



# Nouveautés en médecine interne générale ambulatoire (2)

Malgré deux études internationales, il n'y a pas de consensus sur le dépistage du cancer prostatique. Une méta-analyse trouble nos certitudes sur la vaccination anti-pneumococcique. Le bilan préopératoire de la cataracte peut être simplifié. L'efficacité d'un traitement en termes de diminution des risques relatifs plutôt qu'absolus est mieux comprise par le patient. L'injection en intramusculaire de stéroïdes est aussi efficace qu'en intra-articulaire lors d'un syndrome de la coiffe des rotateurs. Chez les patients sous clopidogrel, l'indication aux inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas absolue. L'apparition d'un anticoagulant ne nécessitant pas de contrôle sanguin est intéressante lors de fibrillation auriculaire.

## INTRODUCTION

Depuis 2005, les médecins cadres et chefs de clinique de la Policlinique médicale universitaire de Lausanne (PMU) résument les nouveautés en médecine interne générale ambulatoire. Cette année, notre attention a été retenue par différentes thématiques: le dépistage (cancer de la prostate), la prévention (vaccination contre le pneumocoque), le bilan préopératoire (chirurgie de la cataracte), la thérapeutique (stéroïdes et syndrome de la coiffe des rotateurs, nouveaux anticoagulants lors de fibrillation auriculaire), et la communication du risque (en termes de risque relatif plutôt qu'en termes de risque absolu).

## DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE: OÙ EN SOMMES-NOUS?<sup>1,2</sup>

Même si la mortalité du cancer de la prostate a diminué régulièrement dans les pays occidentaux depuis la fin des années 80 alors que son incidence s'est sensiblement accrue, il n'y a pas de preuve de l'impact favorable du dépistage sur la réduction de la mortalité: celle-ci s'observe en effet aussi bien dans les pays où le dépistage est régulier (Etats-Unis) que dans ceux où il est moins répandu (Grande-Bretagne).

L'objectif de cet essai clinique randomisé multicentrique nord-américain<sup>1</sup> auprès de 76 693 hommes de 55 à 74 ans était de déterminer l'impact du dépistage du cancer de la prostate sur la mortalité de cette pathologie (*outcomes* ou critère(s) de jugement primaire), ainsi que sur l'incidence, le status tumoral et la survie (*outcomes* ou critère(s) de jugement secondaire). Les 38 343 hommes du groupe d'intervention ont bénéficié d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) annuel pendant six ans, et toucher rectal pendant quatre ans, alors que le groupe contrôle n'avait pas fait l'objet de directives prédéterminées (*usual care*). L'analyse en *intention to treat* de la mortalité, avec un suivi allant de sept à onze ans, a démontré qu'on dépistait 22% de plus de cancers de la prostate, mais qu'il n'y avait pas au final de différence significative en termes de mortalité (figure 1) dans le groupe d'intervention.

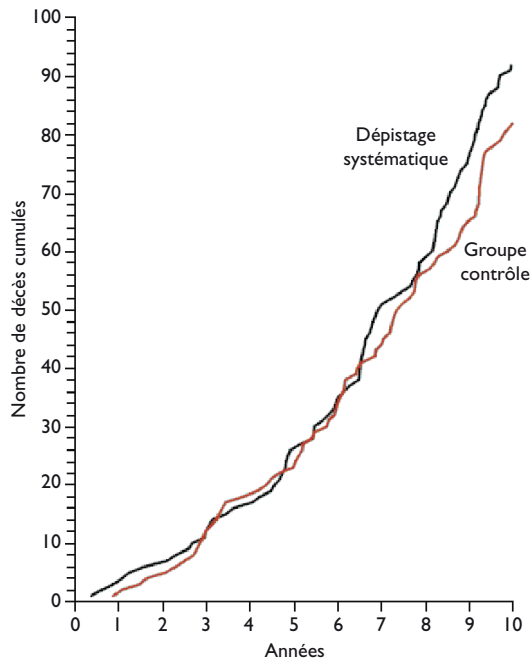


Rev Med Suisse 2010; 6: 239-43

P. Bodenmann  
O. Pasche  
V. de Bosset  
M. Cheseaux  
D. Nanchen  
L. Regazzoni  
J. Cornuz

### General internal medicine: review of year 2009 from the ambulatory perspective (2)

Despite two international studies, there is still no consensus concerning prostate cancer screening. The results of a meta-analysis are making us question our convictions concerning pneumococcal vaccination. The preoperative work-up of cataract surgery can be simplified. When describing the efficacy of a treatment to a patient, relative risks are better understood than absolute risks. For rotator cuff syndrome, intramuscular corticosteroid injections are as efficient as intra-articular injections. In patients prescribed clopidogrel, a proton pump inhibitor is not absolutely necessary. The arrival of an anticoagulant that does not need blood monitoring is an interesting option in atrial fibrillation.



**Figure 1. Nombre de décès dus au cancer de la prostate chez le groupe dépistage systématique et le groupe contrôle**  
(Adaptée du N Engl J Med 2009;360:1314).

Cette étude ne montre donc pas de bénéfice en faveur d'un dépistage systématique.

L'étude européenne publiée dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> portait sur 182 000 hommes appartenant à la même tranche d'âge, recrutés dans neuf pays européens, et dont le dépistage et suivi par PSA et toucher rectal étaient propres à chaque pays. Cette étude, dont la qualité méthodologique n'est pas optimale, a mis en évidence une diminution du taux de mortalité de 20% dans les groupes d'intervention, sans s'intéresser aux aspects de surdiagnostic, de surtraitement et à leurs complications.

A retenir: malgré les résultats de deux études internationales et multicentriques sur de grands collectifs, il n'y a toujours pas de données claires et solides sur l'efficacité du dépistage systématique du cancer de la prostate par PSA. Le partage de la décision entre patients et médecins est donc de mise dans ce domaine controversé qui, comme le souligne l'éditorialiste, «refuse de mourir» (*the controversy that refuses to die*).<sup>3</sup>

## PRÉVENTION DE L'INFECTION AUX PNEUMOCOQUES CHEZ L'ADULTE PAR LA VACCINATION?<sup>4</sup>

Les recommandations internationales préconisent chez l'adulte la vaccination contre le pneumocoque dès l'âge de 65 ans ou chez les patients de 2 à 64 ans porteurs de maladies chroniques. Mais, le vaccin 23-valent recommandé (72 à 95% de stéréotypes différents de pneumocoque)<sup>5</sup>

a-t-il montré une réduction significative de l'incidence de la pneumonie à pneumocoque et de sa mortalité?<sup>6</sup> Cette méta-analyse<sup>4</sup> a inclus 101 507 patients à partir de 22 essais cliniques. Les *outcomes* primaires étaient le taux de pneumonies, de bronchites, de bactériémies et de décès confirmés ou suspectés suite à une infection à pneumocoque. Parmi les 22 études, seule une minorité présentait une méthodologie de bonne qualité (groupe «contrôle» et/ou allocation appropriée). A partir de ces études à méthodologie robuste, les résultats ne montrent pas de protection – par ailleurs non significative – de la vaccination contre les pneumonies suspectées au pneumocoque (RR: 1,20; IC 95%: 0,75-1,92), et les pneumonies toute origine suspectée (RR: 1,19; IC 95%: 0,95-1,49). L'absence d'efficacité est même patente chez les personnes âgées ou chez les malades chroniques (RR pour la pneumonie suspectée à pneumocoque de 1,04; IC 95%: 0,78-1,38), et la mortalité globale (RR: 1,00; IC 95%: 0,87-1,14). Les auteurs concluent ainsi que la protection vaccinale contre le pneumocoque est faible avec le vaccin 23-valent sur la morbidité et inexistante sur la mortalité. Ils proposent de nouvelles études à partir d'un vaccin à protéines conjuguées (utilisé chez les enfants) avec la nécessité de confirmer la présence du pneumocoque comme bactérie impliquée dans la pneumonie.

A retenir: le message de cette méta-analyse surprend. Il nous rappelle l'importance des revues systématiques et méta-analyses pour guider notre pratique clinique. Aujourd'hui, l'Office fédéral de la santé publique recommande toujours la vaccination contre le pneumocoque dès l'âge de 65 ans en dose unique ou chez les patients de 2 à 64 ans porteurs de maladies chroniques prédisposant à une infection au pneumocoque.

## BILAN AVANT OPÉRATION DE LA CATARACTE

En 2009, deux grandes études se sont intéressées au bilan préopératoire de la cataracte, une intervention réputée à bas risque.

La première<sup>7</sup> est une étude rétrospective cas-contrôle mettant en évidence une association entre prise de tamsulosine, un alphabloquant administré dans l'hypertrophie prostatique, et la survenue de complications opératoires en rapport avec une atonie de l'iris (*floppy iris syndrome*). Cette association ne semble pas concerner les autres alphabloquants. Par ailleurs, il n'est pas certain qu'un arrêt du traitement en prévision de l'opération soit suffisant pour éviter les complications qui peuvent survenir jusqu'à un an après l'arrêt du médicament.<sup>8</sup>

La deuxième étude<sup>9</sup> est une revue de la collaboration Cochrane portant sur l'utilité du bilan préopératoire de routine avant une intervention de la cataracte chez les personnes âgées. Trois essais cliniques randomisés regroupant 21 531 patients ont été identifiés par une revue systématique de la littérature. Les complications péri- et postopératoires ont été comparées entre deux groupes. Le premier bénéficiait d'un bilan préopératoire anamnestique et d'un examen clinique uniquement. Le deuxième avait en plus



un bilan paraclinique comprenant: un électrocardiogramme, une radiographie du thorax et une prise de sang avec formule sanguine et bilan de chimie clinique.

Sur les 707 complications opératoires répertoriées, 353 sont survenues dans le premier groupe et 354 dans le deuxième groupe, une répartition identique tant au niveau péri- que postopératoire. Les auteurs concluent donc à l'absence d'utilité du bilan paraclinique avant une opération de la cataracte. La seule étude ayant comparé les coûts de ces deux approches concluait, sans surprise, à une augmentation des coûts parmi les patients ayant été soumis à un bilan paraclinique.

A retenir: les nouvelles données concernant le bilan préopératoire de la chirurgie de la cataracte devraient nous inciter à modifier nos pratiques: limiter le recours aux examens complémentaires et ne pas hésiter à tenir l'ophtalmologue au courant des affections connues et des traitements en vigueur en portant une attention particulière au cas de la tamsulosine.

### FAUT-IL EXPLIQUER À NOS PATIENTS LES BÉNÉFICES D'UNE THÉRAPIE EN TERMES DE DIMINUTION DU RISQUE RELATIF OU ABSOLU?<sup>10</sup>

Nos patients sont souvent amenés à faire des choix sur leur santé, notamment dans l'acceptation d'une nouvelle thérapie. Il est connu que la manière de présenter l'efficacité de la thérapie affecte le choix du traitement.<sup>11</sup> Les valeurs du patient (par exemple l'importance attribuée à la maladie) vont également jouer un rôle dans la décision.<sup>12</sup> Peu de données existent cependant sur l'information statistique (diminution du risque relatif ou absolu) qu'il faut partager avec le patient pour encourager le choix de débiter un traitement.

Dans leur étude randomisée effectuée sur internet, Carling et coll. ont aléatoirement montré à 3000 adultes, en Norvège et en Amérique du Nord, un des six scénarios décrivant l'efficacité des statines en prévention primaire.<sup>10</sup> Un des scénarios relatait la diminution du risque relatif; les autres relataient des statistiques absolues de diminution du risque, par exemple le *number needed to treat* (tableau 1). Dans chaque groupe, après avoir estimé l'importance d'éviter un événement coronarien, le coût et les effets secondaires potentiels du traitement, les participants décidaient de prendre ou de ne pas prendre la statine.

Lorsque les effets de la statine étaient présentés en diminution du risque relatif, un plus grand nombre de participants décidaient de débiter le traitement par rapport à la présentation des statistiques absolues, et cela indépendamment de leurs valeurs personnelles.

Bien que ces résultats ne soient pas généralisables à d'autres populations ou à d'autres choix de santé, ils attestent l'importance d'une communication du risque compréhensible pour le patient sous forme d'un risque relatif dans la décision de débiter un traitement de statine en prévention primaire.

**Tableau 1. Présentation des bénéfices d'une thérapie avec des statistiques relatives et absolues**

Statistiques utilisées	Exemples
<b>Relatives</b>	
<b>Réduction du risque relatif</b>	Parmi ceux qui prennent le médicament, il y aura une réduction de 33% du risque d'infarctus du cœur ces dix prochaines années
<b>Absolues</b>	
<b>Réduction du risque absolu</b>	Parmi ceux qui prennent le médicament, il y aura une réduction absolue du risque de 2% d'avoir un infarctus du cœur ces dix prochaines années
<b>Number needed to treat</b>	Pour 50 personnes qui prendront le médicament ces dix prochaines années, il y aura une personne additionnelle qui n'aura pas d'infarctus du cœur durant ce temps
<b>Taux d'événement</b>	Parmi ceux qui prennent le médicament, le risque d'avoir un infarctus du cœur durant les dix prochaines années sera réduit de 6% à 4%
<b>Fréquences naturelles</b>	Parmi 100 personnes qui ne prennent pas le médicament, 94 ne vont pas avoir d'infarctus du cœur et six vont faire un infarctus du cœur ces dix prochaines années. Il n'est pas possible de dire si vous êtes un des 94 ou un des six. Parmi 100 personnes qui prennent le médicament, 96 ne vont pas avoir d'infarctus du cœur et quatre vont avoir un infarctus du cœur ces dix prochaines années. A nouveau, il n'est pas possible de dire si vous êtes un des 96 ou un des quatre

L'efficacité des statines pour la prévention cardiovasculaire chez un homme d'âge moyen avec un cholestérol élevé sans autres facteurs de risque cardiovasculaire est utilisée ici.

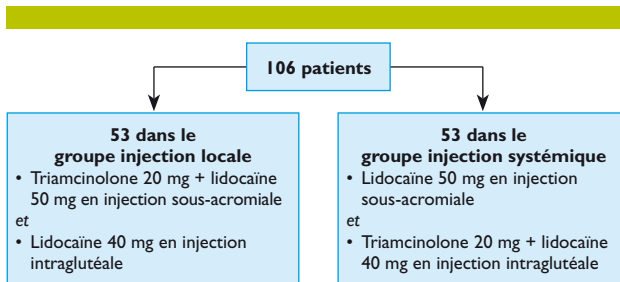
A retenir: il existe un effet persuasif plus important dans la décision de prendre une statine en prévention primaire lorsque l'information sur l'efficacité du traitement est présentée en diminution du risque relatif plutôt qu'en valeur absolue.

### SYNDROME DE LA COIFFE DES ROTATEURS ET CORTICOSTÉROÏDES: INTRA-ARTICULAIRES OU INTRAMUSCULAIRES?<sup>13</sup>

Le traitement non chirurgical du syndrome de la coiffe des rotateurs n'est pas standardisé; de plus, les données sur l'efficacité d'injections intra-articulaires de stéroïdes, malgré deux méta-analyses<sup>14,15</sup> et une revue systématique<sup>16</sup> de la littérature, sont inconsistantes.

Une équipe norvégienne a comparé l'efficacité de l'injection de stéroïdes dans la bourse sous-acromiale sous contrôle ultrasonographique à l'injection intramusculaire, lors d'une atteinte de ce type. L'*outcome* primaire était la mesure d'un index fonctionnel et de la douleur de l'épaule à deux et six semaines, les *outcomes* secondaires étant la mesure d'un index fonctionnel spécifique de la coiffe des rotateurs (Western-Ontario rotator cuff index), de manœuvres au status, et de doléances rapportées par le patient.

Cent-six patients traités par des médecins de premier recours d'Oslo et présentant une symptomatologie depuis plus de trois mois ont été inclus dans cet essai clinique



**Figure 2. Design de l'étude «injection locale vs injection systémique de corticostéroïdes», lors de syndrome de la coiffe des rotateurs**

randomisé en double aveugle, en deux groupes: le groupe injection dans la bourse sous-acromiale et le groupe injection intramusculaire (figure 2).

Cette étude n'a montré aucune différence pour l'outcome primaire, ni pour les outcomes secondaires après correction statistique. Ceci signifie qu'une injection sous-acromiale de corticostéroïdes n'est pas plus efficace (à court terme) qu'une injection intramusculaire lors d'un syndrome de la coiffe des rotateurs.

A retenir: prescrire une physiothérapie active, une analgésie efficace associée à un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, voire une injection intramusculaire de corticostéroïdes, demeurent les interventions thérapeutiques d'un syndrome de la coiffe des rotateurs. L'injection intra-articulaire de stéroïdes n'est pas plus efficace dans cette indication.

## LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ET LE CLOPIDOGREL FONT-ILS BON MÉNAGE?<sup>17</sup>

Le traitement de clopidogrel associé à de l'aspirine réduit le risque d'événements cardiovasculaires suivant une hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont souvent prescrits de manière prophylactique pour réduire le risque de saignement gastro-intestinal, principalement lors d'une double anti-agrégation plaquettaire. Des données suggèrent que l'association IPP et clopidogrel peut diminuer l'efficacité du clopidogrel.<sup>18</sup>

Cette étude de cohorte rétrospective portait sur 8205 patients ayant eu un infarctus du myocarde aigu ou un angor instable, entre 2003 et 2006, et pour lesquels on avait prescrit du clopidogrel avec ou sans IPP à la sortie de l'hôpital. L'outcome principal était le taux de mortalité ou de réhospitalisation pour un syndrome coronarien aigu entre des patients sous clopidogrel et IPP vs clopidogrel sans IPP. Les IPP utilisés dans cette étude étaient de l'oméprazole et du rabeprazole.

Chez les patients avec du clopidogrel, les auteurs ont retrouvé près de 21% de mortalités ou de réhospitalisations pour un syndrome coronarien aigu contre 30% chez les patients sous clopidogrel et IPP (OR ajusté: 1,25; IC 95%: 1,11-1,41). Cela suggère que l'utilisation concomitante d'IPP peut atténuer les effets du clopidogrel. Le méca-

nisme semble être une interaction entre les cytochromes P450 CYP2C19, les IPP et le clopidogrel partageant la même voie métabolique.<sup>19</sup>

A retenir: les IPP devraient être donc utilisés lors d'une indication absolue chez des patients à risque gastro-intestinal sous clopidogrel plutôt qu'en traitement préventif de routine.

## VERS LA FIN DES CONTRÔLES D'INR DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE?<sup>20</sup>

Une alternative aux anticoagulants, antagonistes de la vitamine K (AVK), est attendue depuis plusieurs années notamment afin de simplifier les contrôles sanguins. Deux classes médicamenteuses se profilent: les inhibiteurs du facteur Xa et les inhibiteurs de la thrombine (facteur IIa).<sup>21</sup>

Le premier groupe est représenté en Suisse par le rivaroxaban, admis en prévention de la thrombose veineuse profonde après chirurgie orthopédique majeure. Des études de phase 3 dans la fibrillation auriculaire (FA) sont en cours de réalisation et les résultats sont attendus au deuxième trimestre 2010.<sup>22</sup>

Le deuxième groupe, initialement représenté par le ximélagatran mais retiré du marché depuis 2006 en raison de graves effets secondaires hépatiques et cardiovasculaires, est actuellement par le dabigatran, non commercialisé en Suisse. Il vient d'être testé dans un essai clinique randomisé multicentrique de non infériorité dans la FA.<sup>20</sup>

Sur 18 113 patients avec une FA à risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), trois groupes répartis aléatoirement ont reçu respectivement un traitement de dabigatran 110 mg, 150 mg 2x/j ou un AVK titré sur l'INR. Au terme des deux ans de suivi, la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique n'est pas plus fréquente parmi les patients sous dabigatran que parmi les patients sous AVK. En revanche, le dabigatran dosé à 150 mg, a l'avantage d'être associé à une réduction significative des AVC non hémorragiques par rapport aux AVK (NNT environ 360 sur deux ans), au prix d'une petite augmentation du risque d'infarctus myocardique (NNH environ 500 sur deux ans) et d'effets secondaires gastro-intestinaux. Aucune augmentation du risque d'atteinte hépatique n'a par contre été enregistrée.

Ces données placent le dabigatran en bonne position parmi de futurs candidats au traitement de la FA.<sup>23,24</sup> Etant donné le coût élevé de ce nouveau médicament, son bilan coût-bénéfice dépendra en grande partie de son potentiel à prévenir des événements cardiovasculaires et de son impact sur la fréquence des consultations.

A retenir: le dabigatran est un nouvel anticoagulant par voie orale ne requérant pas de contrôle sanguin de l'INR. Quand bien même, il n'est pas encore disponible en Suisse. Il pourrait être indiqué dans la fibrillation auriculaire. L'arrivée de cette molécule, ainsi que d'autres très prochainement, incite à nous préparer à un changement de paradigme dans la prise en charge de cette affection.



## Remerciements

Nous tenons à remercier tout particulièrement les Drs Nathalie Richard, Isabelle Marguerat, Christophe Pasche, Julien Ombelli, Thomas Chappuis et Nicolas Senn pour leur participation enthousiaste et productive aux réunions mensuelles de lecture d'articles du groupe «Emulation».

## Adresse

Drs Patrick Bodenmann, Olivier Pasche,  
Vanessa de Bosset, Michel Cheseaux, David Nanchen  
et Loïc Regazzoni  
Pr Jacques Cornuz  
PMU, 1011 Lausanne  
Patrick.Bodenmann@hospvd.ch  
Olivier.Pasche@hospvd.ch  
Vanessa.Debosset-Sulzer@hospvd.ch  
Michel.Cheseaux@hospvd.ch  
David.Nanchen@chuv.ch  
Loic.Regazzoni@hospvd.ch  
Jacques.Cornuz@hospvd.ch

## Bibliographie

- 1 \* Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 2 \* Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 3 Barry MJ. Screening for prostate cancer: The controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009;360:1351-4.
- 4 \* Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
- 5 Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000422.
- 6 Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: Prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004;22:927-46.
- 7 \* Bell CM, Hatch WV, Fischer HD, et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA* 2009;301:1991-6.
- 8 Friedman AH. Tamsulosin and the intraoperative floppy iris syndrome. *JAMA* 2009;301:2044-5.
- 9 Keay L, Lindsley K, Tielsch J, Katz J, Schein O. Routine preoperative medical testing for cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007293.
- 10 \* Carling CL, Kristoffersen DT, Montori VM, et al. The effect of alternative summary statistics for communicating risk reduction on decisions about taking statins: A randomized trial. *PLoS Med* 2009;6:e1000134.
- 11 Moxey A, O'Connell D, McGettigan P, Henry D. Describing treatment effects to patients. *J Gen Intern Med* 2003;18:948-59.
- 12 McGettigan P, Sly K, O'Connell D, Hill S, Henry D. The effects of information framing on the practices of physicians. *J Gen Intern Med* 1999;14:633-42.
- 13 \* Ekeberg OM, Bautz-Holter E, Tveita EK, et al. Subacromial ultrasound guided or systemic steroid injection for rotator cuff disease: Randomised double blind study. *BMJ* 2009;338:a3112.
- 14 Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004016.
- 15 Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: A meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:224-8.
- 16 Koester MC, Dunn WR, Kuhn JE, Spindler KP. The efficacy of subacromial corticosteroid injection in the treatment of rotator cuff disease: A systematic review. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:3-11.
- 17 \* Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
- 18 Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
- 19 Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of Helicobacter pylori infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007;8:1199-210.
- 20 \* Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 21 Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:155-65.
- 22 www.clinicaltrials.gov
- 23 Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200-2.
- 24 Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: Dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J* 2009;30:2554-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument