Hôpitaux universitaires de Genève ont sélectionné neuf articles publiés sur l'année 2009. Ces articles ont été choisis soit parce qu'ils apportent des éléments nouveaux pour la prise en charge de problèmes fréquents, soit parce qu'ils permettent d'élargir notre compréhension de situations complexes vues en pratique ambulatoire. Les thèmes revus incluent la prescription médicamenteuse pour la dépression, les douleurs neuropathiques, la paralysie faciale périphérique, l'ostéoporose, l'insuffisance cardiaque, et lors de la grossesse. Certains aspects préventifs de la mortalité cardiovasculaire et du dépistage de la consommation d'alcool sont abordés. Finalement, un résumé fait le point à propos de l'impact des déterminants sociaux sur la santé.

INTRODUCTION

Cet article est une compilation de plusieurs études, publiées durant l'année 2009, qui ont été remarquées en raison des éléments nouveaux qu'elles pouvaient apporter à la pratique ambulatoire quotidienne. Les sujets sont variés et hétérogènes, ce qui illustre bien la complexité rencontrée dans ce domaine.

ANTIDÉPRESSEURS DE SECONDE GÉNÉRATION: QUEL CHOIX EN PREMIÈRE INTENTION?

A ce jour, une douzaine d'antidépresseurs de seconde génération sont disponibles sur le marché (tableau 1). Parmi cette

offre très large, comment distinguer les traitements «me-too»^a des traitements offrant véritablement un profil d'action plus intéressant pour nos patients?

La réponse est simple d'après Gartlehner et coll. dans leur méta-analyse de 203 études: en termes d'efficacité, les données actuelles ne permettent pas de favoriser une molécule par rapport à une autre.¹ Certaines différences existent par contre au niveau de la rapidité d'action (favorable pour la mirtazapine) et du profil des effets indésirables. Sur l'ensemble des études, 61% des patients rapportent au moins un effet secondaire tel que nausées, céphalées, baisses de la libido, etc. Les causes les plus fréquentes d'interruption de traitement sont les nausées et vomissements. Ces derniers seraient plus fréquemment associés à la venlafaxine. La prise pondérale serait plus fréquente avec la mirtazapine, les troubles de la libido avec la paroxétine, les diarrhées avec la sertraline, et la somnolence avec la trazodone. Le risque de tentative suicidaire (mais pas les décès par suicide) serait une fois et demie à deux fois plus élevé sous traitement, quelle que soit la molécule. Si votre patiente allaite, mieux vaut choisir la sertraline, la paroxétine ou la fluvoxamine, dont les taux d'excrétion sont bas dans le lait maternel.² Le citalopram, l'escitalopram ou la fluoxétine sont contre-indiqués en raison de leurs effets secondaires sur l'enfant.

Que faire alors des conclusions proposées par Cipriani et coll. dans leur méta-analyse publiée quelques mois plus tard?³ Pour ces auteurs, la sertraline et

^a Molécule aux effets semblables à une autre déjà existante et développée pour tenter de prendre une part de marché.



Tableau 1. Principaux antidépresseurs de seconde génération disponibles en Suisse^a

Noms pharmacologiques	Noms commerciaux	Indications reconnues ^b	Particularités par rapport aux autres molécules ^c	Prix min/jour ^d
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine				
Citalopram	Seropram et Citalopram	Troubles dépressifs, troubles paniques, TOC		1.32 CHF
Escitalopram	Cipralax	Dépression, phobies sociales, troubles anxieux, troubles paniques, TOC		2.77 CHF
Fluoxétine	Fluctine, Fluocim, Fluoxifar, Fluoxetin et Fluoxétine	Dépression, boulimie		1.21 CHF
Fluvoxamine	Flox-ex et Floxyfral	Dépression, TOC		1.46 CHF
Paroxétine	Deroxat, Parexat, Paronex, Paroxetop, Paroxetin et Paroxétine	Dépression, phobies sociales, troubles anxieux, troubles paniques, TOC, PTSD	Sevrage symptomatique si arrêt brutal, incidence plus élevée de troubles de la libido	0.99 CHF
Sertraline	Seralin-Mepha, Sertragen, Sertral, Sertraline/e et Zoloft	Dépression, phobies sociales, troubles paniques, TOC, PTSD	Incidence plus élevée de diarrhées	1.26 CHF
Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline				
Reboxétine	Edronax	Dépression et dysthymie		1.60 CHF
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline				
Venlafaxine	Efexor et Venlafaxin	Dépression, phobies sociales, troubles anxieux, troubles paniques	Incidence plus élevée de nausées, vomissements, sevrage symptomatique si arrêt brutal	0.91 CHF
Duloxétine	Cymbalta	Dépression, douleur neuropathique diabétique, anxiété généralisée		1.86 CHF
Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et dopamine				
Bupropion	Wellbutrin XR et Zyban	Dépression, sevrage tabagique	Incidence moins élevée de troubles de la libido	1.91 CHF
Divers				
Mirtazapine	Remeron	Dépression	Prise pondérale plus importante	2.59 CHF
Trazodone	Trittico	Troubles dépressifs	Incidence plus élevée de somnolence	0.65 CHF

TOC: trouble obsessionnel compulsif; PTSD: trouble de stress post-traumatique.

^a Liste limitée aux molécules étudiées dans les articles cités en référence; ^b Selon le Compendium suisse de médicaments, édition 2009; ^c Selon Gartlehner et coll.¹; ^d Sur la base d'une prescription pour quatre à six semaines, dosage le plus faible, générique si disponible.

l'escitalopram offrirait le meilleur profil efficacité/effets indésirables. Cependant plusieurs auteurs (dont Gartlehner et coll.) remettent ces résultats en question pour des raisons méthodologiques.⁴

A retenir: dans la mesure où la différence entre les antidépresseurs de seconde génération semble surtout liée à leur profil d'effets indésirables, mieux vaut se familiariser avec l'utilisation de plusieurs molécules afin de pouvoir adapter le choix du traitement à la tolérance du patient.

NORTRIPTYLINE ET GABAPENTINE: SEULES ET EN COMBINAISON POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

La douleur neuropathique est définie comme une «douleur initiée ou provoquée par une lésion primaire ou une dysfonction du système nerveux». ^{5,6} Les traitements proposés sont multiples, mais d'une efficacité insuffisante chez

deux tiers des patients.⁷ Gilron et coll.⁵ ont étudié l'association de deux médicaments déjà utilisés dans cette indication, la nortriptyline et la gabapentine, contre des douleurs neuropathiques d'origine diabétique et postzostérienne: ils ont mené une étude prospective, randomisée, contrôlée, croisée, en double aveugle, incluant 56 patients divisés en trois groupes. Chaque groupe a reçu de manière séquentielle une des deux ou l'association des deux molécules.

L'association des deux médicaments a été significativement plus efficace que la monothérapie sur l'intensité de la douleur, alors que la différence entre les deux médicaments en monothérapie n'était pas significative. L'association était plus efficace concernant la pire douleur et la douleur moyenne sur 24 heures, le sentiment de soulagement de la douleur, les troubles du sommeil et l'amélioration de l'humeur (comparée à la nortriptyline seule). Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

A retenir: la douleur neuropathique est difficile à traiter et influence fréquemment la qualité de vie des patients.



L'association de nortriptyline et gabapentine semble plus efficace qu'une monothérapie, sans augmentation des effets secondaires.

FIN DES ANTIVIRAUX DANS LE TRAITEMENT DE LA PARALYSIE FACIALE PÉRIPHÉRIQUE DE BELL?

La paralysie faciale idiopathique ou paralysie de Bell est la cause de paralysie faciale périphérique la plus fréquente (incidence annuelle: 11-40 cas/100 000 habitants). Alors que l'utilité thérapeutique des corticoïdes a été prouvée,^{8,9} l'ajout d'antiviraux fait l'objet de multiples controverses.

Une méta-analyse¹⁰ a inclus les résultats de six études randomisées en double aveugle de haute qualité, à partir de toute la littérature produite sur le sujet de 1984 à 2009. Elles représentent 1145 patients, dont 574 ont reçu des stéroïdes seuls et 571 des stéroïdes en association avec des antiviraux. L'analyse des résultats ne montre pas de bénéfice quant à la récupération de la paralysie faciale par l'addition d'antiviraux comparé au traitement stéroïdien seul (OR: 1,50; IC 95%: 0,83-2,69; p=0,18).

Une réserve toutefois: les patients avec paralysie faciale sévère, heureusement très rares. Les résultats concernant le bénéfice d'ajouter des antiviraux dans cette population s'avèrent divergents, résultats cependant biaisés par le faible collectif étudié. L'herpès Zoster (VZV) devrait être systématiquement recherché dans ces cas et ceci même en l'absence de rash vésiculeux, le VZV semblant malgré tout présent dans 8-28% de ces situations. Par ailleurs, le VZV semble nécessiter des doses plus élevées d'antiviraux que celles habituellement prescrites.

A retenir: les antiviraux ne devraient plus être prescrits pour le traitement des paralysies faciales idiopathiques hormis dans les cas sévères.

DU CHOCOLAT POUR PRÉVENIR LA MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE?

Les maladies cardiovasculaires sont les maladies chroniques les plus fréquentes et une cause majeure de mortalité dans les pays industrialisés. Existe-il un lien avec la consommation grandissante de chocolat? Il semble que oui, mais pas forcément dans le sens attendu! Un faisceau toujours plus grand de preuves souligne ses effets bénéfiques médiés par les flavonoïdes, en l'absence d'effets négatifs de ses graisses, les acides stéariques.¹¹

Le Stockholom Heart Epidemiology Program¹² a suivi 1169 patients non diabétiques pendant huit ans suite à un infarctus aigu du myocarde. Les sujets ont été classés en quatre catégories selon leur consommation de portion de 50 gr de chocolat (jamais, <1 fois par mois, jusqu'à 1 fois par semaine, 2 fois par semaine ou plus) durant les douze mois précédant l'événement. L'analyse a montré une diminution de la mortalité (mais pas de la morbidité) cardiovasculaire inversement proportionnelle à la quantité de chocolat consommée, persistante après ajustement aux fac-

teurs confondants potentiels. Cette relation est retrouvée dans toutes les catégories de patients, y compris ceux ayant un indice de masse corporelle (IMC) ≤ 30 . Le lien avec différents médiateurs comme lipides, métabolisme glucidique, tension artérielle systolique, marqueurs de l'inflammation ou facteurs de coagulation n'a pas été retrouvé. Un effet anti-arythmique, déjà suspecté pour d'autres antioxydants, est évoqué pour expliquer la baisse de mortalité.

A retenir: s'il est trop tôt pour recommander la consommation de chocolat comme mesure de prévention secondaire à nos patients non diabétiques et avec IMC ≤ 30 , il n'est pas nécessaire de les pousser à renoncer à ce plaisir!

MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE: ÉCLAIRAGE SUR LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ET LE MÉTOCLOPRAMIDE

Les symptômes gastro-intestinaux (régurgitations, épigastralgies, nausées et vomissements) affectent 50-80% des femmes enceintes et peuvent être sévères. Ils rendent souvent nécessaire un traitement pharmacologique en plus d'adaptations du style de vie et de l'alimentation. Bien que la sécurité d'emploi des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et du métoclopramide soit bien documentée dans la population générale, leur utilisation fréquente pendant la grossesse ne reposait pas, jusqu'à présent, sur des preuves solides concernant l'absence de risque de fœtotoxicité.

Gill et coll. ont conduit une méta-analyse¹³ sur la sécurité des IPP. Sept articles ont été retenus, incluant 1530 femmes exposées à différents IPP et 133410 non exposées. Les auteurs concluent à l'absence de risque augmenté de malformations congénitales majeures, d'accouchement prématuré ou de mort in utero. Concernant la sécurité d'emploi du métoclopramide durant le premier trimestre de grossesse, Matok et coll. ont effectué une étude de cohorte rétrospective:¹⁴ 3498 femmes exposées ont été identifiées et comparées à 78245 femmes non exposées. Les doses utilisées allaient de 10 à 30 mg/j pendant sept jours en moyenne. Les auteurs n'ont relevé aucune association entre l'usage du métoclopramide durant le premier trimestre et un risque accentué de malformations congénitales, de mortalité périnatale, de petit poids de naissance ou de score d'Appgar abaissé.

A retenir: ces données soutiennent l'usage de ces médicaments fréquemment prescrits chez la femme enceinte.

L'EFFICACITÉ DE BÊTABLOQUANTS CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE EST-ELLE ASSOCIÉE À LA DOSE OU À LA RÉDUCTION DE LA FRÉQUENCE VENTRICULAIRE?

Le bénéfice des bêtabloquants a été démontré pour les patients avec insuffisance cardiaque.^{15,16} Les guides



de pratique recommandent de titrer leur administration jusqu'aux doses cibles. Bien que l'on sache que la fréquence cardiaque au repos est un facteur pronostique chez les insuffisants cardiaques, on ne sait toujours pas si les bénéfices des bêtabloquants sont en relation avec l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque ou dose-dépendants. Ce point est important puisque les effets secondaires des bêtabloquants sont en relation avec leur dosage.

Une méta-analyse,¹⁷ réalisée par McAlister et coll. a permis de retenir 23 études randomisées, contrôlées portant sur les effets des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque. Elle démontre une réduction de 25% du risque de décès avec l'ajout de bêtabloquants chez ces patients (RR: 0,76; IC 95%: 0,68-0,84). Les effets sont similaires entre le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol. Les bénéfices sont indépendants de l'âge, du sexe, de l'étiologie de base, de l'utilisation de digoxine et de la fraction d'éjection ventriculaire (médiane 0,24; de 0,17 à 0,36). L'analyse démontre une relation significative entre l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque et les bénéfices sur la survie (P pour la méta-régression: 0,006). Aucune association significative avec la dose des bêtabloquants *per se* n'a pu être établie, de même que la fréquence cardiaque optimale pour une survie maximale.

A retenir: les bénéfices de survie lors de l'administration de bêtabloquants chez les patients insuffisants cardiaques sont liés de manière significative à l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque et non avec la dose administrée.

VALIDATION D'UN TEST DE DÉPISTAGE, PAR UNE SIMPLE QUESTION, DE LA CONSOMMATION PROBLÉMATIQUE D'ALCOOL EN MÉDECINE DE PREMIERS RECOURS

La consommation problématique d'alcool est un problème fréquent (prévalence d'environ 20-25% de la population adulte en Suisse) et sous-diagnostiqué en médecine de premier recours (MPR) et ailleurs. Elle inclut la dépendance et la consommation excessive, définie par une consommation qui dépasse les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS): pour les femmes > 14 verres standards d'alcool par semaine ou > 3 verres à une occasion, pour un homme respectivement 21 et 4. Son dépistage en MPR est justifié par le fait qu'une intervention brève ciblée permet de réduire cette consommation et d'améliorer la santé des patients. L'objectif d'une étude prospective¹⁸ portant sur 286 patients suivis en MPR a consisté en la validation d'une question «test» comparée à des questionnaires validés (AUDIT-C, CIDI) et une anamnèse complète sur la consommation d'alcool. La question: «Combien de fois, l'année passée, avez-vous pris au moins une fois plus que x verres dans une journée?»; x étant pour les femmes quatre verres standards US (=six verres standards CH) et pour les hommes cinq verres US (=huit verres CH). Une réponse égale à un ou plus fut considérée positive. Dans la population étudiée (54% femmes), la consom-

mation problématique d'alcool actuelle concernait 30% des patients, dont 8,7% avec dépendance. La question simple avait une sensibilité de 82% et une spécificité de 79% pour dépister une consommation problématique d'alcool.

A retenir: une question simple ciblant une consommation d'alcool dépassant, au moins une fois dans l'année précédente, six verres standards dans une journée pour une femme et huit pour un homme permet de dépister > 80% de consommateurs problématiques. En cas de dépistage positif, un bilan plus large de la consommation et une intervention brève se justifient.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE INDUITE PAR LES CORTICOÏDES: RISÉDRONATE OU ACIDE ZOLÉDRONIQUE?

L'ostéoporose induite par les corticoïdes est la principale cause d'ostéoporose secondaire. L'efficacité des bisphosphonates dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes est bien établie. Cependant, diverses études ont démontré que l'adhésion thérapeutique aux traitements anti-ostéoporotiques est médiocre alors que la mauvaise observance est associée à un risque plus élevé de fractures.¹⁹ Les traitements intraveineux de bisphosphonates, qui peuvent être administrés de manière intermittente, présentent des avantages pour les malades chroniques. L'acide zolédronique (Aclasta) est un bisphosphonate dont l'activité anti-ostéoclastique est élevée. Sa pharmacocinétique permet une administration intraveineuse espacée. Les résultats d'une étude randomisée, multicentrique, menée sur un an (HORIZON²⁰) confirment l'efficacité équivalente, voire supérieure, de l'acide zolédronique comparé au risédronate dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes. L'étude a porté sur 833 patients, hommes et femmes, traités par au moins 7,5 mg de prednisone par jour. Le but initial fut de mesurer l'évolution de la densité minérale osseuse en comparant un groupe recevant de l'acide zolédronique (5 mg en une perfusion annuelle) à un groupe recevant du risédronate (5 mg 1 x/jour PO). En fonction de la durée préalable de la corticothérapie (> 3 mois ou < 3 mois), les patients ont été répartis en sous-groupes: prévention ou traitement. Les résultats ont montré que l'augmentation de la densité minérale osseuse à un an était significativement plus importante avec l'acide zolédronique qu'avec le risédronate aux sites mesurés (rachis lombaire, col fémoral, trochanter et hanche totale), tant en prévention qu'en traitement. La différence se mesurait déjà à six mois. Toutefois, l'apparition d'effets secondaires fut plus importante dans le groupe acide zolédronique, manifestée par des «symptômes grippaux» après la perfusion.

A retenir: l'administration annuelle, la tolérance et le gain significatif sur la densité minérale osseuse donnent à l'acide zolédronique des avantages importants sur les traitements de bisphosphonates oraux dans l'ostéoporose cortisonique.



VALIDATION SCIENTIFIQUE DU VIEIL ADAGE: MIEUX VAUT ÊTRE RICHE ET EN BONNE SANTÉ...

Depuis une dizaine d'années, l'OMS se penche sur les *déterminants sociaux de la santé*. Plusieurs études ont abouti à la publication d'un rapport, récemment réactualisé,^{21,22} établissant un lien entre le niveau de pauvreté d'un pays et l'état de santé de sa population. Les chiffres sont éloquentes. Un exemple parmi d'autres: la probabilité de décéder entre 16 et 60 ans est de 8,3% en Suède, et de 82,1% au Zimbabwe.

S'il peut se sentir concerné en tant que «citoyen du monde», le praticien occidental peut difficilement avoir un rôle professionnel actif sur cette «injustice sanitaire inter-pays» qui relève du champ politico-économique. Mais ces mêmes données, ainsi que deux études récentes,^{23,24} viennent nous rappeler, dans nos pays occidentaux, l'influence des conditions de vie sur l'état de santé des individus. La première étude compare les taux de mortalité, toute cause confondue, d'enfants hospitalisés aux Etats-Unis, selon qu'ils bénéficient ou non d'une assurance maladie: l'excès de mortalité des non-assurés est de 37,8%. Une deuxième étude a été réalisée au Canada, un pays où l'ensemble de la population a accès aux soins. Les auteurs ont comparé la mortalité d'un échantillon représentatif de 15 100 sans-abri aux indicateurs du reste de la population. Dans la tranche des hommes de 25-34 ans, le taux de mortalité (pour 100 000 personnes/année) des sans-abri était de 440, la moyenne canadienne étant à 115, celle du groupe à plus hauts revenus à 82 et celle du groupe à plus faibles revenus à 193. Les écarts sont similaires chez les femmes.

A retenir: ces données donnent à réfléchir alors que, selon l'article 64A, les assureurs maladie suisses peuvent suspendre des prestations d'assurance les patients en retard de paiement de leurs primes. Et le praticien

Adresse

Drs Nicolas Perone, Anne Brawand-Bron, Nikolaos Samaras, Anne-Sylvie Steiner, Yves Jackson, Babara Broers, Sylvie Pellicciotta, Sophie Durieux-Paillard et Dagmar M. Haller
Pr Jean-Michel Gaspoz
Service de médecine de premier recours
Département de médecine communautaire et de premier recours
HUG, 1211 Genève 14
Nicolas.Perone@hcuge.ch

dans tout ça? A l'heure où certains managers adhèrent au concept de *responsabilité sociale de l'entreprise*, il peut contribuer à l'émergence du concept de *responsabilité sociétale de la médecine*: un terme compliqué pour parler d'éthique, en fin de compte!

Implications pratiques

- > La différence entre les antidépresseurs de seconde génération semble surtout liée à leur profil d'effets indésirables: mieux vaut se familiariser avec l'utilisation de plusieurs molécules afin de pouvoir adapter le choix du traitement à la tolérance du patient
- > Pour la douleur neuropathique, l'association de nortriptyline et gabapentine semble plus efficace qu'une monothérapie, sans augmentation des effets secondaires
- > Les antiviraux ne devraient plus être prescrits pour le traitement des paralysies faciales idiopathiques hormis dans les cas sévères
- > La consommation de chocolat diminuerait la mortalité cardiovasculaire. S'il est trop tôt pour recommander sa consommation comme mesure de prévention secondaire, il n'est pas nécessaire de renoncer à ce plaisir!
- > L'usage des inhibiteurs de la pompe à protons et du métoprolamide, fréquemment prescrits chez la femme enceinte, est sans danger pour le fœtus
- > Les bénéfices de survie lors de l'administration de bêtabloquants chez les patients insuffisants cardiaques sont liés à l'importance de la réduction de la fréquence cardiaque et non avec la dose administrée *per se*
- > Une question simple ciblant une consommation d'alcool permet de dépister >80% de consommateurs problématiques en médecine de premier recours et peut facilement s'intégrer dans une consultation
- > Dans l'ostéoporose cortisonique, l'administration annuelle, la tolérance et le gain significatif sur la densité minérale osseuse donnent à l'acide zolétronique des avantages importants sur les traitements par bisphosphonates oraux
- > Dans les pays occidentaux, l'influence des conditions de vie, de la couverture d'assurance et de l'accès aux soins sur l'état de santé des individus est majeure. Ces données donnent à réfléchir alors que, selon l'article 64A, les assureurs maladie suisses peuvent suspendre des prestations d'assurance les patients en retard de paiement de leurs primes

Bibliographie

- 1 * Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: Background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:734-50.
- 2 Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: A review of the evidence. *Pediatrics* 2009;124:e547-56.
- 3 * Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
- 4 ** Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Lohr KN. Ranking antidepressants. *Lancet* 2009;373:1761; author reply 1761-2.
- 5 * Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-61.
- 6 Merskey HB. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2nd ed). Seattle, WA: IASP Press, 1994:212.
- 7 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
- 8 Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-607.
- 9 Engstrom 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.

10 * Quant EC, Jeste SS, Muni RH, et al. The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: A meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3354.

11 Ding EL, Hutflless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:2.

12 * Janszky I, Mukamal KJ, Ljung R, et al. Chocolate consumption and mortality following a first acute myocardial infarction: The Stockholm Heart Epidemiology Program. *J Intern Med* 2009;266:248-57.

13 * Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1541-5; quiz 1540-6.

14 * Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-35.

15 Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-Blocker therapy in heart failure: Scientific review. *JAMA* 2002;287:883-9.

16 Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.

17 * McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: Beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.

18 * Smith PC, Schmidt SM, Allensworth-Davies D, Saitz R. Primary care validation of a single-question alcohol screening test. *J Gen Intern Med* 2009;24:783-8.

19 Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: A need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7.

20 * Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment

of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.

21 Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365:1099-104.

22 Marmot M, Wilkinson RG. Social determinants of health (2nd ed). Oxford: University Press, 2006.

23 * Abdullah F, Zhang Y, Lardaro T, et al. Analysis of 23 million US hospitalizations: Uninsured children have higher all-cause in-hospital mortality. *J Public Health (Oxf)* 2009; epub ahead of print.

24 * Hwang SW, Wilkins R, Tjepkema M, O'Campo PJ, Dunn JR. Mortality among residents of shelters, rooming houses, and hotels in Canada: 11 year follow-up study. *BMJ* 2009;339:b4036.

* à lire

** à lire absolument