

L'année 2019 mise en perspective par les internistes hospitaliers

Drs YORIS DEMARS^a, ORIANE AEBISCHER^a, YANA APOSTOLOVA^a, CHRISTOPHE BIANCHI^a, FEDERICA BOCCHI^a, CÉLINE DUMANS-LOUIS^a, ÉMELINE GAUTHIEZ^a, STÉPHANIE KOHLI RIBEIRO^a, CHRISTINA PRIOVOLOU^a, TAMANA SHAMS^a, ÉMILIE SOLIMANDO^a et Pr CLAUDIO SARTORI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 123-7

L'année 2019 a vu d'importants progrès dans tous les domaines de la médecine interne, avec un impact important sur notre pratique quotidienne hospitalière. Des nouvelles indications pour les inhibiteurs du SGLT2 et le rivaroxaban, à la durée du traitement des bactériémies à Gram négatif en passant par le délai pour la cardioversion d'une fibrillation auriculaire inaugurale ou celui pour introduire du sacubitril/valsartan après stabilisation d'une insuffisance cardiaque, les nouveautés abondent dans la littérature. Chaque année, les chefs de clinique du Service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) se réunissent pour partager leurs lectures: voici une sélection de onze articles choisis, revus et commentés pour vous.

The internal medicine articles that struck us the most in 2019

2019 has continued to bring important progress in all areas of internal medicine, impacting our daily practice. From new indications for SGLT2 inhibitors and rivaroxaban, to antibiotic duration for Gram negative bacteremia, passing by the delay for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation or for beginning sacubitril/valsartan after stabilization of a cardiac failure, internal medicine journals are full of novelties. Every year, the chief residents of the CHUV internal medicine ward meet up to share their readings: here is their selection of eleven articles, chosen, summarized and commented for you.

URGENCES

La cardioversion d'une fibrillation auriculaire (FA) récente peut être différée

Une étude¹ randomisée, multicentrique, de non-infériorité, a comparé deux groupes de patients se présentant aux urgences avec une FA, hémodynamiquement stable et datant de < 36 h, l'un bénéficiant d'une cardioversion immédiate, l'autre d'une cardioversion différée à 48 heures.

À 4 semaines, 91% des cas du groupe «différé» étaient en rythme sinusal (dont 69% de manière spontanée au contrôle à 48 heures) versus 94% des cas du groupe «immédiat» (différence entre les groupes -2,9 %; IC 95%: -8,2-2,2; $p < 0,005$).

Vingt-neuf pour cent du groupe «immédiat» et 30% du groupe «différé» ont présenté une récurrence de FA, mise en évidence par télémétrie (enregistrée 3x/j ou sur activation du patient). Le nombre de complications cardiovasculaires et la qualité de vie, évaluée par le questionnaire AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life) étaient similaires dans les deux groupes.

Bien que le monitoring durant le suivi ait été intermittent et n'ait pas pu être effectué chez tous les patients, ces résultats confirment la non-infériorité d'une attitude expectative par rapport à la cardioversion immédiate d'une FA hémodynamiquement stable d'apparition récente.

La durée de surveillance rythmique aux urgences après une syncope peut être limitée

Le Canadian Syncope Risk Score (CSRS, **tableau 1**)² stratifie les syncopes en catégories de risque d'événement grave. Une étude³ de cohorte, prospective (2010-2015), multicentrique au Canada, a établi le CSRS de 5581 patients, ayant consulté aux urgences dans les 24 heures après une syncope, suivis pendant 30 jours, afin de déterminer une durée optimale de surveillance rythmique.

En tout, 207 patients ont présenté une arythmie (documentée, traitée ou supposée par une mort inexpliquée): 0,4% des 4123 bas risque, 8,7% des 1062 risque intermédiaire et 25,3% des 396 haut risque. La moitié des arythmies est survenue dans les 2 premières heures de surveillance chez les bas risques et dans les 6 heures chez les risques intermédiaire et haut. 91,7% des arythmies sont apparues dans les 15 jours. Aucun épisode d'arythmie ventriculaire ou de décès inexpliqués n'a été rapporté chez les bas risques versus 0,9% et 6,3% chez les risques intermédiaire et haut.

Proposer une surveillance rythmique limitée à 2 heures pour les bas risques et à 6 heures pour les risques intermédiaire et haut paraît raisonnable. Toutefois, le risque d'arythmie demeure significatif dans les 15 premiers jours, ouvrant le débat d'une surveillance rythmique ambulatoire prolongée de deux semaines.

^a Service de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
yoris.demars@chuv.ch | oriane.aebischer@chuv.ch | yana.apostolova@chuv.ch
christophe.bianchi@chuv.ch | federica.bocchi@chuv.ch
celine.dumans-louis@chuv.ch | emeline.gauthiez@chuv.ch
stephanie.ribeiro@chuv.ch | tamana.shams@chuv.ch
emilie.solimando@chuv.ch | christina.priovolou@chuv.ch
claudio.sartori@chuv.ch

ONCOLOGIE

Effets secondaires de l'immunothérapie

À cause de leur bénéfice en termes de pronostic, les inhibiteurs Check point-anti-CTLA-4 et anti-PD-L1 ont révolutionné la

TABLEAU 1 Canadian syncope Risk Score

^aSyncope déclenchée par un lieu chaud et plein de monde, la station debout prolongée, la peur, une émotion ou douleur. ^bIncluant une maladie coronarienne ou valvulaire, une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque et un rythme non sinusal (enregistrement ECG pendant la consultation ou antécédent documenté d'arythmie ventriculaire ou atriale, ou implantation d'un stimulateur/défibrillateur). ^cIncluant les valeurs de tension artérielle (TA) depuis le tri jusqu'au départ des urgences.

Catégorie	Points
Evaluation clinique	
Prédisposition à des symptômes vasovagaux ^a	-1
Antécédents de maladies cardiaques ^b	1
Tension artérielle systolique < 90 ou > 180 mm Hg ^c	2
Investigations	
Troponines augmentées (> 99 ^e percentile)	2
Axe du QRS anormal (<-30° ou >100°)	1
Durée du QRS >130 ms	1
Intervalle QT corrigé >480 ms	2
Diagnostic retenu aux urgences	
Syncope vasovagale	-2
Syncope d'origine cardiaque	2
Score total (-3 à 11)	

Score total	Risque estimé d'événement sérieux, %	Catégorie de risque
≤ 0	0,4 à 1,9	Bas
1 à 3	3,1 à 8,1	Intermédiaire
≥ 4	12,9 à 83,6	Haut

prise en charge des cancers métastatiques mais leur usage croissant nous confronte à leurs effets secondaires (ES) très différents de ceux bien connus des chimiothérapies.

Une revue⁴ discute de manière pédagogique l'épidémiologie, la cinétique et les facteurs de risque des ES de ces inhibiteurs Check point.

Ces ES sont dose- et durée-dépendants, ils varient en fonction des comorbidités des patients et sont plus fréquents en schémas combinés (CTLA-4 avec anti-PD-L1 ou anti-PD-1). Les ES les plus fréquents (atteintes cutanées, colites, endocrinopathies, hépatite, pneumonite, néphrite) ont une cinétique bien définie (par exemple : atteintes cutanées et colites rares au-delà du 2^e mois de traitement, néphrite interstitielle fréquemment tardive entre 3-12^e mois) clairement résumée sous forme graphique. Les ES sont rarement graves (< 10% d'ES grade ≥ 3) avec quelques exceptions comme la myocardite (incidence 1,2%, taux de mortalité à 40%) ou la crise myasthénique.

La prise en charge des ES les plus fréquents se retrouve dans les recommandations de l'ESMO.⁵ En l'absence de consensus, le traitement des ES plus rares ou résistant au traitement se fait par analogie au traitement des maladies auto-immunes non induites par les immunothérapies. Des stratégies d'immunosuppression sélective, permettant de poursuivre

l'immunothérapie même en présence d'ES, sont discutées dans une autre publication des mêmes auteurs.⁶

Ces articles très riches d'information constituent à nos yeux d'excellentes références dans ce domaine en constante évolution.

NUTRITION CLINIQUE

Dénutrition à l'hôpital, il faut agir

Une étude,⁷ randomisée, contrôlée, multicentrique en Suisse, a comparé une prise en charge nutritionnelle protocolée à une prise en charge conventionnelle chez les patients hospitalisés à risque de dénutrition (NRS 2002 ≥ 3 points). Dans le groupe intervention, un diététicien était impliqué dans la prise en charge dans les 48 heures de l'hospitalisation, afin d'estimer les besoins caloriques et protéiques et de mettre en place une alimentation orale adaptée (fractionnement des repas, enrichissement, suppléments nutritifs oraux, etc.). En cas d'apports inférieurs à 75% des besoins durant les cinq premiers jours, une alimentation par sonde nasogastrique était débutée, complétée par une alimentation parentérale en cas d'apports toujours insuffisants après cinq jours.

L'intervention nutritionnelle a permis une augmentation significative de l'apport calorique (1501 kcal/j vs 1211 kcal/j) et protéique (57 g/j vs 47 g/j) pendant le séjour. Moins de 2% des participants ont nécessité une sonde nasogastrique ou une alimentation parentérale. Le critère de jugement composite primaire incluant la mortalité globale, l'admission aux soins intensifs, la réadmission, les complications majeures et le déclin fonctionnel dans les 30 jours, était significativement diminué dans le groupe intervention: 23% versus 27% dans le groupe contrôle (OR 0,79; IC 95%:0,64-0,97; p = 0,023). L'intervention a montré un effet bénéfique sur la mortalité globale à 30 jours (7% vs 10%), le déclin fonctionnel à 30 jours (score de Barthel 88 vs 85) et la qualité de vie (EQ-5D 59 vs 56).

Une intervention nutritionnelle individualisée et précoce avec l'aide d'un diététicien est bénéfique en intrahospitalier.

INFECTIOLOGIE

Sept jours d'antibiothérapie suffisent pour le traitement d'une bactériémie à Gram négatif

Une étude,⁸ randomisée, contrôlée, de non-infériorité, a comparé chez 604 patients immunocompétents, hospitalisés pour une bactériémie à Gram négatif, l'efficacité d'une antibiothérapie de 7 versus 14 jours. Le critère de jugement composite incluait la mortalité à 90 jours, l'échec du traitement, le taux de complications, les réhospitalisations et les hospitalisations prolongées. Les patients étaient inclus après 7 jours d'antibiothérapie efficace s'ils étaient stables et afebriles depuis > 48h. Le point de départ de la bactériémie était urinaire (68% des cas), abdominal (12%), respiratoire (4%), cutané (2%), sur cathéter veineux central (6%) ou inconnu (8%).

L'étude n'a pas montré de différence significative pour le critère d'évaluation primaire entre les 2 groupes (différence

de risque -2,6%; IC 95% : -10,5% à 5,3%), ni pour les critères d'évaluation secondaires, notamment la mortalité à 90 jours.

À noter que 90% des patients étaient traités pour une bactériémie à entérobactéries et seulement 8% pour des bactériémies à *Pseudomonas*, limitant pour ces dernières l'applicabilité des résultats.

Une antibiothérapie de 7 jours est non inférieure à une antibiothérapie de 14 jours pour le traitement des bactériémies à Gram négatif chez le patient immunocompétent, stable et afebrile depuis 48 h. Cette attitude pourrait avoir un impact positif sur la survenue de résistances antibiotiques.

CARDIOLOGIE

Le sacubitril/valsartan peut être introduit précocement après une décompensation cardiaque

L'étude PARADIGM-HF avait montré une diminution de 20% des réhospitalisations et de la mort cardiovasculaire chez les patients sous sacubitril/valsartan par rapport à ceux sous énalapril.⁹

L'étude TRANSITION,¹⁰ randomisée, contrôlée, multicentrique, a comparé l'introduction du traitement au minimum 12 heures avant la sortie versus 1 à 14 jours après la sortie chez les patients stables avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée au décours d'une hospitalisation pour une insuffisance cardiaque aiguë. Le critère de jugement primaire était la proportion des patients atteignant le dosage cible de 200 mg deux fois par jour à 10 semaines.

En moyenne, le sacubitril/valsartan a été introduit un jour avant la sortie dans le premier groupe et un jour après la sortie dans le deuxième. Aucune différence entre les deux groupes n'a été constatée, avec 45,4% des patients qui atteignent et maintiennent le dosage cible dans le premier groupe et 50,7% dans le deuxième groupe (risk ratio (RR) 0,90; IC 95%: 0,79-1,02). Il n'y avait également pas de différence entre les deux groupes pour le taux d'interruption définitif du traitement (7,3% vs 4,9% avec RR 1,49; IC 95%: 0,90-2,46) ni pour les effets secondaires principaux (hyperkaliémie, hypotension, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale).

L'introduction de sacubitril/valsartan chez les patients stabilisés après une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée peut être effectuée avant la sortie de l'hôpital.

PNEUMOLOGIE

Les bêtabloquants réduisent le risque d'hospitalisation pour bronchopneumopathie chronique obstructive

Une étude¹¹ de cohorte danoise (1995-2015) a analysé l'impact de l'introduction d'un bêtabloquant sur le risque de développer une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez des personnes âgées de 30 à 90 ans sans antécédent de BPCO.

Parmi 301 542 participants bénéficiant d'un traitement bêtabloquant de > 6 mois (versus 1000633 traités par un autre

traitement antihypertenseur), le risque d'hospitalisation pour BPCO était réduit (HR 0,80, IC 95%: 0,79-0,82). Ceci reste valable pour un traitement de longue durée (1-5 ans), indépendamment des maladies sous-jacentes (cardiopathie ischémique, arythmie cardiaque, asthme, hypertension, embolie pulmonaire ou cœur pulmonaire) ou de la sélectivité du bêtabloquant. Le taux de mortalité (toute cause confondue et en lien avec la présence d'une BPCO) était également inférieur dans le groupe de personnes traitées par un bêtabloquant (HR 0,56, IC 95%: 0,53-0,59).

Un traitement bêtabloquant de longue durée réduit le risque d'hospitalisation lié à une BPCO et la mortalité toute cause confondue. Ces résultats doivent encore plus diminuer notre réticence quant à l'utilisation des bêtabloquants chez les patients avec une BPCO.

GASTRO-ENTÉROLOGIE

L'aspirine diminue la fibrose hépatique dans la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

L'apparition d'une fibrose hépatique augmente la morbidité et la mortalité des patients atteints de NAFLD. Des données expérimentales suggèrent que l'aspirine a un effet antifibrotique (inhibition de l'enzyme cyclooxygénase-2 et blocage de signalisation du facteur de croissance dérivé des plaquettes) dans la NAFLD.

Entre 2006 et 2015, une étude¹² de cohorte prospective a examiné 361 adultes avec NAFLD prouvée par biopsie, dont 151 utilisaient quotidiennement l'aspirine. Les participants ont été évalués tous les 3 à 12 mois pour rechercher une fibrose avancée par des marqueurs sériques.

L'utilisation quotidienne versus non régulière d'aspirine était corrélée à un risque réduit de stéatohépatite non alcoolique (NASH) (OR ajusté = 0,68; IC 95%: 0,37-0,89) et de fibrose (OR ajusté = 0,54; IC 95%: 0,31-0,82). Cette relation dépend de la durée d'utilisation, le bénéfice le plus important étant observé chez les utilisateurs d'aspirine quotidienne pendant ≥ 4 ans (OR ajusté = 0,50; IC 95%: 0,35-0,73).

L'utilisation d'autres AINS que l'aspirine n'a pas eu d'incidence sur l'évolution de la fibrose.

Compte tenu de l'incidence et de la mortalité croissante en lien avec la fibrose chez des patients atteints de NAFLD, l'utilisation de l'aspirine semble prometteuse. De plus, ces données pourraient pondérer le débat sur l'utilisation d'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

ENDOCRINOLOGIE

Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 sont indiqués pour la prévention primaire d'événements cardiovasculaires chez les diabétiques

Depuis 2018, les inhibiteurs SGLT2 (et agonistes GLP-1) sont indiqués chez les diabétiques pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires (CV) et la progression de

l'insuffisance rénale. Une méta-analyse¹³ a intégré trois études randomisées contrôlées comparant chacune un inhibiteur SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) contre placebo sur l'incidence d'événements CV chez des patients diabétiques.

En plus de confirmer une diminution de 11% (HR 0,89; IC 95%: 0,83-0,96) des événements CV en prévention secondaire, l'étude révèle un effet bénéfique en prévention primaire avec une baisse de 23% (HR 0,77; IC 95%: 0,71-0,84) de la mortalité CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de 45% (HR 0,55; IC 95%: 0,48-0,64) de la dégradation de la fonction rénale.

Ces données ont amené au changement des recommandations européennes de cardiologie et diabétologie,¹⁴ qui proposent d'introduire un inhibiteur SGLT2 en plus de la metformine chez les diabétiques à haut risque CV (soit avec une maladie CV avérée ou avec atteinte d'organe cible ou > 3 facteurs de risque CV ou un diabète depuis > 10 ans et un facteur de risque CV).

Chez les diabétiques à haut risque CV, les inhibiteurs du SGLT2 sont bénéfiques en prévention primaire de la mortalité CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. On devrait inciter leur introduction dans notre pratique.

NEUROLOGIE

Rivaroxaban 2,5 mg plus aspirine pour la prévention d'AVC chez les patients à haut risque cardiovasculaire

Suite à l'étude COMPASS¹⁵ de 2017, Swissmedic a autorisé le rivaroxaban 2,5 mg 2x/j (en association avec de l'aspirine) pour la prévention des événements CV chez les patients avec une maladie coronarienne ou une artériopathie périphérique (AOMI) à haut risque d'événements ischémiques (> 65 ans ou avec 2 des facteurs suivants: tabagisme actif, diabète, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque ou AVC non lacunaire datant de > 1 mois).

Une sous-analyse de cette cohorte¹⁶ a étudié les 343 patients avec AVC survenus durant l'étude en comparant le groupe aspirine/rivaroxaban 2,5 mg 2x/j versus aspirine seule. Avec la bithérapie, le risque d'AVC diminuait de 0,8% à 0,5%/an (HR 0,58; IC 95%: 0,44-0,76) et le risque de récurrence de 3,4% à 1,4%/année (HR 0,33; IC 95%: 0,14-0,77) (sous réserve d'un petit sous-groupe de 1032 patients avec 29 nouveaux AVC), avec toutefois, un risque hémorragique augmenté, surtout chez les > 75 ans (5,2% vs 2,5 %; HR 2,12; IC 95%: 1,50-3,00).

L'association acide acétylsalicylique (AAS)-rivaroxaban 2,5 mg 2x/j semble diminuer l'incidence d'AVC en prévention primaire et secondaire chez les patients avec artériopathie à haut risque. La prudence reste de mise au vu du faible nombre de patients analysés et du risque hémorragique augmenté.

ANTALGIE

Les opiacés ne semblent pas nécessaires pour le traitement des douleurs non oncologiques

Une étude¹⁷ randomisée, multicentrique, menée aux Etats-Unis a comparé l'efficacité d'un traitement opioïde versus non opioïde (paracétamol, AINS et tramadol) chez 240 vétérans présentant des douleurs chroniques modérées à sévères au niveau lombaire, des hanches et des genoux. Le critère d'évaluation primaire était la fonctionnalité des patients (BPI, Brief Pain Inventory, échelle de 1 à 10, 10 étant la pire douleur) sur une période de 12 mois et le critère de jugement secondaire l'intensité de douleurs. L'issue indésirable primaire était les effets indésirables par le traitement.

L'étude n'a pas montré une différence significative entre les deux groupes par rapport au critère de jugement primaire (BPI à 3,4 pour le groupe opioïdes vs 3,3 pour le groupe non opioïdes; IC 95%: -0,5-0,7). Concernant le critère de jugement secondaire, l'intensité des douleurs était mieux contrôlée pour le groupe non opioïde (BP à 4 vs 3,5; IC 95%: 0,0-1, p = 0,03). En revanche, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe des opiacés.

Notons que cet article est à contextualiser dans la polémique aux Etats-Unis sur l'abus de prescriptions et décès liés aux opiacés. La réalité suisse est différente mais ce papier nous incite à mieux cibler les prescriptions d'opiacés.

Le traitement par opioïdes pour les douleurs chroniques du dos ou des articulations n'est pas supérieur au traitement non opioïde sur la fonctionnalité et l'intensité des douleurs sur douze mois.

CONCLUSION

Ces quelques publications ont retenu notre attention et devraient faire évoluer notre pratique quotidienne.

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

Remerciements: Nous remercions les Professeurs Patrik Michel, Gérard Waeber et Peter Vollenweider pour la relecture attentive du manuscrit ainsi que pour leurs commentaires.

1 **Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1499-508.

2 Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the

Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ* 2016;188:E289-98.

3 *Thiruganasambandamoorthy V, Rowe BH, Sivillotti MLA, et al. Duration of Electrocardiographic Monitoring of

Emergency Department Patients With Syncope. *Circulation* 2019;139:1396-406.

4 **Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563-80.

5 Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl_4):iv119-42.

6 Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, et al.

New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol* 2019;20:e54-64.

7 Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *The Lancet* 2019;393:2312-21.

8 * Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven versus fourteen Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:1091-8.

9 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the

Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062-73.

10 Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.

11 Nielsen AO, Pedersen L, Sode BF, Dahl M. Beta-Blocker Therapy and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Danish Nationwide Study of 1.3 Million Individuals. *EclinicalMedicine* 2019;7:21-6.

12 Simon TG, Henson J, Osganian S, et al. Daily Aspirin Use Associated With Reduced Risk For Fibrosis Progression In

Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2776-84.

13 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* 2019;393:31-9.

14 *Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J [Internet]* [cited 2019 Sep 8];Available

from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890>

15 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.

16 Sharma Mukul, Hart Robert G, Connolly Stuart J, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation* 2019;139:1134-45.

17 Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:872-82.

* à lire

** à lire absolument