Exercice n° 6 : **Critères combinés, et combines**

**L'*énoxaparine* (Lovenox°) a fait l'objet d'une nouvelle indication pour l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un thrombolytique (lire dans ce numéro page 248). Son dossier d'évaluation clinique repose essentiellement sur un essai comparatif versus *héparine* non fractionnée. Pour vous exercer à la relecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'une version publiée du compte rendu de cet essai et leur traduction en français, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.**

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


***ABSTRACT***

***Background***

*Unfractionated heparin is often used as adjunctive therapy with fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. We compared a low-molecular-weight heparin, enoxaparin, with unfractionated heparin for this purpose.*

***Methods***

*We randomly assigned 20,506 patients with ST-elevation myocardial infarction who were scheduled to undergo fibrinolysis to receive enoxaparin throughout the index hospitalization or weight-based unfractionated heparin fort at least 48 hours. The primary efficacy end point was death or nonfatal recurrent myocardial infarction through 30 days.*

***Results***

*The primary end point occurred in 12.0 percent of patients in the unfractionated heparin group and 9.9 percent of those in the enoxaparin group (17 percent reduction in relative risk, P<0,001). Nonfatal reinfarction occurred in 4.5 percent of the patients receiving unfractionated heparin and 3.0 percent of those receiving enoxaparin (33 percent reduction in relative risk, P<0.001); 7.5 percent of patients given unfractionated heparin died, as did 6.9 percent of those given enoxaparin (P=0.11). The composite of death, nonfatal reinfarction, or urgent revascularization occurred in 14.5 percent of patients given unfractionated heparin and 11.7 percent of those given enoxaparin (P<0.001); major bleeding occurred in 1.4 percent and 2.1 percent, respectively (P<0.001). The composite of death, nonfatal reinfarction, or nonfatal intracranial hemorrhage (a measure of net clinical benefit) occurred in 12.2 percent of patients given unfractionated heparin and 10.1 percent of those given enoxaparin (P<0.001).*


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


***RÉSUMÉ***

***Contexte***

*L'héparine non fractionnée est fréquemment utilisée comme traitement adjuvant de la fibrinolyse chez des malades ayant un infarctus avec sus-décalage du segment ST. Nous avons comparé une héparine de bas poids moléculaire, l'énoxaparine, avec l'héparine non fractionnée pour cette utilisation.*

***Méthodologie***

*Nous avons réparti au hasard 20 506 malades ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST chez lesquels une fibrinolyse était programmée pour qu'ils reçoivent soit de l'énoxaparine durant toute leur hospitalisation, soit de l'héparine non fractionnée à une posologie fondée sur le poids durant au moins 48 heures. Le critère d'évaluation principal a été le décès ou une récidive d'infarctus non mortelle au cours des 30 premiers jours.*

***Résultats***

*Le critère d'évaluation principal est survenu chez 12,0 % des malades dans le groupe héparine non fractionnée et chez 9,9 % de ceux du groupe énoxaparine (17 % de réduction en risque relatif, p < 0,001). Un nouvel infarctus non mortel est survenu chez 4,5 % des malades recevant l'héparine non fractionnée et chez 3 % de ceux recevant l'énoxaparine (33 % de réduction en risque relatif, p < 0,001) ; 7,5 % des malades recevant l'héparine non fractionnée sont morts, ainsi que 6,9 % de ceux recevant l'énoxaparine (p = 0,11). Le critère combinant décès, récidive d'infarctus non mortel, ou revascularisation en urgence est survenu chez 14,5 % des malades recevant de l'héparine non fractionnée et chez 11,7 % de ceux recevant de l'énoxaparine (p < 0,001) ; une hémorragie majeure est survenue chez 1,4 % et 2,1 % des malades respectivement (p < 0,001). Le critère combinant décès, récidive d'infarctus non mortelle, ou hémorragie intracrânienne non mortelle (une mesure de bénéfice clinique global) est*




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

***Conclusions***
*In patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction, treatment with enoxaparin throughout the index hospitalization is superior to treatment with unfractionated heparin for 48 hours but is associated with an increase in major bleeding episodes. These findings should be interpreted in the context of net clinical benefit (…).*

**[Extraits du texte principal]**

***Methods***
*(…)*

***Study protocol***
*(…) Unfractionated heparin (or matching placebo) was to be administered beginning with an intravenous bolus of 60 U per kilogram of body weight (maximum, 4000 U) (…). Within 15 minutes after the intravenous bolus, an infusion of 12 U per kilogram per hour (initial maximum, 1000 U per hour) was begun. (…) The intravenous infusion was to be given for at least 48 hours but could be continued for a longer period at the treatment physician's discretion.*
*The enoxaparin dosing strategy was adjusted according to the patient's age and renal function. (…) The double-blind subcutaneous injections of enoxaparin or matching placebo were to continue until hospital discharge of for a maximum of eight days (whichever came first) (…).*

***End points***
*The primary efficacy end point was the composite of death from any cause or nonfatal recurrent myocardial infarction in the first 30 days after randomization. The main secondary end point was the composite of death from any cause, nonfatal reinfarction, or recurrent myocardial ischemia leading to urgent revascularization in the first 30 days. An additional secondary end point (net clinical benefit) was the composite of death from any cause, nonfatal reinfarction, or nonfatal disabling stroke. We included two other prespecified net-clinical-benefit end points: first, death, nonfatal recurrent myocardial infarction, or a nonfatal episode of major bleeding; and second, death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal intracranial hemorrhage (…).*

*survenu chez 12,2 % des malades recevant de l'héparine non fractionnée et chez 10,1% de ceux recevant de l'énoxaparine (p < 0,001).*

***Conclusions***
*Chez les malades traités par fibrinolyse pour infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, un traitement par énoxaparine pendant toute l'hospitalisation est supérieur au traitement par héparine non fractionnée durant 48 heures mais est associé à une augmentation des hémorragies majeures. Ces résultats devraient être interprétés dans le contexte d'un bénéfice clinique global (…).*

**[Extraits du texte principal]**

***Méthode***
*(…)*

***Protocole de l'essai***
*(…) L'héparine non fractionnée (ou son placebo) devait être débutée avec un bolus intraveineux de 60 U par kg (maximum 4 000 U) (…). Dans les 15 minutes suivant le bolus intraveineux, une perfusion de 12 U par kg et par heure (dose initiale maximale : 1 000 U par heure) était débutée (…). La perfusion intraveineuse devait être administrée durant au moins 48 heures, mais pouvait être prolongée à la discrétion du médecin traitant.*
*La posologie d'énoxaparine a été ajustée en fonction de l'âge du malade et de sa fonction rénale (…). Les injections sous-cutanées en double aveugle d'énoxaparine (ou de son placebo) ont été poursuivies jusqu'à la sortie de l'hôpital ou au maximum durant 8 jours (en fonction de l'événement survenant en premier) (…).*

***Critères d'évaluation***
*Le critère d'évaluation principal a été un critère combiné : décès de toute cause ou récidive d'infarctus non mortel au cours des 30 premiers jours après le tirage au sort. Le critère d'évaluation secondaire essentiel a été un critère combiné : décès de toute cause, récidive d'infarctus non mortel, ou récidive d'ischémie myocardique justifiant une revascularisation en urgence au cours des 30 premiers jours. Un autre critère d'évaluation secondaire (bénéfice global net) a aussi été un critère combiné : décès de toute cause, récidive d'infarctus non mortel ou accident vasculaire cérébral invalidant non mortel. Nous avons inclus deux autres critères prédéfinis de bénéfice clinique global : premièrement, décès, récidive d'infarctus non mortel, ou épisode d'hémorragie majeure non mortelle ; deuxièmement, décès, récidive d'infarctus non mortel ou hémorragie intracrânienne non mortelle (…).*



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

Exercice n° 6 : **Critères combinés, et combines**

***Statistical analysis***

*(…) Prespecified interim analysis for efficacy and safety were conducted after approximately 25 percent, 50 percent, and 75 percent of the total targeted number of primary end-point events has occured (…). The critical two-sided P value for the final analysis of the primary efficacy end point, after correction for interim analyses, was 0.043. A P value of less than 0.05 was the threshold for nominal significance for all other end points (…).*

***Results***

*(…) As anticipated by the protocol design, treatment with enoxaparin lasted a median of 7.0 days (…) and treatment with unfractionated heparin lasted a median of 2.0 days (…).*

***Discussion***

*(…) For every 1000 patients treated with the enoxaparin strategy, there would be 15 fewer nonfatal reinfarctions, 7 fewer episodes of urgent revascularization, and 6 fewer deaths, at the cost of 4 additional episodes of nonfatal major bleeding (with no increase in the number of nonfatal intracranial hemorrhages). It is our judgment that despite the increase in episodes of major bleeding, the early and sustained reduction in ischemic events and the balance of efficacy and safety, as assessed by three net-clinical-benefit end points, demonstrate the advantage of the regimen of enoxaparin over 48 hours of unfractionated heparin as the adjunctive antithrombin regimen to support fibrinolysis. »*

Antman EM et coll. “Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction” *N Engl J Med* 2006 ; **354** (14) : 1477-1488.

***Analyse statistique***

*(…) Des analyses intermédiaires de l’efficacité et des effets indésirables ont été prévues d’emblée et réalisées après qu’environ 25 %, 50 % et 75 % du nombre total des événements principaux soient survenus. Après prise en compte des analyses intermédiaires, la valeur de p pour un test bilatéral, retenue pour l’analyse finale du critère d’évaluation primaire, a été de 0,043. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme seuil de significativité pour tous les autres critères d’évaluation (…).*

***Résultats***

*(…) Comme cela était prévisible du fait du protocole, le traitement par énoxaparine a eu une durée médiane de 7 jours et celui par héparine non fractionnée une durée médiane de 2 jours (…).*

***Discussion***

*(…) Pour 1 000 malades traités avec l’énoxaparine, on éviterait 15 récidives d’infarctus non mortel, 7 épisodes de revascularisation en urgence et 6 décès, au prix de 4 hémorragies majeures non mortelles (sans augmentation des hémorragies intracrâniennes non mortelles). Nous estimons qu’en dépit de l’augmentation des hémorragies majeures, la réduction précoce et persistante des événements ischémiques et la balance bénéfices-risques, telles qu’elles ont été évaluées par 3 critères d’évaluation du bénéfice clinique global, démontrent l’avantage d’un traitement par énoxaparine par rapport à un traitement de 48 heures par héparine non fractionnée en traitement adjuvant à la fibrinolyse. »*

**Traduction ©La revue Prescrire**



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

**Table 2 – Efficacy Outcomes [Extraits]**

| | Enoxaparin (N = 10,256) | Unfractionated Heparin (N = 10,223) | Relative Risk (95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| | *number (percent)* | | | |
| **Outcome at 30 days** | | | | |
| Primary efficacy end point (death or nonfatal MI) | 1 017 (9.9) | 1 223 (12.0) | 0.83 (0.77-0.90) | < 0.001 |
| Death | 708 (6.9) | 765 (7.5) | 0.92 (0.84-1,02) | 0.11 |
| Nonfatal MI | 309 (3.0) | 458 (4.5) | 0.67 (0.58-0.77) | <0.001 |
| Urgent revascularization | 213 (2.1) | 286 (2.8) | 0.74 (0.62-0.88) | <0.001 |
| Death, nonfatal MI, or urgent revascularization | 1 199 (11.7) | 1 479 (14.5) | 0.81 (0.75-0.87) | <0.001 |

MI: myocardial infarction
CI : confidence interval

**Table 3 – Safety Outcomes [Extraits]**

| Outcome | Enoxaparin (N = 10,176) | Unfractionated Heparin (N = 10,151) | Relative Risk (95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| | *number (percent)* | | | |
| **Outcome at 30 days** | | | | |
| Major bleeding (including ICH) | 211 (2.1) | 138 (1.4) | 1.53 (1.23-1.89) | < 0.001 |
| ICH | 84 (0.8) | 66 (0.7) | 1.27 (0.92-1.75) | 0.14 |
| Minor bleeding | 260 (2.6) | 184 (1.8) | 1.41 (1.17-1.70) | <0.001 |
| Major or minor bleeding | 464 (4.6) | 315 (3.1) | 1.47 (1.28-1.69) | <0.001 |

ICH: intracranial hemorrhage
CI : confidence interval

**Table 4 – Net Clinical Benefit at 30 days**

| Outcome | Enoxaparin (N = 10,256) | Unfractionated Heparin (N = 10,223) | Relative Risk (95% CI) | P value |
|---|---|---|---|---|
| | *number (percent)* | | | |
| Death, nonfatal MI, or nonfatal disabling stroke | 1 038 (10.1) | 1 260 (12.3) | 0.82 (0.76-0.89) | < 0.001 |
| Death, nonfatal MI, or nonfatal major bleeding | 1 128 (11.0) | 1 305 (12.8) | 0.86 (0.80-0.93) | < 0.001 |
| Death, nonfatal MI, or nonfatal intracranial hemorrhage | 1 040 (10.1) | 1 250 (12.2) | 0.83 (0.77-0.90) | < 0.001 |

MI: myocardial infarction
CI : confidence interval



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

**Tableau 2 – Efficacité [Extraits]**

| | **énoxaparine (N = 10 256)** | **héparine non fractionnée (N = 10 223)** | **Risque relatif (IC 95 %)** | **Valeur de p** |
|---|---|---|---|---|
| | *nombre (pourcentage)* | | | |
| **Résultats à 30 jours** | | | | |
| Critère d'évaluation primaire (décès ou infarctus non mortel) | 1 017 (9,9) | 1 223 (12,0) | 0,83 (0,77-0,90) | < 0,001 |
| Décès | 708 (6,9) | 765 (7,5) | 0,92 (0,84-1,02) | 0,11 |
| Infarctus non mortel | 309 (3,0) | 458 (4,5) | 0,67 (0,58-0,77) | <0,001 |
| Revascularisation en urgence | 213 (2,1) | 286 (2,8) | 0,74 (0,62-0,88) | <0,001 |
| Décès, infarctus non mortel ou revascularisation en urgence | 1 199 (11,7) | 1 479 (14,5) | 0,81 (0,75-0,87) | <0,001 |

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

**Tableau 3 – Événements indésirables [Extraits]**

| | **énoxaparine (N = 10 176)** | **héparine non fractionnée (N = 10 151)** | **Risque relatif (IC 95 %)** | **Valeur de p** |
|---|---|---|---|---|
| | *nombre (pourcentage)* | | | |
| **Résultats à 30 jours** | | | | |
| Hémorragie majeure (y compris HIC) | 211 (2,1) | 138 (1,4) | 1,53 (1,23-1.89) | < 0,001 |
| HIC | 84 (0,8) | 66 (0,7) | 1,27 (0,92-1.75) | 0,14 |
| Hémorragie mineure | 260 (2,6) | 184 (1,8) | 1,41 (1,17-1.70) | <0,001 |
| Hémorragie majeure ou mineure | 464 (4,6) | 315 (3,1) | 1,47 (1,28-1.69) | <0,001 |

HIC = hémorragie intracrânienne
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

**Table 4 – Bénéfice clinique net à 30 jours**

| **Résultats** | **énoxaparine (N = 10 256)** | **héparine non fractionnée (N = 10 223)** | **Risque relatif (IC 95 %)** | **Valeur de p** |
|---|---|---|---|---|
| | *nombre (pourcentage)* | | | |
| Décès, IM non mortel, ou accident vasculaire cérébral invalidant non mortel | 1 038 (10,1) | 1 260 (12,3) | 0,82 (0,76-0,89) | < 0,001 |
| Décès, IM non mortel, ou hémorragie majeure non mortelle | 1 128 (11,0) | 1 305 (12,8) | 0,86 (0,80-0,93) | < 0,001 |
| Décès, IM non mortel, ou hémorragie intracrânienne non mortelle | 1 040 (10,1) | 1 250 (12,2) | 0,83 (0,77-0,90) | < 0,001 |

IM : infarctus du myocarde
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %



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

Exercice n° 6 : **Critères combinés, et combines**

## Questions

### Question n° 1

Qu'est-ce qu'un critère combiné ? Dans quelles conditions considère-t-on que ce critère est rempli ?

### Question n° 2

Parmi les critères d'évaluation de cet essai, quel aurait dû être, selon vous, le critère d'évaluation principal ?

### Question n° 3

Parmi les critères combinés utilisés, lequel vous paraît le plus approprié ? Justifiez votre réponse.

### Question n° 4

Le fait d'utiliser un critère combiné dispense-t-il d'utiliser un (ou des) critère(s) simple(s), non combiné(s) ? Justifiez votre réponse.

### Question n° 5

Le niveau de significativité statistique choisi par le protocole est-il satisfaisant ? Pourquoi ?

### Question n° 6

La discussion vous paraît-elle cohérente avec les résultats ? Justifiez votre réponse.



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

## Réponses de la Rédaction

### Question n° 1

Un critère combiné réunit plusieurs événements de natures différentes. Par exemple “décès ou infarctus du myocarde non mortels”. Il suffit que l’un d’eux survienne pour que l’on considère que ce critère est survenu. Ici, le critère d’évaluation principal était considéré comme survenu si le malade décédait **ou** s’il faisait une récidive d’infarctus du myocarde non mortel, au cours des 30 premiers jours.

### Question n° 2

L’infarctus du myocarde étant une affection parfois mortelle, et l’hémorragie sous anticoagulant aussi, le critère d’évaluation principal de cet essai aurait dû être la mortalité globale. En effet, ce qui est attendu par les malades (et ceux qui les soignent) est avant tout que le traitement anticoagulant prévienne plus de décès qu’il n’en provoque.

### Question n° 3

Un critère combiné évaluant à la fois les bénéfices cliniques attendus d’une intervention et les risques encourus est a priori plus séduisant, parce qu’il contribue en partie à estimer la balance bénéfices-risques de l’intervention, comme le critère non combiné “mortalité globale”. Parmi les 3 critères de ce type proposés ici, celui combinant “décès ou récidive d’infarctus non mortel ou accident vasculaire cérébral handicapant non mortel” est probablement celui qui contribue le mieux à estimer la balance bénéfices-risques de l’anticoagulant. Le critère combiné incluant toutes les hémorragies graves est peut-être moins satisfaisant que les 2 autres car on cherche surtout à éviter les hémorragies cérébrales qui laissent souvent des séquelles définitives.

### Question n° 4

Le fait d’utiliser un critère combiné ne dispense pas d’utiliser des critères simples, en particulier ceux utilisés dans un critère combiné, car ils permettent de mieux expliquer au malade ce qu’il peut concrètement attendre du traitement. Ici, si l’on s’en tient au critère principal, tout ce que l’on peut dire au malade c’est que l’*énoxaparine* peut lui éviter soit de mourir soit de récidiver son infarctus sans en mourir. Ce qui n’est évidemment pas la même chose. Les critères simples permettent par exemple de dire clairement au malade : « *on ne sait pas si ce nouveau médicament anticoagulant modifie votre risque de décès à la suite de l’infarctus par rapport à un autre anticoagulant dont nous disposions déjà, mais il est probable qu’il empêchera mieux la récidive de cet infarctus dans le mois qui vient* ».



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

Exercice n° 6 : **Critères combinés, et combines**

## Question n° 5

Le seuil de significativité statistique généralement retenu pour un critère principal d'évaluation est p = 0,05. Pour les critères secondaires, on retient plutôt p < 0,01, voire p < 0,001.
Quand des analyses intermédiaires ont lieu, mieux vaut procéder à des ajustements mathématiques pour tenir compte de celles-ci, car plus le nombre d'analyses intermédiaires augmente, plus la probabilité de constater une différence par le simple fait du hasard augmente aussi. Ici, p = 0,043 est le résultat de ces ajustements.
Ce principe s'applique que le critère soit simple ou combiné.

## Question n° 6

La discussion met en avant le fait qu'utiliser l'*énoxaparine* à la place de l'*héparine* non fractionnée "permettrait" d'éviter 6 décès pour 1 000 malades traités. C'est une assertion tendancieuse, occultant les effets possibles du hasard. En effet, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ce critère. Autrement dit, il n'est pas démontré que l'*énoxaparine* permette d'éviter des décès par rapport à l'*héparine* non fractionnée. Il est même possible que l'*énoxaparine* augmente la mortalité par rapport à l'*héparine* non fractionnée.



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

## Commentaires de la Rédaction

**Commentaires sur les questions 1 à 4.** Des critères combinés sont souvent utilisés dans les essais cliniques, particulièrement en cardiologie. Ils ont un avantage statistique séduisant, par rapport aux critères simples.
En effet, s'il existe pour chacun des critères pris séparément une petite différence à l'avantage du traitement, mais que celle-ci est insuffisante pour atteindre le seuil de significativité statistique, on peut espérer que la combinaison de ces petites différences à l'avantage du traitement soit suffisante pour atteindre le seuil de significativité statistique. Cela permet éventuellement d'avoir un résultat "statistiquement significatif" plus vite ou avec moins de patients.
Les critères combinés permettent aussi de détourner l'attention d'un critère d'évaluation très important en clinique, mais pour lequel il n'y a pas de différence statistiquement significative. Ici, il n'y a pas de différence de mortalité entre les groupes. En combinant décès et infarctus du myocarde non mortel on obtient une différence statistiquement significative.
Lorsque les critères combinés prennent en compte à la fois des bénéfices cliniques et des risques, ils contribuent à évaluer la balance bénéfices-risques (avantage ou désavantage global). Mais lorsqu'ils ne comportent que des critères d'efficacité, il faut au moins exiger que ces critères d'efficacité soient tous cliniques et d'importance à peu près voisine pour les malades. Ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, en prévention des thromboses veineuses, un critère combiné parfois utilisé est : "la mortalité globale ou une thrombose veineuse profonde cliniquement symptomatique ou une anomalie détectée par échographie-doppler". Un tel critère combiné a une cohérence physiopathologique, en rassemblant diverses conséquences d'une thrombose veineuse, jusqu'à l'embolie mortelle. Mais il n'est pas pertinent du point de vue des réalités cliniques à l'échelle d'une personne. Dire au patient que le bénéfice attendu du traitement est soit une diminution du risque qu'il meure, soit une amélioration d'une simple image échographique est peu satisfaisant.

**Commentaires sur la question 6.** Face à un compte rendu d'essai, il est important de vérifier qu'il n'y a pas de distorsion entre les résultats présentés dans un tableau, le corps du texte, la discussion et le résumé.

## Pour aller plus loin.

– Prescrire Rédaction "Mieux utiliser les anticoagulants oraux" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (165) : 619-626 + **16** (166) : 740.
– Prescrire Rédaction "La "valeur p" résume-telle la pertinence d'une comparaison ?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 554-555.
– Prescrire Rédaction "Combinaisons" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (206) : 321.

**Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical :** les objectifs n° 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21.

■



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