

Plaidoyer pour l'esprit de synthèse

J.-J. Perrenoud

*«Le pouvoir de tout faire n'en donne pas le droit»
Montalembert, discours académique*

L'inflation de revues, d'articles, de réunions et de congrès qui agitent le monde médical en général et cardiologique en particulier (c'est de ce dernier qu'il sera surtout question ici) submergent le corps médical d'une avalanche d'informations tantôt utiles, tantôt contradictoires ou encore temporaires et sans intérêt.

Si de remarquables travaux voient le jour, notamment en recherche fondamentale, un problème se pose au niveau de la clinique, à savoir que l'esprit d'analyse prévaut sur l'esprit de synthèse. La primauté du premier sur le second est attestée par l'importance que prennent l'analyse (précisément!) décisionnelle et son corollaire, la médecine fondée sur des preuves. L'une et l'autre procèdent d'un raisonnement rigoureux basé sur les meilleures connaissances scientifiques du moment afin d'apporter à un problème donné la solution idoine à tous égards. Ces 15 dernières années, de nombreuses études ont été réalisées, pour la plupart par des médecins hospitalo-universitaires, afin que des certitudes épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques permettent aux praticiens de privilégier la connaissance et la raison sur la croyance et l'empirisme. Or le discours, parfois un peu arrogant, des premiers arrive à susciter doute, méfiance ou irritation chez les seconds qui souvent ne reconnaissent pas leurs malades parmi ceux recrutés dans les grandes statistiques, comme si, pour louable qu'elle soit, la démarche demeurait incomplète ou insuffisante.

L'absence de synthèse s'observe d'abord dans le domaine des investigations où grande est, en milieu universitaire particulièrement, la tentation de soumettre chaque patient à la panoplie des examens paracliniques disponibles. Cette attitude, justifiée lorsqu'on souhaite connaître, en les comparant l'un avec l'autre, les apports d'une technique nouvelle et d'une ancienne d'utilité reconnue, ne l'est plus dans la routine où il s'agit de choisir, parmi plusieurs possibilités, celle qui a le plus de chance de confirmer d'emblée le diagnostic présumé. Le spécifisme des techniques est une notion fondamentale, souvent oubliée. Certes, il est toujours possible de compléter une ultrasonographie par un examen scanographique lui-même appuyé par une résonance magnétique. Mais dans bien des cas cette accumulation ne profite pas au malade.

Une réflexion rigoureuse dans la sélection des examens paracliniques, outre qu'elle évite de faire «tout à tout le monde» en accumulant nombre de données souvent inutiles sous prétexte de science, présente le double avantage d'imposer la rigueur intellectuelle et de réaliser de substantielles économies.

Plusieurs raisons peuvent expliquer, en milieu universitaire, une tendance inflationniste. Les médecins en formation doivent effectuer suffisamment d'examens pour l'obtention de leur titre de spécialiste. Chaque responsable d'un laboratoire ou d'une sous-spécialité tient à se positionner par rapport à ses collègues et peut accepter ainsi, à des fins statistiques, des examens dont l'indication est discutable, voire infondée. Une certaine pression s'exerce parfois sur lui de la part de médecins hospitaliers non spécialistes qui en formulent la demande. Or la performance d'un laboratoire (coronarographies, échocardiographies, ECG d'effort et de 24 heures, scintigraphies myocardiques au thallium ...) ne dépend pas du nombre annuel d'examens qu'il est d'habitude de voir croître mais procède davantage du rendement et de l'impact clinique. Sous le contrôle d'un clinicien expérimenté, la diminution du nombre d'examens pourrait, dans certains cas, augmenter leur qualité et leur indication plus stricte accroître la disponibilité du laboratoire.

Enfin, la crainte existe qu'en milieu universitaire «on passe à côté de quelque chose» en ne procédant pas à des investigations exhaustives. Renoncer à un examen requiert souvent plus de compétence que le contraire.

Dans une division hospitalière, la mesure du rendement diagnostique des différentes techniques invasives et non invasives pourrait s'évaluer, sur une certaine durée, par la répartition des patients en 3 groupes: dans le 1^{er}, l'examen réalisé conduit à un diagnostic positif; dans le 2^e, l'investigation exclut utilement une pathologie; dans le 3^e, espéré le plus restreint, l'examen est négatif et son indication se révèle, à la réflexion, discutable ou mal posée. Si la possibilité d'une plus grande rigueur était ainsi démontrée, une telle étude serait créditée d'une valeur formative non négligeable.

En proposant un cheminement diagnostique rationnel et systématique, l'analyse décision-

nelle aide souvent mais pas toujours à faire le bon choix. Elle propose des examens dont le nombre va dépendre du degré de certitude garanti par chacun d'eux. Moins l'examen précédent est sûr, plus le suivant devient nécessaire. Or l'expérience du praticien, la qualité de son anamnèse, la perception fine, intelligente (irrationnelle parfois) qu'il a de son patient, l'âge de ce dernier, ses co-morbidités, certaines circonstances familiales conduisent parfois à inverser le schéma ou à sauter certaines étapes. C'est ainsi qu'on peut être amené à faire une coronarographie chez une patiente souffrant d'une hernie hiatale, inquiète et avide de consultations pour lui démontrer la normalité de ses coronaires et, ce faisant, diminuer chez elle la posologie des benzodiazépines et le nombre des consultations ultérieures.

L'analyse décisionnelle réalise une condition nécessaire mais non suffisante à la prise en charge globale d'un patient et plus souvent sans doute que ne le voudrait la pensée cartésienne, certaines branches de l'arbre décisionnel doivent être coupées au profit de rameaux poussant hors de toute rationalité. En dépit de la toute puissante technicité, la science médicale demeure en partie un art, tout simplement parce qu'elle ressortit à une activité humaine. La complexité de cette démarche et l'effort qu'elle demande à ceux qui s'y essaient répond mieux à la notion de **synthèse décisionnelle** qui englobe l'analyse en la dépassant, car elle rend compte de la réalité à laquelle sont quotidiennement confrontés les acteurs de la vie médicale.

L'absence de synthèse est ensuite patente dans le domaine thérapeutique où de grandes études, souvent mais pas toujours bien conduites, se multiplient sur un même sujet et dont les conclusions probantes, ténues ou paradoxales laissent le praticien perplexe sinon démuni devant un cas particulier. Quelques exemples, non exhaustifs, suffiront à étayer le propos.

Chacun se souvient des résultats contradictoires et donc inutilisables de deux études, l'une anglaise, l'autre américaine, de prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral par l'Aspirine, qui posent plus généralement la question du bien-fondé d'une prévention primaire médicamenteuse aussi longtemps que ne seront pas disponibles les moyens d'identifier clairement les patients menacés d'un risque particulier [1, 2].

Il y a plus de 10 ans, l'étude INTACT concluait que 80 mg de nifédipine par jour pendant 3 ans diminuent de 28% l'apparition de nouvelles sténoses coronaires. L'inutilité pratique d'un tel travail est au moins double: un patient n'est pas un angiogramme et, sachant la fréquence des flushs, tachycardie réflexe et œdèmes malléolaires que causent seulement 20 mg quotidiens de nifédipine, qui oserait quadrupler la dose [3]? Une méta-analyse de 13 études consacrées à la

prévention de la mort subite par l'amiodarone après infarctus du myocarde ou lors d'insuffisance cardiaque reconnaît l'effet bénéfique de la substance sans que toutefois son usage systématique puisse être recommandé [4, 5]!

La question se complique lorsque 5 études démontrent l'inefficacité des antagonistes du calcium à prévenir la resténose après angioplastie coronaire alors que la méta-analyse de ces résultats conclut au contraire à leur effet favorable dans 30% des cas. Une nouvelle étude est aussitôt entreprise [6].

Le mode de présentation des résultats contribue à jeter le trouble en ce que ces derniers sont la plupart du temps exprimés en terme de diminution du risque relatif, plus convaincants pour le médecin et plus favorables à l'industrie pharmaceutique que ceux des valeurs absolues [7]. Ainsi, l'étude WOSCOP conclut qu'un traitement hypolipémiant diminue à 5 ans un événement coronarien de 28% en risque relatif alors que la même diminution exprimée en risque absolu se situe à 2,3% [8].

De la même manière, l'étude CAPRIE (19 185 patients) conclut à la supériorité du clopidogrel sur l'Aspirine dans la prévention d'événements cardio-vasculaires: la réduction du risque relatif est de 8,7% et celle du risque absolu de 0,5% avec un nombre de patients à traiter de 200 par an pour éviter un événement [9]. L'Aspirine a encore de beaux jours!

ISIS 4 (58 050 patients) démontre, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, une diminution de la mortalité à 5 semaines de 6,3% par le captopril [10]. Même si le résultat n'est pas négligeable, il apparaît aussi ténu que le délai d'observation est court.

Le praticien s'interroge. Que vaut le principe de la méta-analyse qui amène à regrouper des études dont la méthodologie n'est pas identique ou dont chacune répond négativement à la question posée pour arriver globalement à un résultat positif? Quel pourcentage de différence statistiquement significative et quelle durée d'observation d'une étude peuvent-ils être raisonnablement considérés comme probants et utiles aux malades? Le nombre parfois considérable de patients recrutés pour valider une étude signifierait-il qu'on cherche à démontrer une différence qui n'existe pas vraiment ou si faible que, même étant statistiquement significative, son impact médical et humain se réduit à peu près à zéro?

A ces questions s'en ajoute une autre, issue de la constatation que les inhibiteurs des récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa, associés à l'Aspirine et à l'héparine, se révèlent utiles dans le traitement du syndrome coronarien aigu [11, 12]. Or en l'état actuel de nos connaissances, il semble que l'abciximab (anticorps monoclonal) n'apporte de bénéfice que si une angioplastie est réalisée, au contraire du tirofiban (molé-

cule non peptidique) qui diminuerait l'ischémie myocardique sans que sa prescription soit suivie d'une intervention de revascularisation myocardique [13, 14]. Cette différence entre deux substances sensées agir de la même manière n'a pas reçu d'explication. Les raisons pour lesquelles un résultat est obtenu, quel qu'il soit, ne sont-elles pas aussi importantes que le résultat lui-même?

Des oublis surprennent. L'utilité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est bien démontrée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique [15, 16] mais ne l'est pas à ce jour (hormis la co-existence d'une HTA) pour la dysfonction diastolique du ventricule gauche à l'origine de près de 40% des insuffisances cardiaques du sujet âgé [17, 18] en dépit d'une large prescription dans cette situation. Une étude en cours devrait combler cette lacune en 2002 [19].

Certains travaux jettent dans l'esprit du praticien un doute sans commune mesure avec la solidité de leurs conclusions. Il en va ainsi de la baisse présumée d'efficacité des IEC par l'Aspirine qui bloque la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices [20, 21]. Devra-t-on désormais, après un infarctus du myocarde, lui préférer le «cher» clopidogrel?

De la même manière a prévalu le conseil d'éviter les bêta-bloquants sans activité sympathicomimétique lors d'hypercholestérolémie, reposant sur des changements de valeurs de laboratoire en l'absence d'une augmentation démontrée de la morbidité ou de la mortalité. Or le paradoxe veut que ce sont précisément les bêta-bloquants dépourvus d'activité sympathicomimétique qui ont fait leurs preuves dans la prévention de la mort subite et de la récurrence d'infarctus et pas les autres [22].

Les recommandations conjointes de l'OMS et de l'International Society of Hypertension préconisent dès 1999 d'abaisser les pressions systolique et diastolique au-dessous de 140/90 mm Hg chez les personnes âgées [23]. Prises à la lettre, elles risquent d'accroître les malaises et les chutes, plus encore en été (déshydratation relative). Venant au secours du bon sens une récente analyse issue de données de l'étude de Framingham démontre que la pression systolique s'élève avec l'âge et avec elle la valeur seuil à partir de laquelle une véritable hypertension existe. Loin de vouloir diminuer l'importance du traitement de l'HTA, ce travail conclut qu'un traitement basé uniquement sur une TA systolique supérieure à 140 mm Hg n'est pas justifié [24].

La médecine fondée sur des preuves n'est pas une science réellement nouvelle et nos prédécesseurs, pas moins intelligents que nous, ont eux aussi cherché à savoir si et comment une drogue exerce sur un organisme un effet particulier. Qu'on en juge par le diagnostic d'extra-

systolie et de bloc atrio-ventriculaire que pose, remarquablement et sans ECG, Constantin Paul (inventeur du stéthoscope bi-auriculaire!):

«A dose thérapeutique, la poudre de feuilles détermine souvent de l'anorexie et de la pesanteur de l'estomac; mais, pour peu que cette dose soit un peu forte, il se produit des nausées et des vomissements» ...

«Lorsqu'on ... donne la digitale à dose modérée et progressivement, on voit que la diminution de fréquence des pulsations se produit toujours. Mais il faut que l'observateur sache bien que cette diminution se produit lentement, qu'elle ne se montre que le deuxième ou le troisième jour de l'administration du médicament» ...

«Donnée à dose toxique, la digitale altère le rythme et produit des intermittences. En pareil cas, le pouls n'est pas seulement rare, il est irrégulier et intermittent, et cette intermittence a quelque chose de périodique. Après une pulsation qui manque à peu près une fois sur quatre ou même sur trois, la première pulsation est grande, puis les suivantes vont en diminuant» ...

«Si l'on dépose de la digitaline sur le cœur d'une grenouille, on voit immédiatement le ventricule se contracter au point touché: ... Après s'être montrée à la pointe, la contraction musculaire se montre par places isolées qui, bientôt, se réunissent pour constituer une sorte de mouvement péristaltique. Une fois contracturé, le ventricule reste un certain temps dans cet état. A la systole suivante des oreillettes, il ne bouge pas et ne se met en marche qu'à la seconde systole auriculaire. Alors le ventricule ne donne plus qu'une systole pour deux systoles de l'oreillette» ... [25].

Sont en revanche nouveaux l'ampleur, la systématisation, les moyens techniques et économiques consacrés à ce mode de recherche. Or la sûreté des recommandations qu'autorise cette médecine factuelle varie selon le niveau de preuve fourni par les études dont certaines ne font que confirmer ce que les praticiens ont pu, au fil des ans, constater dans l'exercice de leur art. C'est ainsi qu'à une époque où la digitale était en disgrâce et juste acceptée pour ralentir la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire, l'auteur de ces lignes observait, avec d'autres, que la Digoxine diminue la dyspnée et améliore la tolérance à l'effort des patients dont l'insuffisance cardiaque s'exprime seulement par quelques râles de stase, un galop proto-diastolique et une tachycardie sinusale. L'étude RADIANCE a conforté par la suite cette attitude thérapeutique individuelle [26].

La médecine fondée sur l'expérience et la réflexion aurait-elle quelque valeur?

On s'interroge depuis longtemps au sujet de l'efficacité, considérée comme faible sinon nulle, de la digitale pour convertir en rythme sinusal la fibrillation auriculaire [27]. Or si on se souvient que la fibrillation auriculaire peut être vagale ou adrénérge, éclore sur un cœur dilaté ou non, que la digitale, par son effet indirect vagal raccourcit la période réfractaire auriculaire qu'elle allonge par son effet direct, on peut aisément concevoir que la réponse à la question ne soit pas univoque.

Le nicorandil se révèle un antiangineux efficace. Il est probable que des patients coronariens souffrant d'angor et d'arythmies ventriculaires prennent à la fois du nicorandil et de l'amiodarone. Or le premier active les canaux potassiques tandis que la seconde ralentit le courant lent de sortie potassique. La prescription conjointe de ces deux substances n'est-elle dès lors pas contre-indiquée?

Une étude récente souligne l'efficacité et l'innocuité de l'anticoagulation orale dans la prévention de l'AVC chez des patients de plus de 75 ans [28]. Que penser de cette innocuité chez un vieillard au bénéfice de 100 mg d'Aspirine pour une fibrillation auriculaire qui, à la suite d'une chute et d'un volumineux hématome de la cuisse droite devient anémique à 9 g/dl? Ou chez cet autre, insuffisant rénal, sous Aspirine et Litalir pour une thrombocytémie essentielle?

«... most trials of atrial fibrillation excluded patients with social problems or significant comorbidity ... The example of atrial fibrillation also reveals the difficulty of generalising from trial evidence when the intervention assessed is complex. ... The paradox of the clinical trial is that it is the best way to assess whether an intervention works, but is arguably the worst way to assess who will benefit from it» ... [29].

Voilà tracées les limites de la médecine fondée sur des preuves car la prise en compte d'une trop grande complexité clinique va rendre l'étude irréalisable ou, à l'inverse, cette dernière ne répond pas avec les nuances voulues à la question posée.

Même quand la preuve est solide, la nécessaire «evidence based medicine» ne suffit pas à la bonne pratique médicale pour la raison simple et fondamentale que la statistique s'adresse à un groupe dont l'homogénéité est recherchée à juste titre mais qui fait défaut dans une population générale. Un patient isolé n'est soumis à aucun critère d'inclusion ou d'exclusion! Un praticien consciencieux peut ainsi s'écarter des recommandations d'une étude non par ignorance des résultats péremptoirs mais parce que son patient diffère par trop de ceux enrôlés et parce qu'il doit tenir compte de sa subjectivité, de sa perception des choses et de son

émotivité. Les médecins hospitaliers saisissent plus difficilement cette réalité, privés qu'ils sont la plupart du temps du suivi ambulatoire avec ce qu'il implique d'effets secondaires, d'interactions médicamenteuses, de co-morbidités, d'affections intercurrentes ou de contingences liées à l'âge, à l'environnement, au mode de vie. Comment traiter un patient asthmatique, hypertendu, coronarien ponté chez lequel se développent une dilatation du ventricule gauche, une insuffisance cardiaque et une fibrillation auriculaire, le tout compliqué d'un diabète et d'une hyperuricémie, sachant que les IEC provoquent chez lui de la toux, les dérivés nitrés, des céphalées, les anticalciques, des œdèmes des membres inférieurs, et, parmi eux, le vérapamil une constipation opiniâtre? Voilà la réalité de tous les jours et la survie et la qualité de vie d'un patient vont dépendre d'une subtile alchimie faite non seulement du savoir, assis sur des preuves, de son médecin, mais encore de l'aptitude de ce dernier à concevoir, au prix d'un effort de synthèse, un modèle de traitement individuel, fruit de ses connaissances, de son expérience et de son imagination.

Le Dr J.-A. Haury résume magistralement le problème.

«Dans son discours solennel du Dies Academicus 1986, le recteur André Delessert, mathématicien, dénonçait deux comportements intellectuels infiltrés dans la société en général, dans l'Université en particulier: «Nous voulons parler de l'obsession de l'accumulation et l'obsession de l'analyse» ...

L'obsession de l'accumulation est présente en médecine. Le développement des connaissances scientifiques a multiplié les moyens diagnostiques et les possibilités thérapeutiques. La tendance est forte ... d'accumuler ces moyens sans les hiérarchiser, sans les trier, sans renoncer à des méthodes expérimentées mais dépassées. La multiplicité des examens paracliniques auxquels de nombreux patients se trouvent soumis illustre cette démarche accumulative. Souvent, pour le médecin ou pour le malade, le nombre des résultats obtenus exprime, mieux que l'efficacité du traitement, le sérieux de la prise en charge ... L'esprit d'analyse guide la recherche scientifique. Il procède du plus grand vers le plus petit; il part de l'ensemble pour s'intéresser aux éléments qui le constituent ... L'analyse est à la base du développement des connaissances médicales modernes ...

Si l'esprit d'analyse est nécessaire au développement des connaissances médicales, sa pratique obsessionnelle, jointe à l'obsession de l'accumulation, est nuisible à l'exercice quotidien de la médecine. La prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un malade

réclame une autre démarche intellectuelle: la synthèse. Il nous apparaît que la formation humaniste, dont le latin est le fer de lance, arme mieux l'étudiant pour une démarche de synthèse ... Tout médecin, tout patient a, présentes à l'esprit, des situations où la médecine a fait fausse route. Je prétends que, presque toujours, ce n'est pas l'analyse qui a été mal faite, mais c'est l'esprit de synthèse qui, au bout du compte, a fait défaut. Cette faiblesse a permis l'erreur médicale, forme appliquée à la médecine du contresens dans la version. Il n'est pas vain de plaider ici pour l'esprit de synthèse, cette fonction supérieure de l'intelligence» ... [30]

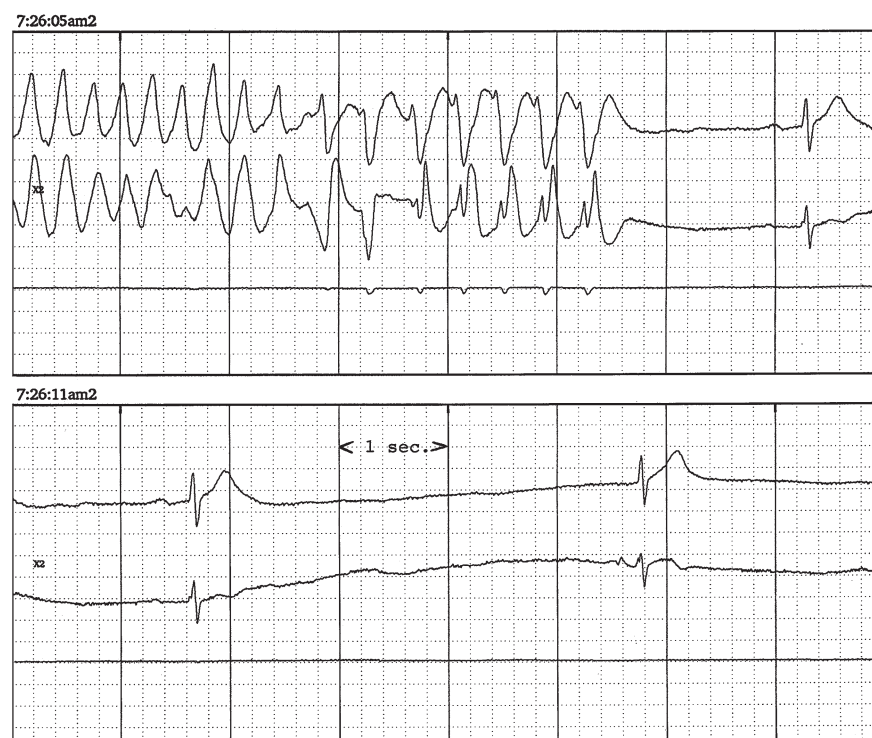
Ces réflexions prennent un relief particulier lorsqu'on songe à l'importance croissante de la médecine gériatrique dont l'histoire suivante illustre la difficulté.

Une patiente de 88 ans atteinte d'une légère démence vasculaire souffre depuis quelques jours d'une désorientation temporo-spatiale variable d'un moment à l'autre et même de syncopes. Son fils médecin palpe un jour, au pouls radial, une bradycardie à 35/min. Un ECG de 24 heures explique la symptomatologie: bradycardie sinusale jusqu'à 20/min, espace QT allongé à 560 ms, 270 lambeaux de tachycardie ventriculaire par torsades de pointe à 200/min (fig. 1). L'urgence justifie un bref consilium entre le fils de la patiente, le médecin-traitant et le cardiologue: l'implantation d'un stimulateur est-elle éthiquement justifiée chez cette

malade âgée, dépressive, aux lourds antécédents médico-chirurgicaux, elle-même hésitante? l'abstention conduisant à une mort certaine, un pace-maker est posé le jour même. Pendant 48 heures, la désorientation et l'attitude oppositionnelle de la patiente jettent le doute sur le bien-fondé de la décision. Suivent 15 jours heureux pendant lesquels la vieille dame, grâce à une lucidité et un goût de vivre retrouvés, partage avec ses proches des moments de grande qualité puis elle décède subitement d'un syndrome abdominal aigu inexpliqué. A-t-on finalement bien fait d'implanter un stimulateur?

Le grand âge multiplie les cas particuliers. Ainsi on changera la valve aortique d'un patient de 85 ans en bon état général et qui le souhaite alors qu'on renoncera à la même intervention chez un patient 10 ans plus jeune, polyvasculaire, diabétique ou dépressif, sachant que l'âge biologique prévaut sur l'âge civil. De la même façon, un vieillard qui n'a plus envie de vivre a le droit de refuser un pace-maker et c'est commettre une mauvaise action que d'implanter un stimulateur définitif chez un patient démentifié parce que son électrocardiogramme l'exige. Le respect de l'intégrité physique, psychique et intellectuelle du patient âgé peut passer, dans certains cas, par le renoncement à une investigation ou à un traitement, certes plus anxiogène que l'activisme investigateur ou thérapeutique mais souvent plus bénéfique pour le patient. L'important n'est pas de faire tout ce qui est réalisable mais de choisir, parmi ce qui est réali-

Figure 1.
ECG-Holter. Tachycardie ventriculaire par torsades de pointe suivie d'une bradycardie extrême. Allongement de l'espace QT à 560 msec.



sable, entre ce qui est bien et ce qui ne l'est pas. Ce choix parfois difficile nécessite compétence, bon-sens, courage, intégrité et impose au médecin de savoir s'il traite un patient, sa carrière académique ou son angoisse personnelle.

«For all the power of medical research and advancement, human beings will continue to get sick and die ... Death can be delayed and diverted, but never conquered. Pain and suffering will remain part of the human condition. These are hard if banal truths, but easy to forget in the excitement of new knowledge and innovative technologies ... As citizens,

we must make decisions about appropriate resource allocation and the comparative place of health as a social good. As patients and prospective patients, we will have to think about the shape of our own lives, the efforts we can make to remain healthy, our duties to family and our fellow patients» ... [31]

Comment appréhender la complexité du problème sans recourir à la synthèse, «cette fonction supérieure de l'intelligence»? Synthesis based medicine?

Références

- Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296:313-6.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians health study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- Lichtlen P, Hugenholz P. INTACT. International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy. *Lancet* 1990;335:3-5.
- Amiodarone Trials Meta-Analysis (ATMA) Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
- Touboul P. A decade of clinical trials: CAST to AVID. *Eur Heart J Suppl* 1999;1:C2-C10.
- Thaulow E, Jörgensen B. Clinical promise of calcium antagonists in the angioplasty patient. *Eur Heart J Suppl* 1997;18:B21-B26.
- Favrat B, Cornuz J. Présentation des résultats d'études: quels sont les pièges à éviter? Que nous apporte le paramètre «nombre de patients nécessaire à traiter» ou NNT? *Méd Hyg* 2000;58:2159-62.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. for the WOSCOP Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
- Verheugt FWA. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet* 1999;353 (Suppl II):20-3.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
- GUSTO-IV ACS (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes) trial. Oral presentation at the European society of cardiology congress. Amsterdam, septembre 2000.
- Meyer BJ. Antiagrégants plaquettaires et cardiologie. *Forum Med Suisse* 2001;7:155-60.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- O'Keefe S, Hawey G, Lye M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in elderly patients with heart failure. *Age and Ageing* 1998;27:297-301.
- Tendera M. Ageing and heart failure: the place of ACE inhibitors in heart failure with preserved systolic function. *Eur Heart J Suppl* 2000;2:18-114.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Failure* 1999;1:211-7.
- Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Boyko V, Gottlieb S, Battler A, et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A cohort study of 11575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1920-5.
- Cleland JG, Witte K, Thackray S. Bradykinin and ventricular function. *Eur Heart J Suppl* 2000;2:H20-H29.
- Weidmann P. Effects of beta-blockers on plasma lipid levels. *CVR & R* 1989;10:26-9.
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000;355:175-80.
- Paul C. Diagnostic et traitement des maladies du cœur. Librairie de la Faculté de Médecine, Paris, 1887.
- Packer M, Gheorghide M, Yung JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
- Falk RH, Leavitt JI. Digoxin for atrial fibrillation: a drug whose time has gone? *Ann Intern Med* 1991;114:573-5.
- Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999;281:1830-5.
- Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999;353:743-6.
- Haury JA. Latin et médecine: une contribution à l'esprit de synthèse. *Actualité du latin, 12 regards. Cahiers de la renaissance vaudoise* 1994;109-21.
- Callahan D. The goals of medicine. Setting new priorities: looking forward. *Hasting Center Report* 1996; special supplement: S23-S25.