



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Inscription : LOARGYS 5 mg/ml (pegzilarginase) (CT-20692) – Examen post-AMM - Première demande : LOARGYS, mg/ml, solution injectable/pour perfusion (CT AP-332) IMMEDICA PHARMA AB

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à LOARGYS.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Bérat en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de LOARGYS, la fois pour l'accès précoce et pour le droit commun. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole. Je vous présente mes excuses d'absence parce que je devrais partir dans quelques minutes pour une autre réunion. C'est Michel Clanet, le premier vice-président qui prendra le relais.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription de droit commun et de la demande d'accès précoce post-AMM de LOARGYS à base de pegzilarginase, 5 mg/ml en solution injectable ou pour perfusion. Il s'agit de la forme recombinante de l'enzyme humaine arginase 1 qui s'administre en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée. Le RCP précise que les huit premières semaines de traitement se font en milieu hospitalier. Le laboratoire demande une inscription en ville et à l'hôpital. L'indication d'AMM est le traitement du déficit en arginase 1, également connu sous le nom d'hyperargininémie chez les adultes, adolescents et enfants à partir de l'âge de 2 ans. C'est une AMM sous circonstance exceptionnelle octroyée en décembre 2021. C'est un médicament orphelin qui a fait l'objet d'accès compassionnel préalable en juillet 2022. Dans le dossier, le laboratoire indique que 13 patients ont été traités dans ce cadre et il a fourni quelques données d'efficacité et de tolérance pour ces patients.

Les revendications du laboratoire sont une indication identique pour le droit commun et l'AP post-AMM avec, pour le droit commun, un ASMR important, une ASMR III, pas d'ISP et un traitement de première intention associé à la prise en charge individualisée de la maladie. Je laisserai le Docteur Bérat vous parler de la maladie et de la prise en charge.

Je précise que dans le dossier, il y a une étude de phase III, une étude PIS comparative versus placebo, randomisée en double aveugle et en groupe parallèle incluant 32 patients, d'une durée de 24 semaines. Dans cette étude, les patients étaient pris en charge par le traitement standard de la maladie. Il y a également une phase d'extension prévue jusqu'à 150 semaines. Le critère de jugement principal, c'était la variation de l'arginine plasmatique évaluée à 24 semaines et qui a montré une supériorité du groupe LOARGYS par rapport au placebo. Il y avait des critères de jugement secondaire hiérarchisés et le premier critère était un test de marche de deux minutes. Dans le groupe LOARGYS, il a montré une augmentation d'un peu plus de 7 mètres par rapport au début de l'étude. Dans le groupe placebo, une augmentation de 2,7 mètres. La différence n'était pas significative, ce qui a arrêté l'analyse des critères de jugement suivants. Il y avait trois questionnaires de qualité de vie dans l'étude dont les résultats sont exploratoires.

En termes de tolérance, ont été rapportés des vomissements de façon à peu près égale avec le groupe placebo. Par rapport au groupe placebo, les nausées, les douleurs abdominales, l'augmentation du taux d'ammoniac et l'hyperammoniémie étaient moins élevés dans le groupe LOARGYS. Dans le groupe LOARGYS, ont été identifiées davantage de fièvres et d'infections par rapport au groupe placebo.

Le plan de développement contient une étude de phase IV de type post-AMM qui a pour objectif d'évaluer surtout la tolérance de LOARGYS. Il y a également une étude de phase II ouverte qui a pour objet d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de LOARGYS chez des enfants âgés de moins de 2 ans.

Pour ce dossier, on a fait appel au Docteur Claire-Marine Bérat et on a reçu, hier en extremis, une contribution de l'association Les Enfants du Jardin.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. L'association de patients, Jean-Pierre

M. le P^r THIERRY.- Les Enfants du Jardin est une association non agréée, mais ils sont membres de l'Alliance Maladies Rares. Ils rapportent un impact important de la maladie avec une symptomatologie multiple en fonction de la rapidité du dépistage de la maladie et des séquelles en fonction du taux d'ammoniac élevé reçu dans le cerveau.

Sont cités : des retards de développement psychomoteurs, de la fatigue intellectuelle et physique, concentration, motricité, déplacements limités jusqu'à la possibilité du fauteuil, des retards de langage dans la scolarité et des problèmes relationnels et comportementaux.

Plusieurs frères et sœurs peuvent être atteints au sein de la famille. Il y a aussi les aidants qui sont mobilisés assez vite. Sur les traitements, ils citent le benzoate de sodium, créatine, RAVICTI, des compléments alimentaires et des DADFMS, des denrées alimentaires spécifiquement fabriqués. Il y a des prises en charge dans les centres spécialisés, kinésithérapie et suivie chez le psychologue.

Les parents qui ont reçu le médicament ont vu une amélioration très franche sur la concentration, la fatigue physique, une baisse du taux d'arginine, une augmentation du nombre de protéines par jour. Le régime hypoprotidique est marqué comme une grosse contrainte au même titre que d'aller à l'hôpital référent une fois par semaine. Certains patients font jusqu'à 400 kilomètres dans la journée.

Dans la synthèse, ils rapportent le nombre des familles, dont le nombre n'est pas précisé, qui ont arrêté le nouveau traitement quelques semaines et qui ont vu les patients avoir une dégradation visible, une régression de l'apprentissage des mois passés. Pour un patient, il y a eu une décompensation avec une hospitalisation.

Pour eux, l'étude précoce a permis de démontrer les effets bénéfiques de ce traitement sur plusieurs années, malgré les allers-retours à l'hôpital dans les premiers mois. Idéalement, il faudrait que ce soit réalisable dans l'hôpital le plus proche, avec l'appui d'une infirmière libérale dès les premières injections.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Madame Bérat, nous vous donnons la parole.

Commission de Transparence

Examen Inscription : LOARGYS 5 mg/ml (pegzilarginase) (CT-20692) –
Examen post-AMM - Première demande : LOARGYS, mg/ml, solution
injectable/pour perfusion (CT_AP-332) IMMEDICA PHARMA AB

M^{me} BÉRAT.- Merci beaucoup. Je vais essayer d'être rapide et synthétique. J'ai fait une petite partie sur la pathologie. Le but n'est pas de vous gaver de physiopathologie, c'est juste pour poser le contexte de compréhension nécessaire. Le déficit en arginase s'inclut dans les déficits du cycle de l'urée. Globalement, les protéines absorbées sont dégradées en différents acides aminés. Une partie est utilisée et ce qui doit être dégradé libère de l'ammoniac qui est toxique pour l'organisme, le cerveau et le foie en particulier. Il bénéficie d'un système d'épuration intra-hépatique qui est le cycle de l'urée. Comme tout cycle, si un des acteurs du cycle est bloqué, c'est la totalité du cycle qui dysfonctionne.

Dans le déficit en arginase, c'est l'arginase qui dysfonctionne. Comme c'est bloqué à ce niveau-là, l'arginine monte à des taux supra-physiologiques. Il y a deux problématiques différentes dans ce déficit, particulièrement par rapport aux autres déficits du cycle de l'urée. L'arginine en elle-même a une forme de toxicité, à la fois neurologique et neuromusculaire, qui en fait un pronostic sur le long terme un peu différent par rapport aux autres cycles de l'urée. Il y a une atteinte cognitive plus ou moins sévère et une atteinte motrice aussi, au premier plan, une diplégie spastique et une atteinte motrice variable d'un enfant à l'autre. À cela, vient s'ajouter la problématique commune à tous les déficits du cycle de l'urée, c'est-à-dire que toutes les situations, soit de charge en protéines, soit de catabolisme, des situations banales dans la vie d'un enfant, comme le fait d'avoir une virose, de la fièvre, une gastro, vont créer une situation de décompensation dans laquelle le taux d'ammoniac va monter. Ce taux d'ammoniac participe, de façon plus ou moins importante selon les enfants et leur histoire médicale, aux séquelles neurologiques, donc aux fonctionnements cognitifs et moteurs des patients.

Notre stratégie thérapeutique actuelle est la plus optimale possible, mais elle est quand même sous-optimale dans le cas du déficit en arginase. Comme l'association Les Enfants du Jardin l'a bien présenté, c'est une stratégie suspensive qui combine à la fois un traitement diététique, donc un régime hypoprotidique très strict. À titre d'exemple, j'ai mis la liste des aliments interdits, ceux autorisés en quantité limitée, on parle de quantité très limitée, et des aliments non contrôlés. On se rend vite compte de la difficulté au quotidien et de l'impact sur la qualité de vie que peut représenter ce régime. C'est un régime à fort risque de carence et d'impact sur la croissance des enfants, auquel on ajoute des supplémentations en acides aminés qui sont des traitements difficiles à prendre parce que très mauvais pour être tout à fait honnête. À cette diminution de l'apport protéique, on ajoute des traitements épurateurs de l'ammoniac qui seront à prendre plusieurs fois par jour, là encore, qui ne sont pas très agréables en termes de prise.

Vient s'ajouter à tout cela, ce qui a bien été décrit auparavant, toute situation à risque de catabolisme, des situations récurrentes dans la vie comme la fièvre, n'importe quelle infection qui conduisent à une prise en charge d'urgence, soit un traitement en urgence à la maison qui peut être suffisant par une adaptation du régime, soit des consultations itératives aux urgences pour des perfusions d'urgence. À l'occasion de tous ces facteurs de décompensation, le pronostic vital de l'enfant est en jeu.

Il n'y a pas de traitement auquel comparer la pegzilarginase. Elle vient plutôt en complément parce qu'on ne peut pas arrêter la prise en charge pour la comparer au traitement proposé. C'est vrai qu'actuellement, ce qu'on voit dans le déficit en arginase, c'est qu'on est un peu

sous-optimal. On a du mal à atteindre nos objectifs. On a plusieurs critères d'adaptation de notre traitement, à la fois un critère de contrôle métabolique, le contrôle des taux d'ammoniac, mais surtout le taux d'arginine puisqu'on sait que l'arginine est toxique. On a du mal à atteindre nos objectifs avec le régime. Quand on l'atteint, c'est au prix de carences importantes, donc on surveille beaucoup la croissance des enfants et les différentes carences que peut engendrer notre traitement. Ce qu'on a actuellement, on voit bien que ce qu'on a actuellement est à la fois très compliqué pour la qualité de vie des patients et souvent incomplètement efficace.

Au regard de l'étude PIS présentée par le laboratoire, si on regarde la population, elle est assez hétérogène, mais je pense qu'on n'aurait pas pu faire autrement avec ce type de pathologie rare. Je trouvais que c'était une population représentative des enfants et des adultes qu'on rencontre. Toutes les classes d'âge sont représentées et des degrés de sévérité assez variables. Quand je dis sévérité, c'est un degré d'atteinte neurocognitif ou moteur parce qu'on n'a pas de critères prédictifs biologiques factuels qui nous permettraient de définir quelque chose en termes de gravité et de pronostic par rapport à la génétique ou à une étude fonctionnelle enzymatique.

Du coup, ils ont fait ce qui me semble adapté dans ce cas-là, l'est-à-dire qu'ils ont proposé le traitement par LOARGYS en plus du traitement de référence avec, sur les 24 semaines de l'essai contre placebo, un traitement de base qui ne devait pas être modifié. Pour une première partie d'études, cela me semble relativement adapté dans ce type de pathologie. Effectivement, il n'y a pas de critère de jugement clinique fiable vu la grande hétérogénéité des patients. Ils se sont basés sur un critère biologique, qui est le taux d'arginine, avec une très bonne efficacité puisque la quasi-totalité des patients ont normalisé leur taux d'arginine, ce qu'on n'arrive pas à faire actuellement avec le régime.

En termes de critères secondaires, ils ont utilisé un critère plutôt moteur, ce qui avait du sens, parce que c'est ce qui potentiellement peut montrer une amélioration le plus rapidement. Il y a une amélioration, mais elle n'est pas significative. Pour autant, cela reste difficile. C'est très composite, le critère moteur, surtout le test de marche de deux minutes. C'est un test adapté, mais la part de l'atteinte neurologique et l'atteinte liée à l'intoxication par l'arginine dans l'atteinte motrice globale des patients, on n'est pas capable de la déterminer.

En termes de tolérance, c'est un traitement extrêmement bien toléré. Comme vous l'avez très bien montré, il y a très peu d'effets secondaires et il n'y a pas d'effets secondaires sévères.

Au regard de l'étude globale, si j'avais dû émettre une limite, c'est qu'ils se sont intéressés beaucoup aux critères moteur et cognitif. Ce sont des critères cliniques importants, mais qui ne vont peut-être pas montrer une efficacité probante ou significative de manière très rapide. Ce qui serait plus intéressant, c'est de traiter les patients précocement pour éviter que cette atteinte ait lieu, mais le degré de récupération, on n'est pas capable de le donner.

Si je devais compléter sur les limites, comme la première phase de l'étude est contre-placebo avec le traitement métabolique stable, les données sont limitées en termes de modification thérapeutique. Ce que l'on voit comme apport potentiel, ce serait un allègement du traitement de fonds et les premières données qui nous sont transmises sont plutôt

encourageantes. C'est l'expérience qu'on a ici, donc je vais plutôt dans ce sens. On a l'impression qu'on pourrait améliorer grandement, la mortalité peut-être pas, en tout cas la morbidité de cette pathologie, avec la pegzilarginase, à la fois par un traitement précoce qui pourrait améliorer le devenir neurologique de ces patients, par l'allègement de leur traitement et l'amélioration de leur qualité de vie.

Ce serait une stratégie de traitement complémentaire qui viendrait alléger la stratégie existante, ce qui me semble extrêmement intéressant pour la qualité de vie des patients, avec un traitement qui serait à mon avis bénéfique à l'ensemble des patients qu'on suit, d'autant plus bénéfique que le traitement aura débuté précocement.

J'espère que je n'ai pas été trop longue. Je vous remercie beaucoup.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On vous remercie. Y a-t-il des questions ? Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour Madame. Parmi le chaland de patients traités 32, est-ce qu'on sait si l'efficacité était corrélée à la longueur de la maladie, au nombre d'années passées en déficit ? En d'autres termes, est-ce qu'on a déjà des arguments sur ces 32 patients, que la mise en route de ce traitement sera d'autant plus efficace que c'est plus précoce ? D'autre part, à côté de la baisse de l'arginine, les dommages induits, à quel moment deviennent-ils irréversibles ?

M^{me} BÉRAT.- Je vais essayer de répondre correctement aux deux questions. La première est de savoir avec les données actuelles, est-ce qu'on a déjà une espèce de corrélation entre l'âge des patients, la durée d'atteinte et une éventuelle efficacité. Si on prend le critère de jugement principal, ça fonctionne pour tous les patients assez rapidement. Pour ce qui est de l'atteinte motrice, de ce que j'ai lu, je n'ai pas eu le sentiment qu'on pouvait avoir ce degré de finesse dans l'analyse. Au sein de chaque classe d'âge, ils sont variablement sévères, la durée d'intoxication, on ne peut pas corréler une durée et une gravité. En termes de gravité et d'efficacité, c'est suffisamment composite pour que je ne puisse pas répondre de manière assez précise à votre question.

Je ne sais pas si ma réponse est suffisamment claire pour vous. Ce n'est pas parce que le patient est plus vieux qu'il est plus sévère, parce que l'intoxication a été plus longue. On n'a pas ce type de corrélation possible. Inversement, si on devait regarder le degré d'atteinte neurologique, il est composite au regard de la cause et du type d'atteinte. Je n'ai pas pu tirer ce type de corrélation pour ce traitement.

Je voulais répondre à l'autre question.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Allez-y.

M^{me} BÉRAT.- Pour le coup, il faut me redire ce que vous m'aviez demandé.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le mécanisme physiopathologique, au début, il y a l'arginine qui monte. Après, il doit y avoir des dommages induits. Ma question est à quel stade le dommage devient irréversible, ce qui fait qu'à ce moment-là, l'action sur l'arginine n'a plus d'intérêt.

M. le P^r ESNAULT.- On n'est pas capable de répondre à votre question. On a des enfants qui vont se présenter tôt dans la vie avec des symptômes cliniques déjà patents et des enfants qui vont se présenter plus tardivement, qui vont aller bien. On n'a pas de corrélation stricte entre le taux d'arginine et le degré d'atteinte. Si on pouvait faire ce type de parallèle, on serait très content. J'ai vu des enfants petits déjà assez sévères sur le plan neurologique. Si je dois prendre le dernier diagnostic dans le service, c'est une enfant de 5 ans qui va très bien.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Ma question concerne ces enfants traités. Les apports protidiques, on les augmente progressivement jusqu'à quel niveau ? Est-ce qu'on peut obtenir des régimes pratiquement normaux en termes d'apport protidique ou on va toujours être limité ?

M. le P^r ESNAULT.- On est toujours très limité. La tolérance augmente un petit peu avec le temps. Plus les enfants grandissent, plus on augmente. Mais il faut bien imaginer qu'un régime standard pour un enfant autour de 6 ou 7 ans, on peut être facilement entre 15 et 20 gr de protéines, ce qui ne représente pas beaucoup. On est sur des régimes très restrictifs et on n'arrive jamais à quelque chose de normal ou subnormal.

M. le D^r NIAUDET.- 0,2 ou 0,3 gr/kilo ?

M. le P^r ESNAULT.- Non, on arrive à un petit peu plus parce qu'on ne comblerait même pas les apports corrects. Je ne me rappelle plus de leur quantité de protéines à tous, mais les adolescents que l'on avait dans le service jusqu'à ce qu'ils soient traités, avaient une vingtaine de grammes de protéines par jour.

M. le D^r NIAUDET.- Sur quels critères on augmente ? C'est en fonction du taux d'arginine ?

M. le P^r ESNAULT.- Là encore, c'est composite, c'est personnalisé. Pour l'initiation, on a une vague idée, on veut couvrir les besoins un peu de base. On adapte sur le taux d'arginine qu'on aimerait inférieur à 200, ce qu'on n'obtient quasiment jamais. Sur les éventuelles carences, la croissance et les ammoniémies, c'est le composé de tout cela qui nous permet de décider si on peut se permettre d'augmenter ou pas.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je voudrais revenir sur deux points. En tant que neurologue, sur le premier point, je suis d'accord avec vous sur le fait que le critère moteur est un critère d'évaluation de l'amélioration de la motricité et n'est pas très évident. Dans les maladies génétiques en tout cas, quand on a une paraplégie plastique, la paraplégie plastique, cela veut dire qu'on est arrivé à un niveau de compensation du système nerveux qui n'est plus suffisant. En général, dans ce genre de situation, voir régresser une paraplégie plastique dans ce contexte, c'est compliqué. Il me semble que 40 % de ces enfants qui, dans l'étude, n'ont pas de troubles moteurs, si je me souviens bien. L'idée serait certainement plutôt de les suivre en les traitant et de voir si on prévient éventuellement l'apparition de difficultés motrices ou de difficultés connectives. Je ne sais pas si c'est l'orientation qui pourrait être prise.

Le deuxième point que nous avons discuté également, c'est : Est-ce que, éventuellement, le nombre de crises de décompensation pourrait être un critère clinique ?

M^{me} BÉRAT.- Effectivement, je suis assez d'accord avec vous. Si on prend les indications, ceux qui n'ont pas d'atteinte seraient les premiers à traiter si on devait dire quelque chose, parce qu'on aimerait bien prévenir une atteinte éventuelle. Après, si on estime qu'il y a une amélioration majeure de la qualité de vie par l'allègement du traitement, à ce titre, je trouve que tous les enfants méritent d'avoir accès à ce traitement. Je n'ai pas de preuve chiffrée dans les documents qu'on m'a transmis pour limiter le risque de décompensation. Je ne sais pas non plus quel est le degré d'efficacité de la pegzilarginase en intra-hépatique, mais au vu de son efficacité périphérique, on s'attend à penser qu'on pourrait aussi diminuer le nombre de décompensations. La seule difficulté avec ce type de critère, c'est que c'est très difficile à quantifier. Pour chiffrer une amélioration de ce nombre de décompensations, cela voudrait dire que ce serait individualisé à chaque enfant parce que tous les enfants ne décompensent ni à la même fréquence, ni pour les mêmes raisons. Cela dépend aussi des périodes de la vie. Je ne sais pas de quelle manière on pourrait avoir un critère objectif sur un temps assez restreint pour le mettre en évidence correctement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est la difficulté d'appréciation dans ce type de méthodologie, à la fois rare, difficile et hétérogène.

Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je n'en vois pas, donc on va vous remercier. Nous allons discuter et puis délibérer sur l'appréciation que nous allons apporter. Merci beaucoup.

M^{me} BÉRAT.- Merci, au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des commentaires complémentaires ou pas ? Je ne vois ni de mains qui se lèvent, ni de mains qui s'allument sur les écrans. On va d'abord voter le droit commun. Il nous semblait, après avoir discuté au sein du Bureau, que le SMR était important, qu'il n'y avait pas d'ISP et que nous proposons une ASMR IV. Donc, ISP, SMR et SMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté à l'unanimité : pas d'ISP, SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous passons à l'accès précoce. Le Bureau était favorable à l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 17 votants et vous êtes 17 pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On avait proposé également la mise en place d'un registre. En tout cas, vous allez le souligner dans l'avis.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, on va le souligner.