

Avancées scientifiques de 2018 en médecine interne générale ambulatoire

Drs ALEXANDRE GOUVEIA^{a,b}, OLIVIER PASCHE^b, SILVA AUER^b, ROBIN CHENAL^b, LIONEL DE ALENCASTRO^b, YVONNE FIERZ^b, REBECCA GRAY^b, LIONEL KOEHLI^b, CHRISTOPHE MONNEY^b, KEVIN SELBY^b et Pr PATRICK BODENMANN^b

Rev Med Suisse 2019; 15: 129-33

La méditation de pleine conscience et la thérapie cognitivo-comportementale présentent un profil coût-efficacité plus avantageux qu'une prise en charge classique des lombalgies chroniques. Les femmes avec un déficit en fer peuvent être traitées par une substitution orale en fer prise un jour sur deux afin d'améliorer la tolérance. Les fumeurs de 4 ou moins cigarettes par jour ont un risque d'événement cardiovasculaire et cérébrovasculaire élevé. Les antidépresseurs sont tous efficaces en cas d'état dépressif sévère. Les dérivés du cannabis n'ont pas d'effet antalgique significatif et n'améliorent pas la qualité de vie des personnes avec douleurs neuropathiques. L'entraînement cognitif est efficace en cas de déficit cognitif léger. L'hypertension artérielle peut être contrôlée par des protocoles médico-délégués. La nitrofurantoïne est l'antibiotique de choix en cas de cystite non compliquée.

2018 scientific breakthroughs in ambulatory general internal medicine

Mindfulness meditation and cognitive-behavioral therapy are more cost-effective than conventional management of chronic low back pain. Women with iron deficiency can be treated with oral iron substitution every other day to improve tolerance. Smokers who smoke four or less cigarettes per day have a disproportionately high risk of cardiovascular and cerebrovascular events. All antidepressants are effective in cases of severe depression. Cannabis derivatives have no analgesic effect and do not improve the quality of life of people with neuropathic pain. Cognitive training is effective in cases of mild cognitive impairment. Delegated medical protocols can aid with blood pressure control in hypertensive patients. Nitrofurantoin is the antibiotic of choice for uncomplicated cystitis.

INTRODUCTION

Les chefs de clinique et médecins cadres de la PMU présentent leur sélection d'articles publiés dans la littérature scientifique entre juillet 2017 et juin 2018, et qui ont fait état de résultats pouvant avoir un impact sur la pratique des médecins de famille. Les articles retenus pour cette revue touchent cette année des domaines hétérogènes, comme les risques lors de faible consommation de tabac, les approches thérapeutiques non pharmacologiques de la lombalgie chronique (LC) ainsi que

du déficit cognitif léger, l'efficacité et la tolérance des traitements antidépresseurs et de deux antibiotiques en cas de cystite ou des produits dérivés du cannabis contre la douleur neuropathique. Les approches interdisciplinaires pour le contrôle de la tension artérielle chez les clients de salons de coiffure et la prise de fer per os un jour sur deux complètent ce bouquet de nouveautés scientifiques autour de la médecine interne générale ambulatoire.

LOMBALGIES CHRONIQUES: DES NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES À MÉDITER?¹

La prise en charge des patients souffrant de LC représente un coût économique important s'expliquant en particulier par la prescription de médicaments, une utilisation accrue des systèmes de santé et une perte de coûts indirects.² Ces dernières années, de nouvelles approches thérapeutiques ont montré leur efficacité dans la prise en charge des LC telles que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la méditation pleine conscience (MBSR).³⁻⁵ L'étude de Herman et coll. a réalisé une évaluation économique visant à démontrer une éventuelle diminution des coûts de ces thérapies alternatives. Les 301 patients inclus souffrant de LC (> 3 semaines) non spécifique ont été randomisés en 3 groupes: traitement standard, TCC et MBSR. Les résultats ont démontré que comparativement à une prise en charge standard, la MBSR a réduit les coûts sociaux totaux (assurance-maladie, quote-part et perte de productivité de l'employeur) de -724 \$ (IC 95%: -4386 à 2778) par participant sur un an. Ces économies résultaient principalement d'une réduction des coûts pour le payeur (assurance-maladie) de 982 \$/personne/an. La TCC n'a pas été démontrée plus économique que le traitement standard. De plus, le rapport coût/efficacité (coûts/Quality-Adjusted Life Year) a montré un bénéfice pour la MBSR et la TCC.

La méditation pleine conscience et, dans une moindre mesure, la thérapie cognitivo-comportementale sont des approches économiquement intéressantes par rapport à la prise en charge standard des lombalgies chroniques à efficacité égale.

ABSORPTION DE FER: UNE ALTERNATIVE À LA SUBSTITUTION QUOTIDIENNE?⁶

En cas de déficit en fer, une substitution per os est préconisée en première intention et peut être mal tolérée ou peu efficace.^{7,8} Deux études randomisées contrôlées (essais ouverts)

^a Service de médecine interne, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne; ^b PMU, 1011 Lausanne
alexandre.gouveia@hospvd.ch | olivier.pasche@hospvd.ch | silva.auer@hospvd.ch
robin.chenal@hospvd.ch | lionel.de-alencastro@chuv.ch | yvonne.fierz@chuv.ch
rebecca.gray@chuv.ch | christophe.monney@hospvd.ch | kevin.selby@hospvd.ch
patrick.bodenmann@hospvd.ch

ont investigué l'absorption de fer chez des femmes de 18 à 40 ans avec une ferritine $\leq 25 \mu\text{g/l}$, majoritairement sans anémie. Dans la première étude, 21 femmes ont reçu 60 mg de fer à jeun pendant 14 jours et 19 autres ont reçu le même traitement tous les 2 jours pendant 28 jours. Dans la deuxième étude, 10 femmes ont reçu 120 mg de fer 1 x/jour et 10 autres ont reçu 60 mg 2 x/jour durant 3 jours. Les objectifs primaires étaient l'absorption du fer, déterminée par des mesures isotopiques, et le taux d'hepcidine, un régulateur clé du métabolisme du fer, impliqué dans sa biodisponibilité.⁹⁻¹¹ L'absorption de fer était, dans la première étude, de 16,3 (prise consécutive) vs 21,8% (prise alternée; $p = 0,0013$) avec un taux de ferritine passant de 13,8 à 28,3 $\mu\text{g/l}$ (à 14 jours) et de 13,8 à 23,6 $\mu\text{g/l}$ (à 28 jours) respectivement. La prise consécutive était accompagnée d'un taux d'hepcidine plus élevé ($p = 0,0031$), suggérant une association inverse entre l'absorption de fer et le taux d'hepcidine. La survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux semblait de 33% plus élevée en cas de prise consécutive (différence non significative; $p = 0,57$). Dans la seconde étude, il n'y avait pas de différence d'absorption. Ces résultats montrent qu'une prise de fer un jour sur deux semble favoriser l'absorption. Cependant, ils devraient être confirmés en cas d'anémie concomitante et également inclure une évaluation des symptômes d'une carence martiale telle que la fatigue.

Pour favoriser l'absorption et possiblement la tolérance chez des jeunes femmes avec déficit en fer, la substitution en fer prise un jour sur deux peut être proposée comme alternative à la prise quotidienne.

AUGMENTATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES «PETITS» FUMEURS¹²

Une méta-analyse de 141 cohortes a démontré que les consommateurs de 1 à 4 cigarettes par jour («petits» fumeurs) ont leur risque de maladie coronarienne augmenté de manière disproportionnée et, dans une moindre mesure, d'accident vasculaire cérébral (AVC) par rapport aux fumeurs d'un paquet (20 cigarettes) par jour. Nous pourrions croire qu'en fonction du nombre de cigarettes consommées, il y a une relation linéaire dose-réponse avec le risque cardio et cérébrovasculaire. Tel est le cas du risque de cancer du poumon.¹³ Pour le risque cardiovasculaire, une cigarette par jour correspond à 46% du risque d'un grand fumeur chez les hommes (gamme interquartile 25 à 56%), et à 31% du risque chez les femmes (2 à 46%). Pour les AVC, les résultats montrent une tendance similaire: 41% du risque avec une cigarette par jour pour les hommes (7 à 62%) et 34% du risque chez les femmes (3 à 51%). Les «petits» fumeurs constituent une proportion croissante des fumeurs, surtout chez les moins de 35 ans.¹⁴ Ces fumeurs reçoivent moins de conseils d'arrêt du tabac des médecins.¹⁵ Par contre, des informations précises au sujet de leurs croyances erronées augmentent le nombre de tentatives d'arrêt.¹⁶ De plus, les substituts nicotiques et le bupropion ont une efficacité démontrée chez les «petits» fumeurs, dosés selon les scores de dépendance et non le nombre de cigarettes.¹⁶ Il semble important d'identifier ces fumeurs, de les informer de leur risque cardio et cérébrovasculaire plus élevé que nous pourrions nous attendre, et de proposer une aide à l'arrêt.

Les «petits» fumeurs de 1 à 4 cigarettes par jour ont un risque augmenté d'événement cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Il est même disproportionné par rapport aux fumeurs d'un paquet par jour.

ANTIDÉPRESSEURS: ONT-ILS TOUS LA MÊME EFFICACITÉ ET LA MÊME OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE?¹⁷

Lors d'un trouble dépressif majeur, en plus de l'intervention psychologique, les médicaments antidépresseurs sont très souvent prescrits.¹⁸ Le médecin est confronté à un large choix de molécules possédant des mécanismes d'action différents.¹⁹ Un réseau de chercheurs internationaux a effectué une revue systématique et une méta-analyse pour comparer et classer différents traitements médicamenteux des adultes souffrant d'un trouble dépressif majeur: 522 essais publiés et non publiés évaluant les performances de 21 antidépresseurs par rapport au placebo ou à d'autres antidépresseurs ont été inclus, générant une population de près de 116500 patients. Les résultats ont montré que tous les antidépresseurs étudiés sont plus efficaces que le placebo (**figure 1**).^{20,21} Les plus efficaces sont l'agomélatine, l'amitriptyline, l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, la venlafaxine et la vortioxétine; tandis que la fluoxétine, la fluvoxamine, la réboxétine et la trazodone sont parmi les moins efficaces. Pour l'acceptabilité (proportion de patients qui ont interrompu le traitement), les mieux tolérés sont l'agomélatine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la sertraline et la vortioxétine (**figure 2**). L'agomélatine et la fluoxétine ont été les seuls médicaments associés à moins d'abandons que le placebo. Ces résultats peuvent aider à façonner une pratique fondée sur des preuves, qui permet d'informer les patients et les médecins.

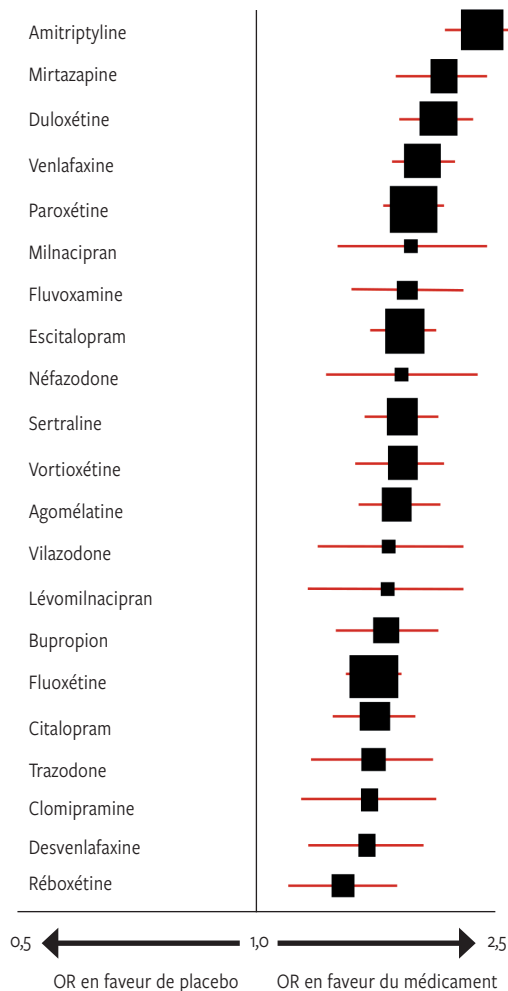
Tous les antidépresseurs sont efficaces pour le traitement du trouble dépressif majeur et l'agomélatine, l'escitalopram et la fluoxétine sont les mieux tolérés.

DOULEURS NEUROPATHIQUES: QUEL RÔLE POUR LES MÉDICAMENTS À BASE DE CANNABIS?²²

Seuls 10 à 25% de patients avec douleurs neuropathiques (DN) sont capables d'atténuer l'intensité de la douleur de 50% ou plus avec les traitements conventionnels.²³ Une revue *Cochrane* récente a exploré les données scientifiques quant à l'efficacité, la sécurité et la tolérance de traitements dérivés du cannabis face aux DN. Seize études (1750 patients) ont été retenues. Un spray oral avec tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD), du THC synthétique ou naturel et le cannabis inhalé ont été comparés à un placebo ou à la dihydrocodéine. Les médicaments à base de cannabis semblent avoir un effet antalgique et une impression d'amélioration globale par le patient et réduisent probablement les troubles du sommeil, ainsi que la détresse psychologique (**tableau 1**). Cependant, la qualité de vie n'est pas modifiée. Les effets secondaires, bien que non sévères, sont plus fréquents que les bénéfices. Le sous-groupe «cannabis fumé» n'a pas démontré d'effet antalgique, malgré la bonne tolérance aux effets secondaires. Les

FIG 1 Efficacité des antidépresseurs (taux de réponses)

Forest plot de la méta-analyse de tous les essais pour l'efficacité des différents antidépresseurs, comparés au placebo, qui était la référence.
OR: odds ratio; trait rouge: un intervalle de confiance à 95%.



(Adaptée de réf. 16)

données scientifiques sont donc insuffisantes pour recommander les produits à base de cannabis dans les DN. Une récente méta-analyse sur leur utilisation dans les douleurs non cancéreuses arrivait aux mêmes conclusions.²⁴ A noter qu'en Suisse, seul un spray oral (THC/CBD) est disponible et toute utilisation autre que pour la spasticité de la sclérose en plaques nécessite une demande à l'Office fédéral de la santé publique.^{25,26}

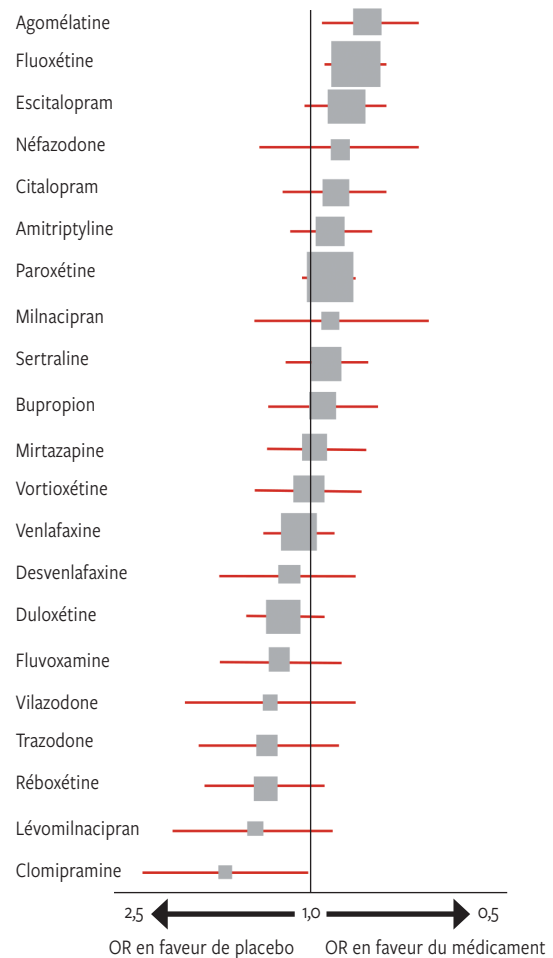
En cas de douleurs neuropathiques, les produits à base de cannabis (THC/CBD) n'ont pas d'effet antalgique significatif et n'améliorent pas la qualité de vie.

DÉCLIN COGNITIF LÉGER: IMPACT DE L'ENTRAÎNEMENT COGNITIF²⁷

Le déclin cognitif léger (DCL) décrit un stade prodromique des démences.²⁸ Certaines études ont suggéré une amélioration de la cognition et un ralentissement du déclin cognitif

FIG 2 Acceptabilité des antidépresseurs (taux d'abandons)

Forest plot de la méta-analyse de tous les essais pour l'acceptabilité des différents antidépresseurs, comparés au placebo, qui était la référence.
OR: odds ratio; trait rouge: un intervalle de confiance à 95%.



(Adaptée de réf. 16)

lorsque des programmes de stimulation cognitive étaient mis en place, au même temps que d'autres ont mis en évidence une accélération du déclin cognitif chez les patients présentant des symptômes de nature thymique.^{29,30} Dans cette étude québécoise, 145 sujets recrutés dans des centres de mémoire et atteints d'un DCL amnésique ont été randomisés en 3 groupes: a) entraînement cognitif de 16 heures par la méthode d'entraînement pour mémoire optimale (MEMO+); b) intervention psychosociale par une approche cognitivo-comportementale et c) aucune intervention. L'issue était évaluée sur la base de scores composites et de questionnaires s'intéressant aux facultés cognitives, aux symptômes dépressifs et à l'utilisation de ces stratégies dans la vie de tous les jours. Les évaluations avaient lieu avant et au moment de l'intervention, puis à trois et six mois après l'intervention. Les résultats ont démontré pour le groupe intervention: a) une amélioration des scores, qui est maintenue à 6 mois (0,52; IC 95%: 0,22 à 0,82), ainsi qu'une utilisation de stratégies dans la vie de tous les jours qui n'est pas, cependant, corrélée avec un effet positif sur la qualité de vie perçue (figures 3 et 4). Les résultats dans les trois groupes n'ont montré aucun changement quant aux symptômes thy-

TABEAU 1 Efficacité et effets secondaires du cannabis contre les douleurs neuropathiques

NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

	Différence entre groupes en faveur du cannabis (IC 95%)	Qualité des données scientifiques (GRADE)	NNT ou NNH (IC 95%)
Soulagement de 50% ou plus rapporté par le patient	+ 0,05 (0,00 à 0,09)	Faible	NNT 20 (11 à 100)
Soulagement rapporté par le patient de 30% ou plus	+ 0,09 (0,03 à 0,15)	Modéré	NNT 11 (7 à 33)
Impression de changement global par le patient (très amélioré)	+ 0,09 (0,01 à 0,17)	Très faible	NNT 11 (6 à 100)
Retrait dû aux effets secondaires (tolérance)	+ 0,04 (0,02 à 0,07)	Modérée	NNH 25 (16 à 50)
Effets secondaires sévères (sécurité)	+ 0,01 (-0,01 à 0,03)	Faible	NNH non calculé
Effets secondaires neurologiques	+ 0,38 (0,18 à 0,58)	Faible	NNH 3 (2 à 6)
Effets secondaires psychiatriques	+ 0,10 (0,06 à 0,15)	Faible	NNH 10 (7 à 16)

(Adapté de réf. 21).

miques. Ces deux derniers points pourraient s'expliquer par le recrutement des patients avec un DCL dans cette étude, qui sont peu touchés par des troubles dépressifs ou des difficultés importantes dans la vie quotidienne.

Un programme d'entraînement cognitif pourrait être proposé comme stratégie thérapeutique aux patients présentant un déficit cognitif léger.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE: SOIGNER AU-DELÀ DU CABINET MÉDICAL³¹

Un groupe américain s'est intéressé aux hommes noirs non hispaniques, sous-représentés dans les centres de soins traditionnels, et à la sévérité de leur hypertension artérielle (HTA) non contrôlée (plus haut risque de décès lié à l'HTA, tant sur le plan ethnique que du point de vue du genre). La question principale est la réduction de la tension artérielle systolique (TAS) à 6 mois dans cette population. Une cohorte a été constituée auprès de clients de 53 salons de coiffure appartenant à des Noirs avec le recrutement de 319 clients ayant une TAS supérieure à 140 mmHg. Les participants ont été répartis en deux groupes, selon un modèle d'essai clinique randomisé par grappes, en fonction du salon de coiffure qu'ils fréquentent. Dans le groupe intervention, les coiffeurs encouragent la rencontre dans leurs locaux d'un pharmacien entraîné à prescrire un traitement, après consentement auprès du médecin traitant du client. Dans le groupe contrôle, les coiffeurs encouragent leurs clients à opérer des modifications de leur style de vie et à prendre rendez-vous chez leur médecin. Les résultats ont révélé

FIG 3 Impact sur la mémoire à court terme

Impact des différentes interventions (entraînement cognitif et intervention psychosociale) sur la mémoire immédiate (court terme) en cas de déficit cognitif léger. Une séance de rappel de l'intervention (booster) a été effectuée juste après 3 mois.

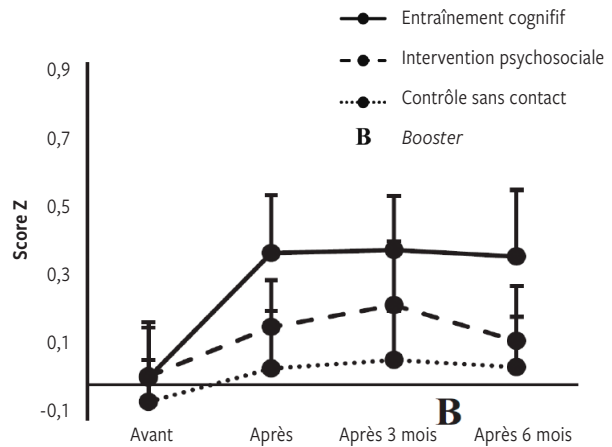
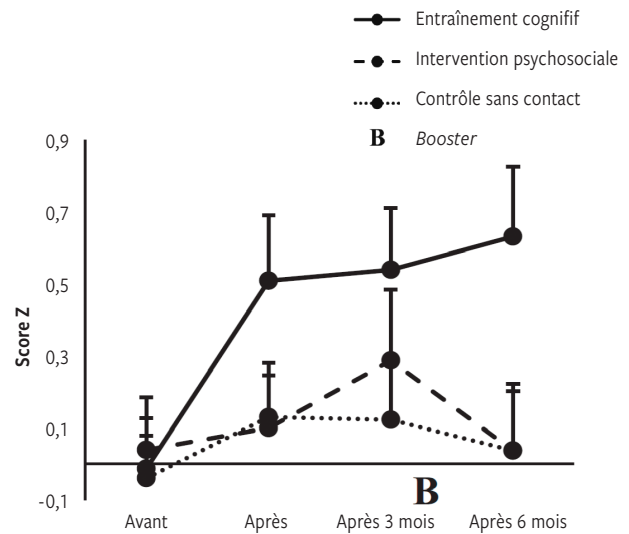


FIG 4 Impact sur la mémoire à long terme

Impact des différentes interventions (entraînement cognitif et intervention psychosociale) sur la mémoire à long terme en cas de déficit cognitif léger. Une séance de rappel de l'intervention (booster) a été effectuée juste après 3 mois.



(Adaptée de réf. 26)

lé une baisse significative de la TAS qui atteint en moyenne 21,6 mmHg de plus dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle (IC 95%: 14,7 à 28,4; p < 0,001). Cette étude originale, couplant des mesures de promotion de la santé à l'intervention d'un pharmacien entraîné à prescrire un médicament adéquat, a montré que l'exploration de nouvelles mesures de santé publique dans la communauté peut être une stratégie gagnante.

Une intervention de santé combinant coiffeurs, pharmaciens et médecins généralistes s'avère efficace dans le contrôle de l'hypertension artérielle.

CYSTITE CHEZ LA FEMME: DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ ENTRE LA NITROFURANTOÏNE ET LA FOSFOMYCINE?³²

C'est à cette question que les auteurs d'un essai clinique randomisé multicentrique ouvert réalisé en Suisse, en Pologne et en Israël ont essayé de répondre. Depuis 2010, les recommandations internationales ont largement encouragé l'utilisation de ces deux agents en première intention, notamment en raison des résistances croissantes aux quinolones. Or, peu d'études bien conduites ont comparé la nitrofurantoïne à la fosfomycine.³³⁻³⁵ Cette étude a inclus 513 femmes âgées de 18 ans et plus avec des symptômes d'infection urinaire basse non compliquée confirmée par une bandelette urinaire positive. Les patientes étaient randomisées pour recevoir soit une dose unique de 3 g de fosfomycine, soit 100 mg de nitrofurantoïne 3 x/jour pendant 5 jours. Sur les 513 patientes (âge médian 44 ans), une résolution clinique à 28 jours a été constatée dans 70% des cas pour la nitrofurantoïne versus 58% pour la fosfomycine (différence de 12%; IC 95%: 4 à 21%; p = 0,004). La résolution biologique corroborait ces résultats, les taux de résistance pour *E. coli* étant relativement comparables dans les deux groupes (1 à 2%). Les auteurs concluent que parmi les femmes

avec une infection urinaire basse non compliquée, 5 jours de nitrofurantoïne sont plus efficaces qu'une seule dose de fosfomycine en termes de résolution clinique et biologique à 28 jours. Cette étude ne permet pas de conclure si c'est la différence de durée de traitement qui explique l'écart d'efficacité observée. Les taux de résistances en Suisse pour *E. coli* étant comparables à ceux de l'étude, la préférence devrait être donnée à la nitrofurantoïne dès lors qu'une antibiothérapie est décidée pour le traitement d'une infection urinaire basse non compliquée.³⁶

Un traitement de nitrofurantoïne 100 mg 3 x/jour pendant 5 jours reste le traitement de choix pour une cystite non compliquée.

Remerciements: Au Pr Jacques Cornuz, pour sa lecture attentive du manuscrit et pour son soutien au groupe émulation, composé par les chefs de clinique et des médecins cadres du Centre de médecine générale de la PMU. Leur participation a permis de sélectionner des articles importants pour l'exercice de la médecine générale depuis treize ans.

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

1 Herman PM, Anderson ML, Sherman KJ, et al. Cost-effectiveness of mindfulness-based stress reduction versus cognitive behavioral therapy or usual care among adults with chronic low back pain. *Spine* 2017;42:1511-20.
2 Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J* 2008;8:8-20
3 * Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1240-9.
4 Cherkov DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Comparison of complementary and alternative medicine with conventional mind/body therapies for chronic back pain: protocol for the Mind-body Approaches to Pain (MAP) randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:211.
5 Anhey D, Haller H, Barth J, et al. Mindfulness-based stress reduction for treating low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:799-807.
6 Stoffel NU, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e524-33.
7 * Vaucher P, et al. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184:1247-54.
8 * Tolkien Z, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117383.
9 Ganz T, et al. Hepcidin and Iron ho-

meostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:1434-43.
10 Moretti D, et al. Blood. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126:1981-9.
11 * Waldvogel S, et al. Effects of oral supplementation of iron on hepcidin blood concentrations among non-anaemic female blood donors: a randomized controlled trial. *Vox Sang* 2016;110:166-71.
12 Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018;360:j5855.
13 Pope CA, Burnett RT, Turner MC, et al. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect* 2011;119:1616-21.
14 Office fédéral de la statistique. Statistiques de la santé 2012. Neuchâtel: Office fédéral de la statistique, 2012.
15 Kotz D, Willemsen MC, Brown J, et al. Light smokers are less likely to receive advice to quit from their GP than moderate-to-heavy smokers: a comparison of national survey data from the Netherlands and England. *Eur J Gen Pract* 2013;19:99-105.
16 ** Cornuz J, Jacot-Sadowski I, Humair JP. Conseil médical aux fumeurs et fumeuses. Berne: Vivre Sans Tabac. Programme national d'arrêt du tabagisme, 2015.
17 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
18 Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med* 2008;3:14.

19 * Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017;4:409-18.
20 Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2013;170:723-33.
21 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
22 * Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012182.
23 Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. *BMJ* 2013;347:f7339.
24 * Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018;159:1932-54.
25 <https://compendium.ch/search/cannabidiol/fr> (consulté le 05.11.2018)
26 Utilisation du cannabis à des fins médicales. Berne : OFSP, 2018. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/med-anwend-cannabis.html
27 * Belleville S, Hudon C, Bier N, et al. MEMO+: efficacy, durability and effect of cognitive training and psychosocial intervention in individuals with mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:655-63.
28 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
29 Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, et al. Improvement of episodic memory in per-

sons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:486-99.
30 Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004;61:1290-3.
31 * Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med* 2018;378:1291-301.
32 * Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day Nitrofurantoin vs single-dose Fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1781-9.
33 Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
34 Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection *Clin Ther* 1999;21:1864-72.
35 Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci* 1993;15:257-62.
36 Anresis.ch. Centre Suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance [internet]. Disponible sous : <http://anresis.ch/index.php/base-de-donnees-interactive.html>

* à lire

** à lire absolument