



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 février 2012

CHOLURSO 250 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 50, code CIP : 219 061-9

Boîte de 60, code CIP : 219 062-5

CHOLURSO 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 50, code CIP : 219 065-4

Boîte de 60, code CIP : 219 066-0

Laboratoires MAYOLY SPINDLER

Acide ursodésoxycholique

Code ATC : A05AA02 (acide biliaire)

Liste I

Date de l'AMM : 10/11/2011 (AMM nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acide ursodésoxycholique

1.2. Indications

« - Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante primitive
- Cholestase chronique de la mucoviscidose
- Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III
- Cholestase gravidique symptomatique
- Lithiase biliaire du syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis)
- Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique : au sein d'une vésicule non scléro-atrophique, à paroi normale, symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie. »

1.3. Posologie

« Voie orale

Cholestase :

Cirrhose biliaire primitive : 13 à 15 mg/kg/jour.

Cholangite sclérosante primitive : 15 à 20 mg/kg/jour. Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour.

Cholestase chronique de la mucoviscidose : 20 à 30 mg/kg/jour

Cholestase génétique : 20 à 30 mg/kg/jour

La posologie initiale est de l'ordre de 13 à 15 mg/kg/jour. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose par paliers pour obtenir la posologie optimale après 4 et 8 semaines de traitement sans dépasser la posologie de 20 mg/kg/jour dans la cholangite sclérosante primitive (voir section 4.4 mises en garde spéciales).

Cholestase gravidique symptomatique : 10 à 20 mg/kg/jour en traitement continu jusqu'à l'accouchement. La posologie quotidienne maximale dans la cholestase gravidique ne doit pas dépasser 1000 mg/jour, répartie en 2 prises matin et soir, au moment des repas.

Lithiase biliaire cholestérolique :

La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/ jour en fonction du poids du patient. Il est recommandé de prendre le traitement soit en une prise le soir, soit en deux prises matin et soir.»

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A	Voie digestive et métabolisme
A05	Thérapeutique hépatique et biliaire
A05A	Thérapeutique biliaire
A05AA	Acides biliaires
A05AA02	Acide ursodésoxycholique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Acide ursodésoxycholique : DELURSAN 250 et 500 mg (SMR important), URSOLVAN 200 mg (SMR important)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les médicaments indiqués dans la prise en charge des cholestases et lithiases et des symptômes associés : cholestyramine (QUESTAN), acide tranéxamique (EXACYL), corticoïdes, antalgiques, antispasmodiques, immunosuppresseurs...

Les autres alternatives sont la chirurgie (cholécystectomie, lithotritie pour les lithiases et transplantation hépatique dans les cas graves pour les cholestases).

3. ANALYSES DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Conformément à l'article 10a de la Directive 2001/83/EC¹ relatif aux principes actifs avec « usage médical bien établi » les données d'efficacité versées au dossier d'AMM pour CHOLURSO étaient bibliographiques.

Dans le présent dossier, l'efficacité et la tolérance de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) dans les 7 indications de l'AMM reposent sur plus de 30 références bibliographiques².

3.1.1. Cirrhose biliaire primitive (CBP)

Les études comparatives (Lindor 1996³, Angulo 1999⁴), les méta-analyses (Shi 2006⁵), les études observationnelles ou de cohorte disponibles (Poupon 1999⁶, Ter Borg 2006⁷, Pares 2006⁸, Kuiper 2011⁹) et les modélisations (Coperchot 2005¹⁰) montrent l'efficacité du

1 applicable pour l'acide ursodésoxycholique dans la mesure où il est commercialisé en France depuis 1980 ainsi que dans de nombreux autres pays européens et à l'international.

2 Les analyses groupées, les études non comparatives, les études de cas et les études réalisées à des posologies non conformes à celles de l'AMM ne seront pas citées dans cet avis.

3 Lindor KD et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1996;110:1515-8.

4 Angulo P et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1999;29:644-7.

5 Shi J et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Gastroenterol 2006;101:1529-1538.

6 Poupon RE et al. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1999;29(6):1668-71.

7 Ter Borg PC et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. Am J Gastroenterol 2006;101:2044-2050

8 Pares A et al. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2006;130(3):715-720.

9 Kuiper et al. The long term effect of ursodesoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non advanced primary biliary cirrhosis. Clinic and research in hepatology and gastroenterology 2011;35:29-33.

traitement par l'AUDC à la dose de 13 à 15 mg/kg/jour sur les paramètres biochimiques (taux sériques d'ASAT, ALAT, γGT, bilirubine, phosphatases alcalines et LDL cholestérol), la progression histologique de la maladie vers la cirrhose des patients avec CBP, en particulier lorsqu'il est prescrit au stade précoce de la maladie.

Les méta-analyses récentes (Gluud 2003¹¹, Shi 2006¹² et Gong 2008¹³), confirment l'intérêt de l'AUDC sur les paramètres biochimiques mais, compte-tenu de la courte durée de la majorité des études disponibles, son efficacité en termes de morbi-mortalité n'a pas pu être démontrée.

3.1.2. Cholangite sclérosante primitive

Les données disponibles issues de la littérature (Lindor 1997¹⁴, Chen 2003¹⁵, Shi 2009¹⁶) montrent que l'AUDC est efficace sur des paramètres biologiques (notamment les γGT) mais ne permet pas de réduire les atteintes histologiques. L'AUDC n'a pas démontré d'impact sur l'évolution de la pathologie ni sur la survie des patients avec cholangite sclérosante primitive.

3.1.3. Cholestase chronique de la mucoviscidose

Dans la cholestase chronique de la mucoviscidose, l'efficacité de l'AUDC se limite à un effet sur certains paramètres biochimiques (diminution des taux de bilirubine, de phosphatases alcalines, et des transaminases) [Chen 2004¹⁷, Colombo 1996¹⁸].

3.1.4. Cholestase intra hépatique familiale progressive de type III

Dans la cholestase intra hépatique familiale progressive de type III, l'efficacité de l'AUDC se limite à un effet sur certains paramètres biochimiques (diminution des taux de bilirubine, des phosphatases alcalines et des transaminases) [Jacquemin 2001¹⁹].

3.1.5. Cholestase gravidique symptomatique

Dans la cholestase gravidique, l'efficacité de l'AUDC se limite à un effet sur certains paramètres biochimiques (diminution des taux sériques de bilirubine, des phosphatases alcalines et des acides biliaires) et la diminution du prurit (Glantz 2005²⁰, Palma 1997²¹, Binder 2006²², Kondrackien 2005²³).

3.1.6. Lithiase biliaire du syndrome LPAC

Dans la lithiase biliaire du syndrome de LPAC, l'efficacité de l'AUDC se limite à un effet sur la diminution des taux sériques des γGT et des acides biliaires (Rosmorduc 2007²⁴).

10 Corpechot C et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.

11 Gluud C et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *The Cochrane Library*, 2003:1-57.

12 Shi et al. Long term effects of mild-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J Gastroenterol* 2006;101:1529-38.

13 Gong Y. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008

14 Lindor KD et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis*, 1997 March 6 ; 336(10):691-5

15 Chen W et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : 1-29

16 Shi J et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009;39(9):865-73.

17 Cheng K et al. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *The Cochrane Library* , 2004.

18 Colombo C et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology* 1996;23:1484-1490.

19 Jacquemin E et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001a;120:1448-58.

20 Glantz A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-405

21 Palma J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-8.

22 Binder T et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinatal Med* 2006;34:383-91.

23 Kondrackiene J et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol* 2005;129:894-901.

24 Rosmorduc O et al. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene.

Orphanet J Rare Dis 2007;2:29 :1-6

3.1.7. Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique

Dans la lithiase biliaire cholestérolique symptomatique, chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie, l'AUDC permet de réduire la taille des calculs (Bernades 1982²⁵, Tint 1982²⁶, Erlinger 1984²⁷, Okoro 2008²⁸).

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (selles pâteuses et diarrhées).

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'acide ursodesoxycholique (AUDC) dans les 7 indications de l'AMM reposent sur plus de 30 références bibliographiques.

Les études, dont il est fait état dans ces publications, ont démontré l'efficacité de l'AUDC sur les paramètres biochimiques (notamment les taux de bilirubine, transaminases) dans les indications de l'AMM.

Dans les cholestases gravidiques, l'AUDC permet également d'améliorer les symptômes du prurit et la diminution de la bilirubinémie, l'activité sérique des transaminases ainsi que le taux d'acides biliaires.

Enfin, dans les cirrhoses biliaires primitives, l'AUDC permet de ralentir la progression histologique de la maladie vers la cirrhose, notamment lorsque le traitement est débuté au stade précoce de la maladie.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (selles pâteuses et diarrhées).

25 Bernades P et al. Traitement de la lithiase biliaire cholestérolique par l'AUDC. La Nouvelle Presse Médicale, 20 février 1982;11 (8):587-589.

26 Tint et al. Ursodesoxycholic acid : a safe and effective agent for dissolving cholesterol galistones. Ann Int Med.1982;9:351-6.

27 Erlinger et al. Franc-belgian cooperative study of ursodesoxycholic acid in medical dissolution of gallstones : a double blind randomized dose-response study and comparaison with chenodesoxycholic acid. Hepatology 1984 ;4 :308-14.

28 Okoro et al. Ursodesoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. Gastrointest Endosc 2008 ;68 :69-74.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Cholestases intrahépatiques chroniques

La cirrhose biliaire primitive est une maladie inflammatoire chronique rare, auto-immune qui se caractérise par une destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques, responsables d'une cholestase chronique et d'un développement progressif vers la fibrose.

La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique cholestatique caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

La cholestase chronique de la mucoviscidose résulte de l'obstruction biliaire causée par les anomalies du CFTR dans les cholangiocytes.

La cholestase intrahépatique familiale progressive de type III, est une maladie secondaire à des mutations du gène MDR3 qui se caractérise par une hypertension portale, une hépatosplénomégalie, un ictère, un prurit et une élévation des gammaGT.

L'évolution de ces cholestases est lente (10 à 20 ans) mais peut conduire à une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation, voire au décès.

La cholestase gravidique symptomatique est une atteinte hépatique liée à la grossesse qui apparaît le plus souvent au cours des 2ème et 3ème trimestres. Elle est caractérisée par l'apparition d'un prurit généralisé associé à des altérations biologiques : augmentation des taux de transaminases, et des acides biliaires.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CHOLURSO 250 et 500 mg dans les cholestases intrahépatiques chroniques est important.

Les spécialités CHOLURSO entrent dans le cadre d'un traitement à visée curatif.

Les spécialités CHOLURSO sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres formes d'acide ursodésoxycholique disponibles (DELURSAN 250 et 500 mg, URSOLVAN 200 mg).

Le service médical rendu par CHOLURSO 250 et 500 mg est important.

Lithiase biliaire cholestérolique

La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires. Elle est caractérisée par des douleurs intenses pouvant être accompagnées de vomissements.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CHOLURSO 250 et 500 mg dans les lithiases biliaires est moyen.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention qui doit être réservé aux seuls patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres formes d'acide ursodésoxycholique disponibles (DELURSAN 250 et 500 mg, URSOLVAN 200 mg).

Le service médical rendu par CHOLURSO 250 et 500 mg dans les lithiases biliaires symptomatiques est important uniquement chez les patients présentant une contre-indication à la chirurgie.

Lithiase biliaire du syndrome LPAC

La lithiase biliaire à faible niveau de phospholipides (LPAC) est caractérisée par une faible concentration de phospholipides biliaires avec une lithiase symptomatique et récurrente. Ce syndrome est rare et survient dans un petit sous-groupe de patients atteints de lithiase biliaire. Les symptômes cliniques sont : récurrence de symptômes biliaires après cholécystectomie, foyers hyperéchogènes intrahépatiques ou bien 'boue' microlithiasique le long de l'arbre biliaire.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CHOLURSO 250 et 500 mg dans les lithiases biliaires est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients asymptomatique ; chez les patients symptomatiques la cholécystectomie est indiquée..

Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres formes d'acide ursodésoxycholique disponibles (DELURSAN 250 et 500 mg, URSOLVAN 200 mg).

Le service médical rendu par CHOLURSO 250 et 500 mg dans le syndrome de LPAC est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

CHOLURSO 250 et 500 mg (acide ursodesoxycholique) n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base d'acide ursodesoxycholique disponibles sur le marché.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{29,30, 31}

Cirrhose biliaire primitive (CBP) :

Selon les recommandations de l'EASL et de l'AASLD, un traitement par AUDC à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j est recommandé en première intention chez les patients avec CBP associée à des anomalies des enzymes hépatiques quelque soit le stade de la maladie (niveau I/A). Ces recommandations précisent que l'efficacité de l'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie.

Chez les patients non-répondeurs, une association aux corticoïdes ou au méthotrexate peut être envisagée.

Au stade très avancé de la maladie, une transplantation hépatique est souvent nécessaire.

Cholangite sclérosante primitive :

Selon les recommandations de l'EASL, les données disponibles montrent que l'AUDC à la posologie de 15 à 20 mg/kg/jour améliore certains paramètres biologiques hépatiques (niveau I/BI), sans bénéfice prouvé en termes de survie sans transplantation (niveau III/C2).

Cholestase chronique de la mucoviscidose :

La conférence de consensus HAS 2002³² précise que les données actuelles recommandent la prescription précoce de l'AUDC en cas d'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose afin d'améliorer certains paramètres biochimiques (diminution des taux de bilirubine, de phosphatases alcalines, et des transaminases) .

Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III :

L'AUDC est le traitement de première intention chez les patients avec cholestase intrahépatique familiale progressive de type III. Il permet de réduire certains paramètres

29 European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51:237-267

30 Lindor et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines 2009.

31 Prise en charge de la lithiase biliaire. SNFGE 2010.

32 HAS : conférence de consensus du 18 novembre 2002. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose-observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme.

biochimiques (diminution des taux de bilirubine, des phosphatases alcalines et des transaminases). Selon les recommandations de l'EASL²⁹, les données disponibles montrent que l'AUDC à la posologie de 20 à 30 mg/kg/jour améliore certains paramètres biologiques hépatiques, favorise la sécrétion biliaire et l'histologie ; cependant, le bénéfice d'un traitement à long terme n'est à ce jour pas démontré.

Cholestase gravidique symptomatique :

Selon les recommandations de l'EASL, l'AUDC peut être administré au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse chez les femmes ayant une cholestase gravidique symptomatique (niveau I/BI). Il permet de diminuer le prurit et certains paramètres biologiques hépatiques.

Lithiases biliaires cholestéroliques:

La lithiase biliaire est une maladie métabolique qui conduit à la formation de calculs biliaires qui sont pour environ 80 % d'entre eux composés de cholestérol, et pour 20 % pigmentaires. Dans 80 à 90 % des cas, la lithiase biliaire est asymptomatique ; dans ce cas, l'abstention thérapeutique est recommandée.

Lorsque la lithiase biliaire est symptomatique, elle est très souvent associée à des douleurs biliaires intenses (colique hépatique) ; le traitement comporte alors la prescription d'antalgiques et d'antispasmodiques.

Le traitement des formes symptomatiques doit permettre d'évacuer les calculs et d'assurer la liberté de l'écoulement biliaire ; un traitement chirurgical, par laparotomie ou coelioscopie, est recommandé.

La place de l'AUDC dans la prise en charge des lithiases biliaires se limite aux lithiases non calcifiées avec paroi vésiculaire fine chez les patients chez lesquels un acte chirurgical est contre-indiqué.

Lithiase du syndrome LPAC³³ :

La mise en place précoce d'un traitement curatif ou prophylactique par l'acide ursodéoxycholique doit être mis en œuvre afin d'éviter l'occurrence ou la récurrence de la maladie et de ses complications. La cholécystectomie est indiquée en cas de lithiase symptomatique. Le drainage biliaire ou l'hépatéctomie partielle peuvent être indiquées en cas de dilatation symptomatique des canalicules biliaires dues à des occlusions par des calculs. Les patients dont la maladie hépatique est en phase terminale peuvent être candidats pour une greffe de foie.

4.4. Population cible

Cirrhose biliaire primitive (CBP) :

Selon une étude réalisée par l'association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires³⁴ entre le 1er juin 2006 et le 31 mai 2007, la prévalence de la CBP est de 20,7/100 000, soit environ 13 500 cas estimés en France.

Cholangite sclérosante primitive (CSP) :

La prévalence de la CSP peut être estimée à environ 10/100 000^{35, 36}, soit 6 500 patients.

Cholestase chronique de la mucoviscidose :

Selon les données Orphanet, la prévalence en Europe n'est pas exactement connue, mais peut être estimée à environ 1/10 000 individus, soit 6 600 patients.

Selon le rapport de l'assurance maladie de décembre 2009, environ 26% des patients avec mucoviscidose recevaient de l'acide ursodesoxycholique, soit environ 1700 patients.

Cholestase intrahépatique familiale progressive de type III³⁷ :

Les cholestases familiales progressives intrahépatiques sont des maladies rares dont la prévalence reste inconnue et pour lesquelles l'incidence estimée serait de 1/50 000 à

33 R. Poupon 2007 www.orphanet.org

34 Poupon R. La cirrhose biliaire primitive (CBP / PBC), 2009.

35 Karlsen T et al. Primary sclerosing cholangitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24 : 655-66

36 Chapman et al. Review Primary Sclerosing Cholangitis. Orphanet 2006:1-41.

37 Davit-Spraul A et al. Progressive familial intrahepatic Cholestasis. Orphanet Journal of rare Diseases 2009.

1/100 000 naissances. Au sein de ces affections la cholestase de type III représente 1/3 d'entre elles ; l'incidence annuelle de ces cholestases de type III se situe donc entre 3 et 6.

Cholestase gravidique symptomatique :

Selon les données d'Orphanet, la prévalence de la cholestase gravidique symptomatique en France est de 0,5 à 0,8%, soit rapportée au nombre de naissances annuelles en France (environ 800 000 en 2010 selon l'INSEE), représente environ 5 800 patientes.

Lithiase biliaires cholestéroliques et du syndrome LPAC³⁸

La prévalence de la lithiase biliaire est de l'ordre de 10%. Elle est asymptomatique dans 80% des cas et l'abstention thérapeutique est recommandée. Selon Massault³⁹, moins de 5% des malades ayant une lithiase vésiculaire symptomatique sont susceptibles de relever du traitement médical par AUDC en raison d'une contre-indication chirurgicale ; ainsi, environ 6 600 patients sont susceptibles de recevoir un traitement par AUDC. Les patients présentant un syndrome LPAC correspondent à un sous-groupe de patients avec lithiase biliaire.

Au total, la population cible de CHOLURSO dans ses sept indications peut être estimée à 34 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

38 Payen J-L et al. Lithiase biliaire. La Presse Médicale 2011 ;40 (6) :567-80.

39 Massault PP. La cholécystectomie. Médecine Thérapeutique 2001;7(3) :187-91.