EXERCICE N° 12 : **Qui réalise les essais cliniques ?**

**Le *dabigatran* (Pradaxa°) est un anticoagulant par voie orale qui a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement préventif des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (lire dans ce numéro pages 806-810). Dans cette indication, son dossier d'évaluation clinique repose essentiellement sur deux essais comparatifs randomisés, chez des patients opérés pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'une version publiée du compte rendu d'un de ces essais, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.**

**EXTRAITS**
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI (1)

## *Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial*

*B.I. Eriksson (**a**), O.E. Dahl (**b**), N. Rosencher (**c**), A.A. Kurth (**d**), C.N. van Dijk (**e**), S.P. Frostick (**f**), P. Kälebo (**a**), A.V. Christiansen (**g**), S. Hantel (**h**), R Hettiarachchi (**i**), J. Schnee (**j**) and H.R. Büller (**e**) for the RE-MODEL Study Group*
***a:** Sahlgrenska University Hospital/Östra, Gothenburg, Sweden; **b:** International Surgical Thrombosis Forum, Thrombosis Research Institute, London, UK; **c:** Paris 5 University, Cochin Hospital (AP HP), Paris, France; **d:** Orthopaedic University Hospital Stiftung Friedrichsheim, Frankfurt, Germany; **e:** Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; **f:** Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK; **g:** Boehringer Ingelheim, Copenhagen, Denmark; **h**: Boehringer Ingelheim, Biberach an der Riss, Germany; **i:** Boehringer Ingelheim, Alkmaar, The Netherlands; and **j:** Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA*

*(…)*

***Introduction***
*(…)*
*Dabigatran etexilate, a new oral, direct thrombin inhibitor, is the prodrug of the active compound dabigatran, which binds reversibly to thrombin with high affinity and specificity.*
*(…)*
*The aim of the present study was to establish the efficacy and safety of two doses of dabigatran etexilate (150 mg and 220 mg once-daily), based on a non-inferiority design in comparison with the LMWH enoxaparin, for the prevention of VTE after total knee replacement surgery.*

**TRADUCTION**
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

## *Dabigatran étexilate par voie orale versus énoxaparine sous-cutanée pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après prothèse totale du genou : l'essai randomisé RE-MODEL*

*B.I. Eriksson (**a**), O.E. Dahl (**b**), N. Rosencher (**c**), A.A. Kurth (**d**), C.N. van Dijk (**e**), S.P. Frostick (**f**), P. Kälebo (**a**), A.V. Christiansen (**g**), S. Hantel (**h**), R Hettiarachchi (**i**), J. Schnee (**j**) et H.R. Büller (**e**) pour le groupe d'étude RE-MODEL*
***a** : Hôpital universitaire Sahlgrenska/Östra, Göteborg, Suède ; **b** : Forum International sur la Thrombose Chirurgicale, Institut de Recherche sur la Thrombose, Londres, GB ; **c** : Université Paris 5, Hôpital Cochin (AP HP), Paris, France ; **d** : Hôpital orthopédique universitaire Hôpital Stiftung Friedrichsheim, Francfort, Allemagne ; **e** : Centre Médical Académique, Amsterdam, Pays-Bas ; **f** : Hôpital de l'Université royale de Liverpool, Liverpool, GB ; **g** : Boehringer Ingelheim, Copenhague, Danemark ; **h** : Boehringer Ingelheim, Biberach an der Riss, Allemagne ; **i** : Boehringer Ingelheim, Alkmaar, Pays-Bas ; et **j** : Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA*

*(…)*

***Introduction***
*(…) Le dabigatran étexilate, un nouvel inhibiteur direct de la thrombine par voie orale, est le précurseur métabolique de la substance active dabigatran, lequel se lie de manière réversible à la thrombine avec une forte affinité et spécificité.*
*(…)*
*Le but de cette étude était d'établir l'efficacité et les effets indésirables de deux doses de dabigatran étexilate (150 mg et 220 mg une fois par jour), en utilisant un essai de non-infériorité en comparaison à une héparine de bas poids moléculaire, l'énoxaparine, pour la prévention des événements thromboemboliques veineux après pose de prothèse totale du genou.*



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 12 : **Qui réalise les essais cliniques ?**

### *Methods*

*Study design*
*This was a randomized, double-blind, active controlled, non-inferiority study conducted at 105 centers in Europe, Australia, and South Africa. (…)*

*Treatment regimens*
*Patients were assigned to oral dabigatran etexilate 150 mg or 220 mg once-daily, or enoxaparin (Sanofi-Aventis), 40 mg subcutaneously once-daily. All three groups received one active and one matching placebo treatment that were identical in appearance. Patients received two capsules in the morning and a daily subcutaneous injection in the evening. (…)*
*Concomitant treatment with low-dose aspirin (<160 mg) and selective cycloxygenase-2 inhibitors was allowed during the treatment period. Elastic compression stockings were permitted, but intermittent pneumatic compression devices were prohibited.*

*Outcomes mesures*
*The primary efficacy outcome was the composite of total VTE events [symptomatic or venographic deep vein thrombosis (DVT) and/or symptomatic pulmonary embolism (PE)], and all-cause mortality, during treatment. (…) Bilateral venography was performed within 24 h of the last oral dose, according to a standardized technique described previously. Diagnosis of DVT was established as a consistent intraluminal filling defect on at least two venogram images. (…) Diagnostic tests for VTE events were initially evaluated locally, and subsequently reviewed by an independent central adjudication committee blinded to treatment allocation. The results of central review were used in the primary analysis.*
*(…)*

*Statistical analysis*
*(…) On the basis of these assumptions we calculated that (…) randomization of 2010 patients was required. (…) Patients who were randomized, received at least one subcutaneous injection or one oral dose of study medication, underwent elective total knee replacement surgery and had evaluable centrally adjudicated data for VTE (venography or symptomatic confirmed event) or who died during treatment were included in the primary efficacy analysis. Patients with inadequate or missing mandatory bilateral venography who neither died nor experienced VTE events were excluded from efficacy analysis. (…)*

### *Méthodes*

*Conception de l'essai*
*Il s'agissait d'un essai de non-infériorité, randomisé, en double aveugle, versus témoin actif, mené dans 105 centres en Europe, Australie et Afrique du Sud. (…)*

*Traitements*
*Les patients se sont vu attribuer un traitement soit par dabigatran étexilate par voie orale à raison de 150 mg ou 220 mg une fois par jour, soit par énoxaparine (Sanofi-Aventis), à raison de 40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour. Les trois groupes ont reçu un traitement actif et un placebo d'apparence identique. Les patients ont reçu deux comprimés le matin et une injection sous-cutanée quotidienne le soir. (…)*
*Un traitement concomitant par aspirine à faible dose (< 160 mg) et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 était autorisé durant la période de traitement. Les bas de compression élastique étaient permis, mais les dispositifs de compression pneumatique étaient interdits.*

*Critères d'évaluation*
*Le critère d'évaluation principal a été un critère combinant l'ensemble des événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde symptomatique ou phlébographique et/ou embolie pulmonaire symptomatique) et la mortalité globale durant le traitement. (…) Une phlébographie bilatérale a été effectuée dans les 24 heures suivant la dernière dose orale du traitement, selon une technique standardisée décrite précédemment. Le diagnostic de thrombose veineuse profonde était établi par la présence d'un défaut de vascularisation identique sur au moins deux images de phlébographie. (…) Les examens faisant porter le diagnostic d'événement thromboembolique veineux ont d'abord été évalués localement, puis revus par un comité central d'arbitrage indépendant, ne sachant pas les traitements reçus. Les résultats de cette lecture centralisée ont été utilisés pour l'analyse du critère d'évaluation principal.*
*(…)*

*Analyse statistique*
*(…) Sur la base de ces hypothèses, nous avons calculé que (…) la randomisation de 2 010 patients serait nécessaire. (…) Ont été inclus pour l'analyse principale de l'efficacité : les patients randomisés qui ont reçu au moins une injection sous-cutanée ou une dose orale des médicaments étudiés, qui ont eu une intervention pour prothèse totale du genou et qui avaient des données évaluables à l'examen centralisé des événements thromboemboliques (phlébographie ou événement symptomatique confirmé) ou qui sont décédés durant le traitement. Les patients qui ne sont pas morts, qui n'ont pas eu d'événement thromboembolique veineux*



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

*Role of the funding source*
*The planning and management of the study were conducted by the Steering Committee in conjunction with the study sponsor. The sponsor was responsible for data collection and statistical analysis. Interpretation of the data and preparation and submission of the manuscript were performed by the Steering Committee, who had full access to all data. The study was monitored by an independent data and safety monitoring board.*

***Results***
*(…)*

***Disclosure of conflict of interests***
*B.I. Eriksson, O.E. Dahl, N. Rosencher, A.A. Kurth, C.N. van Dijk, S.P. Frostick, P. Kälebo and H.R. Büller participated as investigators, consultants or both for Boehringer Ingelheim. A.V. Christiansen, S. Hantel, R. Hettiarachchi and J. Schnee are employees of Boehringer Ingelheim. This study was sponsored by Boehringer Ingelheim, Copenhague, Denmark.*
*(…)*

***Appendix. RE-MODEL Study Group Committees and Investigators***
*Steering Committee*
*B.I. Eriksson (Study Chair), Göteborg, Sweden ; O.E. Dahl, London, UK; C.N. van Dijk, The Netherlands; S.P. Frostick, Liverpool, UK ; A.A. Kurth, Frankfurt, Germany; N. Rosencher, Paris, France; R. Hettiarachchi, Boehringer Ingelheim, Alkmaar, The Netherlands (non-voting member); J. Schnee, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA (non-voting member). The following were ad-hoc members of the Steering committee: H.R. Büller, Amsterdam, The Netherlands; A.V. Christiansen, Boehringer Ingelheim, Copenhagen, Denmark; E. Hwang, Boehringer Ingelheim Ridgefield, CT, USA; M. Iovino, Boehringer Ingelheim, Alkmaar, The Netherlands; L.E. Lins, Boehringer, Ingelheim, Stockholm, Sweden.*

*Data Safety Monitoring Board*
*D. Bergqvist (Chair), J. Tijssen, T. Mätzsch.*
*Statistician*
*S. Hantel.*
*(…) »*

**1-** Eriksson BI et coll. "Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial" *J Thromb Haemost* 2007 ; **5** : 2178-2185.

*et qui n'ont pas eu de phlébographie bilatérale ou qui ont eu une phlébographie inadéquate ont été exclus de l'analyse. (…)*

*Rôle du financeur*
*La conception et la mise en œuvre de l'essai ont été dirigées par le Comité directeur en coordination avec le sponsor de l'essai. Le sponsor a été responsable du recueil des données et de l'analyse statistique. L'interprétation des données, la préparation et la soumission du compte rendu ont été réalisées par le Comité directeur, qui a eu un accès complet à toutes les données. L'essai a été supervisé par un groupe indépendant de contrôle des données et des effets indésirables.*

***Résultats***
*(…)*

***Déclaration des conflits d'intérêts***
*B.I. Eriksson, O.E. Dahl, N. Rosencher, A.A. Kurth, C.N. van Dijk, S.P. Frostick, P. Kälebo et H.R. Büller ont participé comme investigateurs, consultants (ou les deux) pour le compte de Boehringer Ingelheim. A.V. Christiansen, S. Hantel, R. Hettiarachchi et J. Schnee sont des employés de Boehringer Ingelheim. Cette étude a été financée par Boehringer Ingelheim, Copenhague, Danemark.*
*(…)*

***Annexe. Comités et investigateurs de l'essai RE-MODEL***
*Comité directeur*
*B.L. Eriksson (Président de l'étude), Göteborg, Suède ; O.E. Dahl, Londres, GB ; C.N. van Dijk, Pays-Bas ; S.P. Frostik, Liverpool, GB ; A.A. Kurth, Francfort, Allemagne ; N. Rosencher, Paris, France ; R. Hettiarachchi, Boehringer Ingelheim, Alkmaar, Pays-Bas (membre sans droit de vote) ; J. Schnee, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA (membre sans droit de vote). Les personnes suivantes ont été adjointes au Comité directeur : H.R. Buller, Amsterdam, Pays-Bas ; A.V. Christiansen, Boehringer Ingelheim, Copenhague, Danemark ; E. Hwang, Boehringer Ingelheim Ridgefield, CT, USA ; M. Iovino, Boehringer Ingelheim, Alkmaar, Pays-Bas ; L.E. Lins, Boehringer, Ingelheim, Stockholm, Suède.*

*Groupe de contrôle des données et des effets indésirables*
*D. Bergqvist (Président), J. Tijssen, T. Mätzsch.*
*Statisticien*
*S. Hantel.*
*(…) »*

**Traduction ©Prescrire**



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 12 : **Qui réalise les essais cliniques ?**

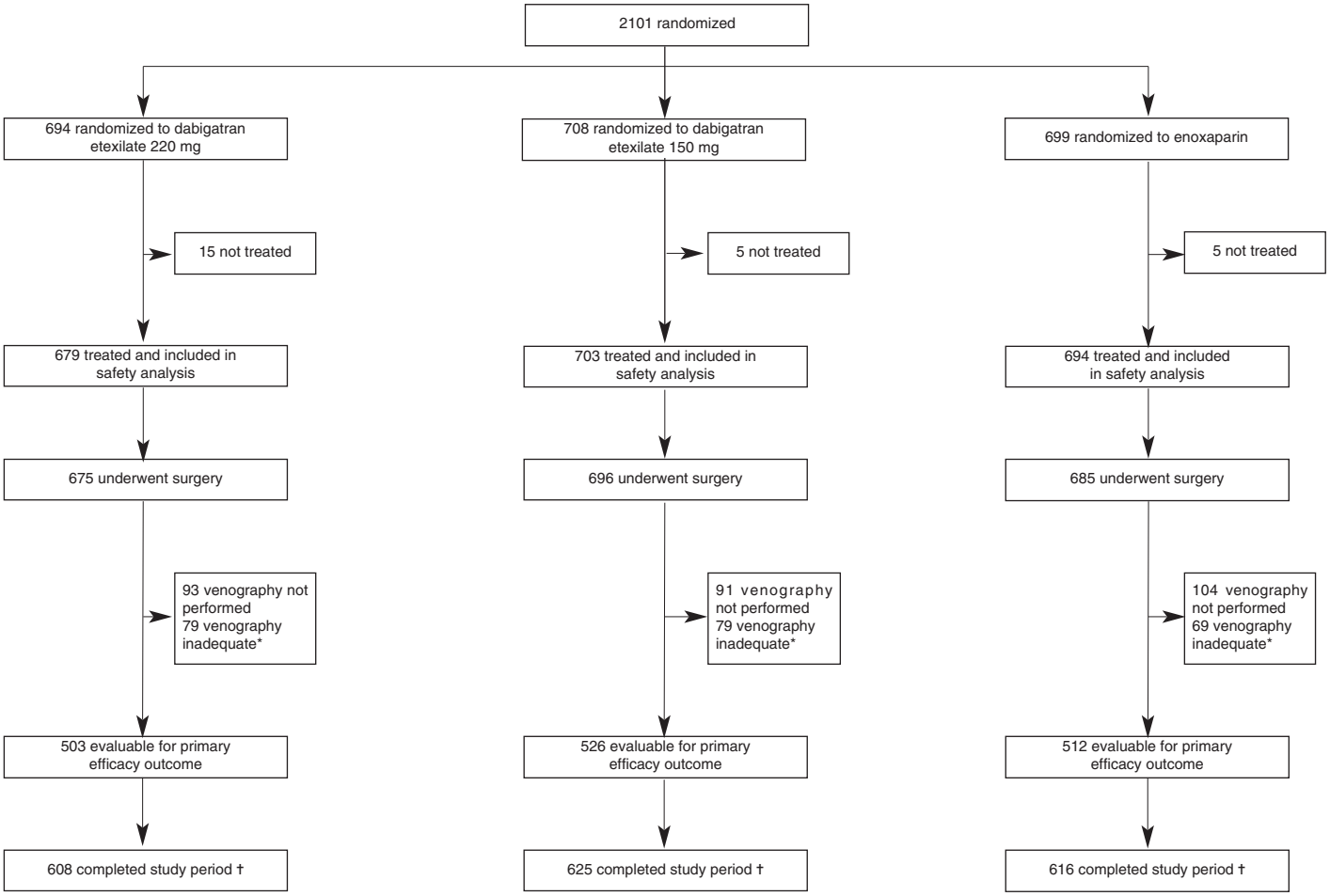


**Fig. 1 Randomization and progression of patients in the trial.**

* Venography was considered adequate by the central adjudication committee if films were provided visualizing the proximal and distal deep veins in both legs. If deep vein thrombosis was seen in any one of the veins visualized, the patient was considered to be suitable for the efficacy outcome even if the venous system was not visualized entirely.

† The main reasons for premature study discontinuation included consent withdrawal, adverse events, and non-compliance with protocol.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 12 : **Qui réalise les essais cliniques ?**

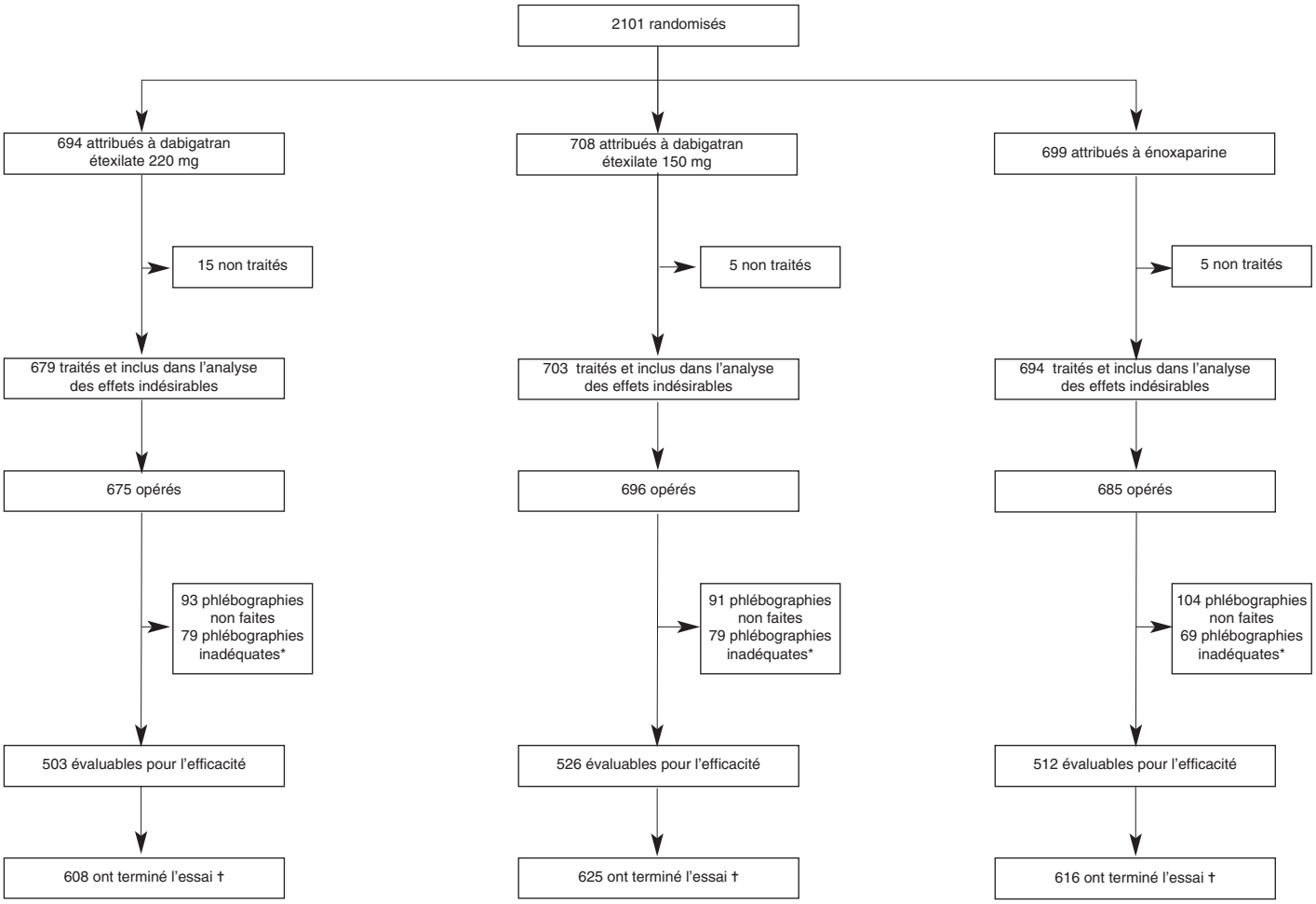


**Fig. 1 : Tirage au sort et devenir des patients dans l'essai.**
*La phlébographie a été considérée comme adéquate par le comité central d'arbitrage si les clichés fournis visualisaient les veines proximales et distales des 2 jambes. Si une thrombose veineuse était présente sur n'importe laquelle des veines visualisées, le patient était considéré comme pouvant être inclus dans l'analyse d'efficacité même si le système veineux n'était pas entièrement visualisé.
† Les raisons principales d'arrêt prématuré étaient le retrait du consentement, des événements indésirables et la non-compliance au protocole.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 12 : **Qui réalise les essais cliniques ?**

## Questions

### Question n° 1

Qui a financé cet essai ?
Plusieurs personnes ont participé à la conception de l'essai, à sa conduite, à l'analyse des résultats et à la rédaction du compte rendu. Quels sont les éléments du compte rendu qui vous permettent d'exercer un regard critique sur les liens existant entre ces personnes et le financeur ?
Quelle analyse faites-vous concernant ces liens ?

### Question n° 2

Dans cet essai, le critère principal de jugement est notamment fondé sur l'analyse d'une phlébographie par un comité central d'arbitrage ne sachant pas à quel groupe appartenait chaque patient. Pourquoi est-il important que les patients et les soignants les prenant en charge n'aient pas non plus eu connaissance du traitement reçu ?

### Question n° 3

Sachant que le *dabigatran* est administré par voie orale et l'*énoxaparine* par voie sous-cutanée, comment le double aveugle a-t-il été respecté ?

### Question n° 4

Un problème méthodologique important apparaît à la lecture de la figure 1. Il concerne l'évaluation de la survenue du critère principal de jugement. Il risque de diminuer le niveau de preuves des conclusions établies en comparant les deux groupes. Quel est ce problème ?

### Question n° 5

Il existe une manière de prendre en compte les patients perdus de vue ou n'ayant pas une phlébographie interprétable, qui limite le risque de conclure à tort à l'efficacité du *dabigatran* sur le critère principal de jugement. Quelle est-elle ?

### Question n° 6

Cet essai est un essai multicentrique. Un essai réalisé dans un seul centre aurait-il été préférable ? Pourquoi ?



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

## Propositions de réponses de la Rédaction

### Question n° 1

L'essai a été financé par la filiale danoise de la firme Boehringer Ingelheim. Les éléments du compte rendu permettant d'analyser les liens existants entre les personnes qui ont réalisé l'essai et la firme qui l'a financé sont : les adresses des auteurs, le paragraphe consacré au rôle du financeur, le paragraphe consacré aux conflits d'intérêts et l'annexe.
Tous les membres du Comité directeur en charge de la conception, de la mise en œuvre de l'essai, et de la préparation du compte rendu avaient des liens avec la firme finançant l'essai. Le recueil des données a été fait par la firme. L'analyse statistique a été faite par un employé de la firme. Dans ces conditions, on ne peut pas considérer que cet essai a été mené de manière indépendante.

### Question n° 2

Si les soignants ou les patients avaient eu connaissance du traitement reçu, cela aurait pu influencer, au moins inconsciemment, d'une part les autres soins prodigués (précocité de la mobilisation, utilisation d'antiagrégant plaquettaire, d'une contention veineuse, etc.), d'autre part la décision de réaliser ou non la phlébographie prévue par le protocole, ainsi que la minutie de sa réalisation. Cela aurait été une source potentielle de biais.

### Question n° 3

Les patients des groupes *dabigatran* ont reçu une injection sous-cutanée quotidienne d'un placebo identique en apparence à l'*énoxaparine*. Les patients du groupe *énoxaparine* ont reçu en plus deux comprimés par jour d'un placebo d'apparence identique au *dabigatran*. C'est ce qu'on appelle la technique du double placebo, qui vise à maintenir l'insu, alias "l'aveugle".

### Question n° 4

Le critère principal de jugement n'a pas pu être évalué chez plus d'un quart des patients, notamment en raison de phlébographie non réalisée ou ininterprétable.

### Question n° 5

Si l'on fait l'hypothèse que tous les patients perdus de vue ou n'ayant pas une phlébographie interprétable dans le groupe *dabigatran* sont des échecs du traitement, et que tous les patients perdus de vue ou n'ayant pas une phlébographie interprétable dans le groupe *énoxaparine* sont des succès du traitement, cela permet d'être certain que les patients non pris en compte ne faussent pas la comparaison en faveur du *dabigatran*. C'est ce qu'on appelle l'hypothèse du biais maximum.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

## Question n° 6

Un essai multicentrique était préférable à un essai monocentrique pour de nombreuses raisons. Parmi les principales figurent les faits suivants : le nombre de patients à inclure était important, difficile à recruter dans un seul centre ; si un biais survient dans un centre (par exemple découverte des traitements attribués), voire une tricherie, cela a moins d'influence sur les résultats globaux ; un recrutement multicentrique a plus de chances d'avoir des patients plus variés, plus représentatifs de la population visée par le médicament, etc. Cependant, un très petit nombre de patients par centre peut nuire à la qualité de l'essai, les investigateurs, trop peu motivés et familiarisés avec le protocole, pouvant commettre plus d'erreurs.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

## Commentaires de la Rédaction

**Commentaires de la Rédaction sur la question 1.** Pour lire de manière critique le compte rendu d'une étude, il est utile de savoir qui a financé cette étude, qui l'a conçue, quel a été le rôle de chaque investigateur ou auteur, et quels sont ses liens avec le ou les financeurs. En effet, chacun a pu être influencé par des conflits d'intérêts conscients ou inconscients, et au final le compte rendu peut n'être qu'un reflet biaisé de la réalité. Cela est notamment vrai lorsque d'énormes intérêts financiers sont en jeu, ce qui est le cas lorsqu'il s'agit d'évaluer un médicament.
Connaître le rôle exact de chaque participant n'est pas toujours facile. Pour découvrir les conflits d'intérêts déclarés, il faut s'astreindre à lire les paragraphes souvent imprimés en petit caractère, en fin de compte rendu. Pour s'entraîner à cela, relire l'exercice n°10 des *Lectures critiques Prescrire* (en annexe au numéro 299, sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations - APP"). Mais tous les conflits d'intérêts ne sont pas toujours déclarés.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 2.** Le double aveugle est utile, même si le critère principal de jugement est qualifié d'"objectif". En réalité, il y a peu de critères réellement objectifs et toute mesure est entachée de subjectivité (la mesure de la pression artérielle est un bon exemple). Par ailleurs, même si le critère est réellement objectif, comme le décès quelle qu'en soit la cause, connaître le traitement reçu peut influencer la décision de donner d'autres soins et donc modifier le résultat.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 3.** La technique du double placebo permet le respect de l'insu (alias "aveugle") lorsqu'on utilise des traitements ayant des voies d'administration différentes. Nous avons déjà abordé cette technique dans l'exercice n° 3 des *Lectures critiques Prescrire* (annexe au numéro 291, accessible sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations - APP").
Il importe cependant de vérifier en fin d'essai que le double aveugle a bien été respecté en interrogeant les soignants et les patients sur le médicament qu'ils pensent avoir reçu. Par exemple, des réactions aux points d'injections, plus fréquentes sous *énoxaparine*, pourraient indiquer dans quel groupe un patient particulier a été assigné.

**Commentaires de la Rédaction sur les questions 4 et 5.** Analyser la proportion de patients non pris en compte dans l'analyse finale est un point important de la lecture critique d'un compte rendu d'étude. Plus cette proportion est importante, plus le niveau de preuves apporté par les résultats est faible. Dans un essai comparatif, les caractéristiques des patients non pris en compte peuvent différer entre les groupes, ainsi que les raisons qui ont conduit à ne pas les prendre en compte. Cela est susceptible de biaiser fortement les résultats.
Pour l'analyse des résultats, il est primordial de savoir comment ont été pris en compte les patients n'ayant pas terminé l'essai et les patients pour lesquels certaines données d'évaluation manquent. Cela peut jouer un rôle décisif sur les résultats. Les résultats de l'analyse faite en prenant l'hypothèse du biais maximum sont pourtant rarement présentés.

**Commentaires de la Rédaction sur la question 6.** Quand on lit le compte rendu d'un essai multicentrique, il faut rechercher si les auteurs ont bien vérifié l'absence d'"effet centre" par des analyses statistiques appropriées. C'est-à-dire que les résultats sont concordants d'un centre à l'autre. S'il exis-



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

te des discordances entre les centres, les auteurs doivent expliquer comment ils les ont pris en compte.

**Commentaire de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice.** Nous avons volontairement présenté cet essai sans ses résultats. En effet, il est important de s'habituer à lire de manière critique la description des méthodes utilisées, avant de lire les résultats d'une étude. Si, comme ici, il existe d'importants problèmes méthodologiques, le niveau de preuves des résultats s'en trouve fortement diminué, ce qui n'incite pas à les prendre en compte pour sa pratique.

## Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Conflits d'intérêts sous surveillance" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 297-298.
– Prescrire Rédaction "Énoxaparine, attendre les preuves est-il dogmatique ?" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (214) : 155-157.
– Prescrire Rédaction "Relations professionnels de santé-industrie. Les conflits d'intérêts" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (204) : 229-230.

**©Prescrire**

**Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical :** les objectifs n° 7, 9, 14.

■



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement