

EXERCICE N° 47 : Un train peut en cacher un autre

Un implant intravitréen de *dexaméthasone* (Ozurdex[®]) a été autorisé dans l'Union européenne pour le traitement de certaines uvéites (*Rev Prescrire* 2012 ; 32 (342) : 254-1 - 254-3). Le dossier d'évaluation clinique soumis à l'Agence européenne du médicament comportait notamment un essai comparatif. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type d'essai, l'équipe Prescrire vous propose de lire des extraits de la publication du compte rendu de cet essai, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS

DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)



Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis

Careen Lowder, MD, PhD; Rubens Belfort Jr, MD; Sue Lightman, MD; C. Stephen Foster, MD; Michael R. Robinson, MD; Rhett M. Schiffman, MD, MS, MHSA; Xiao-Yan Li, MD; Harry Cui, PhD; Scott M. Whitcup, MD; for the Ozurdex HURON Study Group

Author Affiliations: Cole Eye Institute, Cleveland, Ohio (Dr Lowder); Vision Institute, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil (Dr Belfort); Clinical Ophthalmology, Moorfields Eye Hospital, London, England (Dr Lightman); Massachusetts Eye Research and Surgery Institution and Ocular Immunology and Uveitis Foundation, Cambridge, Massachusetts (Dr Foster); and Allergan, Inc, Irvine, California (Drs Robinson, Schiffman, Li, Cui, and Whitcup).

Uveitis refers to a group of intraocular inflammatory diseases that cause 10% or 15% of blindness in the developed world. (...) Previously, these patients required systemic therapy, either with corticosteroids or other immunosuppressive agents, to control their ocular inflammation.

(...)

Advances in nanotechnology have led to the development of sustained-release intravitreal implants that can release corticosteroids directly into the back of the eye. (...)

More recently, an intravitreal, bioerodible, sustained-release implant has been developed that gradually delivers dexamethasone to the posterior chamber (DEX implant Ozurdex; Allergan, Inc, Irvine, California). (...)

In this study, we examine the efficacy and safety of

TRADUCTION

DES EXTRAITS CI-CONTRE



Implant intravitréen de dexaméthasone pour uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses

Careen Lowder, MD, PhD; Rubens Belfort Jr, MD; Sue Lightman, MD; C. Stephen Foster, MD; Michael R. Robinson, MD; Rhett M. Schiffman, MD, MS, MHSA; Xiao-Yan Li, MD; Harry Cui, PhD; Scott M. Whitcup, MD; pour le groupe de l'essai Ozurdex Huron

Affiliations des auteurs : Institut Cole de l'œil, Cleveland, Ohio, États-Unis (Dr Lowder); Institut de la vision, Université Fédérale de São Paulo, São Paulo, Brésil (Dr Belfort); Ophthalmologie clinique, Hôpital ophtalmologique Moorfields, Londres, Royaume-Uni (Dr Lightman); Institut de recherche et de chirurgie ophtalmologique du Massachusetts et Fondation immunologie oculaire et uvéites, Cambridge, Massachusetts, États-Unis (Dr Foster); et Allergan, Inc, Irvine, California, États-Unis (Drs Robinson, Schiffman, Li, Cui, et Whitcup).

Les uvéites sont des maladies inflammatoires intra-oculaires responsables de 10 % à 15 % des cas de cécité dans les pays développés. (...) Auparavant, ces patients avaient besoin d'un traitement systémique, soit par corticostéroïdes, soit par agents immunosuppresseurs, pour contrôler leur inflammation oculaire.

(...)

Les progrès de la nanotechnologie ont conduit au développement d'implants intravitréens à libération prolongée qui peuvent libérer des corticoïdes directement dans la partie postérieure de l'œil. (...)

Plus récemment, il a été mis au point un implant intravitréen à libération prolongée, biodégradable, qui délivre progressivement de la dexaméthasone dans la chambre postérieure de l'œil (implant de dexaméthasone Ozurdex[®]; Allergan, Inc, Irvine, California). (...)

Dans cet essai, nous étudions l'efficacité et les effets

the DEX implant in the treatment of noninfectious intermediate and posterior uveitis.

METHODS

STUDY DESIGN

This 26-week, prospective, multicenter, masked, randomized, parallel-group, sham-controlled clinical trial was approved by the institutional review board at each investigational site. All patients signed a written consent form before initiation of the study-specific procedures. The study was conducted in compliance with regulations of the Health Instance Portability and Accountability Act and the Declaration of Helsinki.

PATIENT POPULATION

Patients with diagnosis of noninfectious intermediate or posterior uveitis were enrolled in this study if they were at least 18 years of age, had a vitreous haze score of at least +1.5 (on a scale of 0-4), and a best-corrected visual acuity (BCVA) of 10 to 75 letters (20/630 to 20/32). Only 1 eye was designated as the study eye. If both eyes were eligible for the study, the right eye was designated as the study eye. (...)

RANDOMIZATION AND MASKING

On study entry, patients were randomized to either a sham procedure or treatment with the 0.7-mg or 0.35-mg DEX implant using a 1:1:1 allocation ratio. (...) The treatment investigator performed the implant placement and other treatment procedures and was responsible for the overall safety of study participants but kept all study medication information confidential and did not collect efficacy information. Patients were masked with regard to study treatment and the key efficacy variables were collected and evaluated by follow-up investigators who were also masked with regard to study treatment.

STUDY TREATMENT

Prior to each treatment, the study eye was anesthetized with topical and subconjunctival anesthetics and prepared according to standard clinical practice for eyes undergoing intravitreal injection. The DEX implant was inserted into the vitreous cavity through the pars plana using a customized, single-use, 22-gauge applicator. The sham procedure followed the same protocol but used a needleless applicator. All patients were treated with a topical ophthalmic antibiotic 4 times daily starting 3 days prior to the day of their study procedure (day 0) and continuing for 3 days after the procedure.

indésirables de l'implant DEX dans le traitement des uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses.

MÉTHODES

PROTOCOLE DE L'ESSAI

Cet essai clinique multicentrique, prospectif, comparatif versus procédure simulée, randomisé, en insu, en groupes parallèles sur 26 semaines a été approuvé par le Comité d'éthique de chaque site d'investigation. Tous les patients ont signé un formulaire de consentement avant le début des procédures spécifiques à l'étude. L'essai a été conduit selon la réglementation de l'Health Instance Portability and Accountability Act [NDLR : loi votée en 1996 aux États-Unis d'Amérique sur la santé et l'assurance maladie] et la Déclaration d'Helsinki.

POPULATION DE PATIENTS

Les patients atteints d'uvéite intermédiaire ou postérieure non infectieuse ont été inclus dans cet essai, s'ils étaient âgés d'au moins 18 ans, avaient un score de trouble vitréen d'au moins + 1,5 (sur une échelle de 0 à 4) et une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 10 à 75 lettres (20/630 à 20/32). Seul un œil était désigné comme l'œil étudié. Si les deux yeux étaient éligibles pour l'étude, seul l'œil droit était étudié. (...)

RANDOMISATION ET INSU

À l'entrée dans l'essai, les patients ont été randomisés soit pour une intervention simulée, soit pour un traitement avec un implant de 0,7 mg ou de 0,35 mg de dexaméthasone selon un rapport 1:1:1. (...) L'investigateur a réalisé la pose de l'implant et les autres procédures de traitement, et était responsable de l'entière sécurité des participants de l'essai, mais a gardé confidentielles toutes les informations médicales de l'essai, et n'a pas collecté d'informations sur l'efficacité. Les patients n'ont pas été informés du traitement reçu, et les variables clés de l'efficacité ont été collectées et évaluées par les investigateurs assurant le suivi, qui, eux non plus, n'étaient pas informés du traitement reçu.

TRAITEMENT ÉTUDIÉ

Avant chaque traitement, l'œil étudié a été anesthésié avec des anesthésiques topiques et sous-conjonctivaux et préparé selon les modalités pratiques standards pour les yeux recevant une injection intravitréenne. L'implant de dexaméthasone a été inséré dans la cavité vitréenne à travers la pars plana en utilisant un applicateur conçu spécialement, à usage unique, de calibre 22-gauge. La procédure simulée a suivi le même protocole, mais en utilisant un applicateur sans aiguille. Tous les patients ont été traités avec un antibiotique ophtalmique topique 4 fois par jour, en commençant 3 jours avant le jour de la procédure (jour 0), et en continuant pendant 3 jours après la procédure.

NONSTUDY TREATMENTS

Nonstudy treatments considered necessary for the best care of the patient could be given at the discretion of the investigator. (...)

OUTCOME MEASURES

The primary outcome measure was based on the amount of vitreous haze that obscure visualization and the proportion of patients with vitreous haze score of 0 at week 8. Vitreous haze was measured using a standardized photographic scale ranging from 0 to 4, with 0 = non inflammation, +0.5 = trace inflammation (slight blurring of the optic disc margins and/or loss of the nerve fiber layer reflex), +1 = mild blurring of the retinal vessels and optic nerve, +1,5 = optic nerve head and posterior retina view obscuration greater than +1 but less than +2, +2 = moderate blurring of the optic nerve head, +3 = marked blurring of the optic nerve head, and +4 = optic nerve head not visible. In clinical practice, the majority of patients with uveitis have a vitreous haze score less than +2. A vitreous haze score of +1,5 was used to categorize patients with a vitreous haze score greater than +1 but less than +2. Other outcome measures included the time to a vitreous haze score of 0, the proportion of patients achieving at least 2 units of improvement in vitreous haze score, mean change from baseline in vitreous haze scores through week 26, BCVA measured using a standardized Early Treatment Diabetic Retinopathy Study protocol, central macular thickness measured by optical coherence tomography (at selected sites), and safety parameters. Safety parameters included adverse events, IOP [intraocular pressure] assessments, slitlamp biomicroscopy, and ophthalmoscopy. Patients were evaluated at baseline and days 1 and 7 and week 3, 6, 8, 12, 20 and 26 posttreatment. (...)

Submitted for Publication: July 20, 2010; final revision received October 8, 2010; accepted October 19, 2010.

Published Online: January 10, 2011, doi: 10.1001/archophthalmol.2010.339.

Correspondance: Carren Lowder, MD, PhD, Cleveland Clinic Cole Eye Institute, 9500 Euclid Ave, 1-23. Cleveland, OH 44195 (lowder@ccf.org).

Author Contributions: The HURON Study Group Writing Committee had full access to all study data and takes responsibility for the integrity of the data

TRAITEMENTS NE FAISANT PAS PARTIE DE L'ÉTUDE

Les traitements ne faisant pas partie de l'essai et considérés nécessaires pour donner les meilleurs soins au patient pouvaient être donnés selon l'appréciation de l'investigateur. (...)

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Le critère d'évaluation principal était basé sur la quantification du trouble vitréen gênant l'examen, et la proportion de patients avec un score de trouble vitréen égal à 0 à la semaine 8. Le trouble vitréen a été mesuré en utilisant une échelle photographique standardisée allant de 0 à 4, avec 0 = absence d'inflammation ; + 0,5 = traces d'inflammation (léger flou des limites du disque optique et/ou perte du reflet de la couche de fibres nerveuses) ; + 1 = léger flou des vaisseaux de la rétine et du nerf optique ; + 1,5 = visualisation obscurcie de la tête du nerf optique et de la rétine postérieure supérieure à + 1 mais inférieure à + 2 ; + 2 = flou modéré de la tête du nerf optique ; + 3 = flou important de la tête du nerf optique, et + 4 = tête du nerf optique non visible. Dans la pratique clinique, la majorité des patients atteints d'uvéite ont un score de trouble vitréen inférieur à + 2. Un score de trouble vitréen de + 1,5 a été utilisé pour classer les patients ayant un score de trouble vitréen supérieur à + 1 mais inférieur à + 2. Les autres critères d'évaluation incluaient le délai avant obtention d'un score de trouble vitréen de 0, la proportion de patients parvenant à une amélioration d'au moins 2 unités du score de trouble vitréen, le changement moyen à partir des scores du trouble vitréen de l'inclusion jusqu'à la semaine 26, la MAVC mesurée selon le protocole standardisé de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, l'épaisseur au centre de la macula mesurée par la tomographie de cohérence optique (dans des sites sélectionnés), et les paramètres de sécurité. Les paramètres de sécurité comprenaient les événements indésirables, les mesures de la PIO [pression intraoculaire], l'examen au biomicroscope (lampe à fente), et l'ophtalmoscopie. Les patients ont été évalués à l'inclusion, aux 1^{er} et 7^e jours, et aux 3^e, 6^e, 8^e, 12^e, 20^e et 26^e semaines post-traitement. (...)

Soumis pour publication : 20 juillet 2010, version révisée reçue le 8 octobre 2010, acceptée le 19 octobre 2010.

Publication en ligne : 10 janvier 2011, doi : 10.1001/archophthalmol.2010.339.

Correspondance : Carren Lowder, MD, PhD, Cleveland Clinic Cole Eye Institute, 9500 Euclid Ave, 1-23. Cleveland, OH 44195 (lowder@ccf.org).

Contributions des auteurs : le comité de rédaction du groupe de l'essai Huron a eu un accès total à toutes les données de l'essai et assume la respon-

and the accuracy of the data analysis. All members of the writing committee participated in the interpretation of the study findings and in either the drafting of critical revision of the manuscript of both.

Ozurdex HURON Study Group Members: The HURON Study Group Writing Committee included the following: Drs Belfort, Cui, Foster, Li, Lightman, Lowder, Robinson, Schiffman and Whitcup. The HURON Study Group Investigators are C. Augusto Moreira, T. Barisani-Asenbauer, Dr Belfort, J. Beniz Neto, J. Biswas, A. Brezin, D. Callanan, N. Cassoux, L. R. DeBarge, J. Deschenes, R. Diaz Rohena, G. Ephraim, A. Feuermannová, J. Forrester, Dr Foster, S. Garg, M. Goldstein, Y. Guex-Crosier, M. Kramer, S.C. Lee, Dr Lightman, Dr Lowder, F. Mackensen, N. Markomichelakis, P. Merrill, R. Nussenblatt, A. Palestine, U. Pleyer, R. Proenca, J. Sheppard, M. Shneck, K. Raczynska, T. Rabinovitch, S. R. Rathinam, E. Rihov, M. Sainz de la Maza, C. M. Samson, V. Sangwan, G. Sartani, M. Stanford, M. L. Tay Kearney, H. Tessier, C. Teitelbaum, J. Thorne, H. Vieira de Moraes, V. Vishnevskia-Dai, and R. Wang.

Financial Disclosure: This study was sponsored by Allergan, Inc. which participated in the design of the study, data analysis, and interpretation and supervised the preparation of the manuscript and approved the final version, Drs Robinson, Schiffman, Li, Cui and Whitcup are employees of Allergan, Inc.

Previous Presentations: A preliminary report of this study was presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 6, 2010; Fort Lauderdale, Florida.

Additional Contributions: Amy Lindsay, PhD, provided professional writing assistance with the preparation of the manuscript. »

1- Lowder C et coll. "Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis" *Arch Ophthalmol* 2011 ; 129 (5) : 545-553.

sabilité de l'intégralité des données et de l'exactitude de l'analyse des données. Tous les membres du comité de rédaction ont participé à l'interprétation des résultats de l'étude, et soit à la rédaction de l'avant-projet du manuscrit, soit à sa révision critique, ou aux deux.

Membres du groupe de l'essai Huron Ozurdex : le comité de rédaction du groupe d'étude Huron incluait : Drs Belfort, Cui, Foster, Li, Lightman, Lowder, Robinson, Schiffman et Whitcup. Les investigateurs du groupe de l'essai Huron sont C. Augusto Moreira, T. Barisani-Asenbauer, Dr Belfort, J. Beniz Neto, J. Biswas, A. Brezin, D. Callanan, N. Cassoux, L.R. DeBarge, J. Deschenes, R. Diaz Rohena, G. Ephraim, A. Feuermannová, J. Forrester, Dr Foster, S. Garg, M. Goldstein, Y. Guex-Crosier, M Kramer, S.C. Lee, Dr Lightman, Dr Lowder, F. Mackensen, N. Markomichelakis, P. Merrill, R. Nussenblatt, A. Palestine, U. Pleyer, R. Proenca, J. Sheppard, M. Shneck, K. Raczynska, T. Rabinovitch, S. R. Rathinam, E. Rihov, M. Sainz de la Maza, C.M. Samson, V. Sangwan, G. Sartani, M. Stanford, M.L. Tay Kearney, H. Tessier, C. Teitelbaum, J. Thorne, H. Vieira de Moraes, V. Vishnevskia-Dai, et R. Wang.

Informations sur le financement : cette étude a été financée par Allergan, Inc. qui a participé à la conception de l'essai, à l'analyse des données et à leur interprétation, et a supervisé la préparation du manuscrit et approuvé la version finale. Les Drs Robinson, Schiffman, Li, Cui et Whitcup sont des employés d'Allergan, Inc.

Présentations précédentes : un compte rendu préliminaire de cet essai a été présenté au congrès annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology ; 6 mai 2010 ; Fort Lauderdale, Floride.

Contribution supplémentaire : Amy Lindsay, PhD, a fourni une assistance rédactionnelle professionnelle à la préparation du manuscrit. »

Traduction©Prescrire

Questions

Question n° 1

Quels sont les éléments du protocole de l'essai qui vous paraissent conformes aux principes éthiques de la recherche médicale ?

Question n° 2

Le critère d'évaluation principal est-il un critère clinique ? Parmi les autres critères d'évaluation de l'efficacité prévus au protocole, quel est celui qui vous semble le plus pertinent pour les patients ?

Question n° 3

Comment a été réalisé le double aveugle dans cet essai ? Existait-il un moyen de faire mieux ?

Question n° 4

Quel a été le rôle de la firme Allergan, qui commercialise l'implant Ozurdex^o, dans la rédaction de ce compte rendu ? Où trouvez-vous cette information ?

Question n° 5

Qui composait le comité de lecture qui a relu cet article ?

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Proposition de réponse. Les éléments du protocole de l'essai qui sont conformes aux principes éthiques de la recherche médicale sont les suivants :

- le protocole de l'essai a été soumis et approuvé par des comités d'éthique indépendants des promoteurs de l'essai ;
- les patients ont tous signé un consentement avant leur entrée dans l'essai ;
- en cas d'atteinte des deux yeux, le traitement n'était essayé que sur un seul œil ;
- les patients du groupe témoin n'ont pas reçu d'injection intravitréenne mais une simple simulation d'injection ;
- les traitements considérés comme nécessaires ont été autorisés.

Commentaires de la Rédaction. Une des principales questions à se poser pour juger les éléments d'un protocole de recherche en termes d'éthique est celle-ci : est-ce que l'intervention testée va entraîner une perte de chance pour les patients ? Ici, on aurait pu imaginer que, pour être rigoureusement en double aveugle, les patients du groupe témoin reçoivent une injection intravitréenne de placebo, les médecins pratiquant l'injection ignorant le produit contenu dans la seringue. Mais une injection intravitréenne comportant un risque infectieux, ces patients seraient exposés à un risque d'effet indésirable sans effet bénéfique attendu, donc à une perte de chance. Ici, les patients du groupe témoin ont inutilement (du point de vue thérapeutique) été exposés aux effets indésirables des anesthésiques locaux et de l'antibiotique utilisés pour encadrer la procédure simulée. Ce dernier aurait pu être remplacé par un placebo.

Question n° 2

Proposition de réponse. Le critère principal d'évaluation repose sur la quantification du trouble vitréen observé lors de l'examen ophtalmologique. Ce n'est pas un critère clinique, car il n'est pas directement perçu par les patients. Parmi les autres critères d'évaluation de l'efficacité prévus au protocole, celui qui semble le plus pertinent pour les patients est la mesure de l'acuité visuelle.

Commentaires de la Rédaction. L'utilisation d'un critère non clinique, dit critère intermédiaire de substitution, n'est justifiée comme critère principal que s'il n'existe pas de critère clinique facilement mesurable sur un essai à court terme, et s'il existe des arguments solides en faveur d'une bonne corrélation entre la modification du critère intermédiaire choisi et l'évolution clinique de la maladie sur le long terme. Cependant, quand un critère intermédiaire est utilisé à court terme, mieux vaut prévoir une autre analyse après un suivi plus long, pour s'assurer que l'efficacité est réelle sur des critères cliniques et que des effets indésirables à long terme ne viennent pas annuler voire dépasser les bénéfices.

Question n° 3

Proposition de réponse. L'aveugle a été réalisé en pratiquant la même anesthésie et la même antibiothérapie pour tous les patients, et en n'impliquant pas le praticien ayant pratiqué l'intervention sur l'œil dans l'évaluation de l'efficacité. Pour un meilleur niveau d'aveugle, il aurait mieux valu que ce praticien, qui a aussi réalisé « *les autres procédures de traitement et était responsable de l'entière sécurité des participants* », ne soit pas du tout impliqué dans le suivi du patient. La connaissance qu'avait ce praticien du traitement reçu par le malade pouvait biaiser son évaluation des effets indésirables et influencer ses décisions de mettre en œuvre des traitements complémentaires modifiant l'évolution de l'uvéite.

Question n° 4

Proposition de réponse. La firme Allergan « *a participé à la conception de l'essai, à l'analyse des données et à leur interprétation, et a supervisé la préparation du manuscrit et approuvé la version finale* ». Cinq des neuf auteurs qui ont signé cet article étaient des employés de la firme Allergan. Ces informations se trouvent en fin de la version publiée du compte rendu de l'essai, dans la section "Informations sur le financement".

Commentaires de la Rédaction. Il est utile de rechercher si l'évaluation d'un médicament a été faite de manière indépendante, ou par la firme qui commercialise ce médicament. Cette information est rarement mise en avant. D'où l'utilité de s'intéresser à des informations parfois imprimées en petits caractères, ou mises en annexe en fin d'article : affiliation des auteurs, liens d'intérêts, financement, etc.

Par ailleurs, il est ici précisé que tous les signataires de ce compte rendu « *ont participé (...) soit à la rédaction de l'avant-projet du manuscrit, soit à sa révision critique, ou aux deux* ». Il est néanmoins possible que la rédaction du compte rendu de l'essai ait surtout été faite par le Dr Amy Lindsay, qui n'apparaît pas parmi les signataires. Elle « *a fourni une assistance rédactionnelle professionnelle à la préparation du manuscrit* ». Une recherche sur internet montre qu'après avoir été responsable du groupe de rédaction scientifique d'Allergan jusqu'en 2003, Amy Lindsay a fait partie d'une société spécialisée dans la rédaction scientifique au service des firmes pharmaceutiques.

Question n° 5

Proposition de réponse. On ne sait pas qui composait le comité de lecture qui a relu cet article. Cette information ne figure pas dans ce compte rendu.

Commentaires de la Rédaction. La plupart des publications scientifiques publiant des travaux de recherche (alias revues de publications primaires) font appel à un comité de lecture externe. Cela est considéré comme un gage de qualité de la publication. Ce comité de lecture est généralement constitué de deux ou trois spécialistes du sujet, n'ayant pas participé à la recherche. Ils relisent le compte rendu, le plus souvent anonymisé, se prononcent sur sa validité scientifique, et demandent éventuellement que soient apportées des précisions ou des modifications avant publication. Cela explique qu'une première version du compte rendu de cet essai a été soumise à la revue *Archives of Ophthalmology* le 20 juillet 2010, et une version révisée le 8 octobre 2010. La plupart des publications primaires du

domaine médical ont fait le choix de ne pas citer le nom des relecteurs sollicités pour chaque article.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction “Publication médicales : qui sont les vrais auteurs ?” *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (195) : 385-386.
- Prescrire Rédaction “Évaluer les bénéfices d’un traitement : d’abord les critères cliniques utiles aux patients” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
- Prescrire Rédaction “Les revues de publications primaires” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 604-606.
- Gagnon M-A “La gestion fantôme de la recherche médicale à des fins promotionnelles” 26 janvier 2012. Site www.prescrire.org

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l’épreuve de lecture critique d’un article médical : les objectifs n° 10,13,14,17.