

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

ENDOTELON 50 mg, comprimé
Boîte de 20 (code CIP : 321 187 8)

ENTOTELON 150 mg, comprimé
Boîte de 20 (code CIP : 331 288 1)

Laboratoires SANOFI SYNTHELABO OTC

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1. Principe actif

oligomères procyanidoliques

1.2. Indications remboursables

ENDOTELON 50 mg, comprimé

- Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Traitement adjuvant du lymphoedème post-thérapeutique dans le cancer du sein (en particulier des signes subjectifs tels que la tension cutanée) et en complément des méthodes physiques.
- Proposé dans le traitement des troubles impliquant la circulation rétinienne et (ou) choroïdienne (en association au traitement étiologique spécifique éventuel)

ENDOTELON 150 mg, comprimé

- Traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
- Traitement du lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein :
 - o en complément des méthodes physiques et surtout de la contention élastique adaptée ;
 - o utilisé seul, chez les patientes ne pouvant bénéficier du traitement physique qui est le traitement princeps du lymphoedème.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

- **Troubles visuels (ENDOTELON 50 mg)**

Les oligomères procyanidoliques (ENDOTELON 50 mg) sont des vasculoprotecteurs, veinotoniques.

Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire dans les indications ophtalmiques d'ENDOTELON 50 mg.

La consultation des bases de données Micromedex, Pascal, Cochrane et Medline n'a pas permis d'obtenir de données pertinentes concernant l'efficacité de cette spécialité et précisant la quantité d'effet.

L'indication en ophtalmologie de cette spécialité ne s'appuie pas sur des résultats d'essais contrôlés, mais sur des pratiques cliniques.

L'efficacité de ENDOTELON 50 mg, dans cette indication, n'est donc pas établie.

- **Insuffisance veineuse chronique**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Dans cette indication, le laboratoire a présenté les résumés tabulés de 5 études cliniques.

Référence de l'étude	Méthodologie	Produit(s) évalués, dose, schéma et voie d'administration	Critères d'évaluation	Principaux résultats
J.P. HENRIET, 1988 (non publiée) (1)	Etude versus placebo, en double aveugle 3 groupes parallèles	163 patients ENDOTELON 150 mg, 2 cp/j 30j/30 (n=52) ENDOTELON 150 mg 2 cp/j 20j/30 (n=56)+ placebo 2cp/j, 10j/30 placebo 2cp/j, 30j/30 (n=55) Durée du traitement : 2 mois	- score des signes fonctionnels de l'IVC (lourdeur, paresthésies, crampes nocturnes, sensation de chaleur ou de brûlure, sensation de gonflement, érythrocyanose) - gêne fonctionnelle globale appréciée par le patient par une échelle analogique visuelle	- régression de la lourdeur des jambes à J 56 ($p > 0,001$ dans le groupe ENDOTELON 150 mg 30j/30 versus placebo et $p = 0,003$ dans le groupe ENDOTELON 150 mg 20j/30 versus placebo). - réduction du score des troubles veineux fonctionnels significativement supérieure dans les 2 groupes ENDOTELON à J30 et J60 respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,001$. Les scores initiaux et finaux et l'évolution de la cotation moyenne de chaque item ne sont pas fournis.

PRIOLLET, 1995 (non publiée) (2)	étude ENDOTELON versus DAFLON, en double placebo, en double aveugle,	270 patientes DAFLON 500, 2 prises/j, (n=133) et ENDOTELON 150 mg, en 2 prises/j) (n=137) 30 jours par mois pendant 2 mois.	évolution des symptômes de l'insuffisance veineuse : lourdeur de jambe ; paresthésies ; crampes nocturnes ; sensation de chaleur des membres inférieurs ; érythrocyanose ou livedo ; sensation de gonflement. Ces items étaient cotés de 0 à 3 et notés à J0, J30 et J60	Les résultats de la comparaison inter-groupes ne sont pas connus.
THEBAULT 1985 (non publiée) (3)	étude versus placebo, en double aveugle, en 2 groupes parallèles	Population per protocole 71 ENDOTELON 50 mg (300 mg/j) (n=32) placebo(n=39) Durée de l'étude : 28 jours	<u>critère principal</u> = pourcentage de succès (baisse du score des symptômes de l'insuffisance veineuse >50 %) <u>critères secondaires</u> : - l'évaluation à J0 et J28 des symptômes (lourdeur, paresthésies, crampes nocturnes, sensation de gonflement (œdème subjectif)) - variation du score J0-J28 -pléthysmographie à J0 et J28 : indice de remplissage variation maximale de volume indice de vidange compliance	Différence significative en faveur du groupe ENDOTELON sur : l'évolution du score total, p=0,0014. le pourcentage de succès (p<0,01). Sur les paramètres pléthysmographiques, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. Les scores initiaux et finaux et l'évolution de la cotation moyenne de chaque item ne sont pas fournis.
étude EIVE 150 (non publiée) (4)	Etude versus placebo, double aveugle, groupes parallèles	N = 358 patients ENDOTELON 50 mg (150 mg/j) (n=182) et placebo (n=176) Durée de l'étude : 84 jours	<u>critère principal</u> = score des troubles fonctionnels veineux Critères cliniques cotés à chaque visite : lourdeur (0 à 3) paresthésies (0,1) crampes nocturnes (0,1) Jambes sans repos (0,1) œdème subjectif (0,1, 2) œdème objectif : volume des jambes plus petit périmètre de cheville sus-malléolaire	Pas de différence significative sur l'évolution du score des troubles fonctionnels veineux entre J0 et J84. Pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'œdème objectif. Remarque : La posologie recommandée dans l'IVL par l'AMM est de 300 mg/j
étude EIVE 300 (non publiée) (5)	Etude versus placebo, double aveugle, groupes parallèles	N = 364 patients 177 sous ENDOTELON 50 mg (300 mg/j) et 187 sous placebo Durée de l'étude : 84 jours	<u>critère principal</u> = score des troubles fonctionnels veineux Critères cliniques cotés à chaque visite : lourdeur (0 à 3) paresthésies (0,1)	Pas de différence significative sur l'évolution du score des troubles fonctionnels veineux entre J0 et J84. Pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'œdème objectif.

			crampes nocturnes (0,1) Jambes sans repos (0,1) œdème subjectif (0,1, 2) œdème objectif : volume des jambes plus petit périmètre de cheville sus-malléolaire	
--	--	--	---	--

Conclusion sur ces 5 études :

Cinq études versus placebo ont été fournies par le laboratoire. Deux d'entre elles ne montrent pas de différence significative entre ENDOTELON et un placebo sur un score composite de troubles fonctionnels veineux. Pour une étude, on ne dispose pas des résultats de la comparaison inter-groupes.

Les 2 autres, dont les items ont été pondérés de façon variable, ont conclu à une différence significative entre ENDOTELON et placebo en termes d'amélioration fonctionnelle. Cependant, l'absence de validation des scores utilisés et de leur pondération et l'absence de précision sur les résultats quantifiés ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet de ENDOTELON dans l'insuffisance veinolymphatique.

▪ **Lymphoedème**

La Commission n'a pris en compte que les études comparatives versus placebo ou comparateur actif disposant d'une AMM et de méthodologie acceptable, portant sur des critères ayant une pertinence clinique.

Le laboratoire a présenté dans cette indication, une seule étude clinique (A. PECKING, 1989)¹.

Il s'agit d'une étude comparative ENDOTELON 50 mg versus placebo, randomisée, en double aveugle ayant évalué l'évolution clinique et paraclinique du lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein.

Cette étude a porté sur 63 patientes âgées de 18 à 65 ans, (33 ENDOTELON 50 mg et 30 placebo) présentant un lymphoedème unilatéral du membre supérieur avec un excédent d'au moins 2 cm par rapport à la mesure de la circonférence du membre opposé et une ancienneté d'au moins 18 mois.

Les patients ont reçu soit 300 mg/j d'ENDOTELON 50 mg en 2 prises, soit un placebo, pendant 6 mois.

Les critères d'évaluation ont été :

- l'évolution d'un score global clinique basé sur l'appréciation de 5 items (différence du périmètre, tension, mobilité, douleur, paresthésies) ;
- l'évolution du volume du bras

1 A. PECKING, oligomères procyanidoliques : une alternative médicale dans le traitement du lymphoedème. Artères et veines 1989 ; 8 (4).

- lymphoscintigraphie (clairance lymphatique, vitesse de circulation lymphatique, demi-vie).

Résultats sur les critères cliniques :

Une amélioration significative du score global clinique a été mise en évidence sur chacun des 5 items dans le groupe ENDOTELON 50 mg (à 1 mois, $p = 0,005$; à 3 mois, $p = 10^{-4}$; à 6 mois $p < 10^{-4}$).

Le volume du bras a été significativement réduit dans le groupe ENDOTELON 50 mg à 6 mois par rapport au groupe placebo, $p = 0,002$.

Cependant, les résultats en valeur absolue sur l'évolution du score global et le volume du bras ne sont pas connus. Ceci associé au faible nombre de patients et à l'absence de critère principal ne permet pas d'apprécier la différence d'effet entre ENDOTELON et placebo et donc d'évaluer une éventuelle quantité d'effet d'ENDOTELON dans le traitement du lymphoedème.

2.2. Effets indésirables

- Manifestations allergiques.
Rarement ont été rapportés des effets cutanés tels que : urticaire, éruption cutanée accompagnée ou non de prurit, photosensibilité, eczéma. Ces effets disparaissent après la fin du traitement.
- Très rares cas d'oedèmes de Quincke.
- Effets gastro-intestinaux rares : gastralgies, nausées, diarrhées.
- Exceptionnellement céphalées.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Insuffisance veineuse chronique

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) des membres inférieurs¹ regroupe les manifestations cliniques (signes fonctionnels et complications cutanées) liées à la stase veineuse induite par toute perturbation du retour veineux des membres inférieurs.

Ses causes les plus connues sont les varices des membres inférieurs et les séquelles de thrombose veineuse des membres inférieurs.

Les manifestations fonctionnelles concernant les jambes ne sont pas systématiquement liées à la présence de varices ou d'une IVC. Il existe des formes asymptomatiques de varices et de TVP sans séquelles².

Les manifestations de l'IVC sont multiples et non spécifiques : lourdeurs, douleurs, fourmillements, impatience, crampes nocturnes, oedèmes, varicosités, complications veineuses et cutanées.

¹ ANDEM 1996

² Observatoire National des Prescriptions des médicaments, Mars 1999

Il s'agit d'une maladie chronique qui affecte plus particulièrement les femmes et qui peut altérer la qualité de vie.

3.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les spécialités à base d'oligomères procyanidoliques ont été supérieures au placebo sur certains symptômes en rapport avec une insuffisance veineuse chronique fonctionnelle (3 études)

Les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces symptômes (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus). En particulier, l'effet sur la douleur n'a pas été apprécié à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Aucune étude n'a comparé cette spécialité à un antalgique. L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, le profil de tolérance de cette spécialité apparaît bon chez la majorité des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique est mal établi.

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique est fonction des lésions à l'origine de la stase veineuse et de la sévérité que celle-ci engendre. Les moyens thérapeutiques font appel aux consignes d'hygiène de vie destinées à favoriser le retour veineux, à la contention élastique, à la sclérothérapie ainsi qu'aux techniques d'éveinage.

Il existe un consensus pour admettre que la contention est le traitement de base de toute IVC. Elle est également fondamentale en prévention du syndrome post-thrombotique et est fortement recommandée dans les semaines suivant un geste de chirurgie veineuse (Andem 1996).

Certains veinotropes ont démontré une efficacité^{3,4,5} pour diminuer certains symptômes de l'IVC en comparaison à un placebo : lourdeur de jambes, douleur et œdème.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans le cadre de la prévention ou du traitement des troubles trophiques d'origine veineuse. Ils ne sont pas non plus indiqués dans le traitement ou la prévention des varicosités et des varices dont la prise en charge relève d'une contention adaptée, d'une sclérothérapie, ou d'une chirurgie.

3 Référence de la Méta-analyse

4 P.Glovicki, J.S.T. Yao. Guidelines of The American Venous Forum Handbook of venous disorders 2001; 31:309-321

5 Task Force. The Management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999; vol 14, suppl.1

Cependant, « ... aucun essai n'a établi que la prescription de ces médicaments diffèrait la survenue de complications en particulier les troubles trophiques locaux et aucune des études présentées n'a étudié de façon méthodologiquement recevable l'influence des veinotoniques sur la qualité de vie ou l'absentéisme. Il est à noter que les motifs d'utilisation de ces médicaments reposent avant tout sur des plaintes à type de sensation de jambes lourdes ou de gonflements. Or, chez une proportion non négligeable de femmes, ces plaintes ne sont pas liées à une insuffisance veineuse chronique [Biland, Acta Chir Scand 1988 ; Krijnen, Dermatology 1997]. » (Cf Argumentaire de la Commission de la Transparence, 24 novembre 1999) ».

En conclusion, les veinotropes améliorent certains symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus). Cet effet symptomatique peut également être obtenu avec à une contention élastique adaptée et à une bonne hygiène de vie.

La place des veinotropes dans la prise en charge de ces troubles est marginale.

3.1.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence de caractère habituel de gravité des affections visées, d'une efficacité mal établie, et d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

3.2 Lymphoedème

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le lymphoedème résulte d'une infiltration séreuse d'un tissu ou d'une région anatomique par défaut de la circulation lymphatique, qui correspond à un œdème chronique de stase et entraîne une augmentation de volume du territoire correspondant.

Non traité, il peut conduire notamment à une diminution de la fonction du membre et à des infections chroniques. La complication la plus fréquente est l'érysipèle.

Du fait de l'utilisation de techniques d'irradiation plus précises et de l'exérèse ganglionnaire moins étendue, l'incidence du lymphoedème après traitement chirurgical du cancer du sein semble en diminution^(2,3).

Cette affection n'engage pas le pronostic vital des patients mais peut entraîner des complications et altérer la qualité de vie.

2 Petrek JA et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 1998; 83 : 2776 – 2781.

3 Erickson VS et al. Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2001; 93 (2) : 96-111.

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

ENDOTELON a été supérieur au placebo sur certains symptômes en rapport avec le lymphoedème du membre supérieur (1 étude).

Cependant, les données présentées n'ont pas permis d'apprécier la quantité d'effet sur ces symptômes (tension, douleur, paresthésies). En particulier, l'effet sur la douleur n'a pas été apprécié à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Aucune étude n'a comparé ces spécialités à un antalgique.

L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Selon le RCP, ces spécialités semblent bien tolérées.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ENDOTELON dans le traitement du lymphoedème est donc mal établi .

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique repose sur la réduction du volume du lymphoedème au moyen de la compression par bandage ou manchon peu extensibles durant plusieurs mois.

La compression élastique lorsque le lymphoedème a été réduit permet de maintenir la réduction de volume obtenue.

Un drainage lymphatique manuel peut également être effectué.

En raison des récurrences fréquentes, le traitement chirurgical du lymphoedème ne constitue pas un traitement définitif.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux ayant démontré son efficacité dans le traitement du lymphoedème⁴.

Il n'existe pas de recommandation préconisant l'emploi de ces spécialités dans le traitement du lymphoedème.

Des antalgiques peuvent parfois être administrés.

Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu d'une efficacité mal établie et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique

Conclusion :

Le service médical rendu est insuffisant dans cette indication.

4 Harris SR et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer : 11. Lymphedema. CMAJ 2001; 164 (2) : 191-199.

3.3 Troubles visuels (ENDOTELON 50 mg)

3.3.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le libellé de l'indication «Proposé dans le traitement symptomatique des troubles impliquant la circulation rétinienne et (ou) choroïdienne» regroupe des affections ophtalmologiques variées. Ces symptômes imposent une consultation ophtalmologique.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète sucré et une conséquence de l'hyperglycémie chronique. Elle se caractérise par la dilatation et l'occlusion des capillaires rétiens, associées à des altérations fonctionnelles aboutissant à une hyperperméabilité capillaire et à un œdème rétinien (généralement maculaire) et, parallèlement, à l'occlusion capillaire à l'origine d'une ischémie rétinienne.

L'apparition de néovaisseaux extrêmement fragiles est un facteur aggravant traduisant une rétinopathie diabétique proliférante, responsable d'hémorragies dans le vitré, de voiles gliaux, de décollements de rétines, de cécité.

La rétinopathie hypertensive

Les signes oculaires de l'hypertension artérielle (HTA) ne sont présents qu'au cours des HTA sévères. Le premier signe ophtalmoscopique est la diminution du calibre artériel. Pour des HTA sévères, ou d'installation rapide, des hémorragies rétiennes superficielles, des œdèmes maculaires ou papillaires des nodules cotonneux et des hémorragies profondes peuvent apparaître. Ces signes ne s'accompagnent habituellement pas de baisse de l'acuité visuelle.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La DMLA est la première cause de malvoyance après 55 ans dans les pays industrialisés. En l'absence d'étiologie connue, la définition de la DMLA est l'ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, survenant dans un œil auparavant normal, après l'âge de cinquante ans et entraînant une altération de la fonction rétinienne maculaire, donc la vision centrale.

Occlusion de la veine centrale de la rétine, occlusion des branches veineuses

Deux formes cliniques peuvent être décrites : une forme ischémique et une forme oedémateuse. Les signes fonctionnels sont essentiellement l'apparition brutale de troubles de la vision, une baisse d'acuité visuelle. Des facteurs de risque (tabagisme, HTA, diabète, hypercholestérolémie, hypertonie oculaire, glaucome chronique à angle ouvert) sont connus.

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine et l'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine se traduit par une baisse d'acuité visuelle brutale. L'évolution spontanée, en l'absence de reperméabilisation rapide, est presque toujours défavorable. Il s'agit d'une urgence.

Les troubles impliquant la circulation rétinienne et (ou) choroïdienne, peuvent entraîner un handicap important. Ils peuvent conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie.

3.3.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les données disponibles dans ces indications sont insuffisantes pour établir l'efficacité de cette spécialité.

Le profil de tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ENDOTELON 50 mg n'est pas établi dans cette indication.

3.3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la rétinopathie diabétique, les premières mesures de prise en charge sont l'obtention de l'équilibre glycémique et tensionnel, et la mise en place de règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, contrôle du poids et bilan lipidique correct). Le traitement comprend ensuite un traitement au laser de l'œil, une photocoagulation pan-rétinienne, une vitrectomie en cas d'hémorragie du vitré, à adapter en fonction du type et de la gravité de la rétinopathie.^{6, 7}

L'équilibre de l'HTA et la mise en place de règles hygiéno-diététiques sont les premières mesures de la prise en charge de la rétinopathie hypertensive.

Dans la DMLA, il n'existe aucun traitement médical ayant démontré son efficacité dans la forme atrophique. Le traitement de la forme exsudative de la DMLA comprend la destruction des néovaisseaux par photocoagulation au laser en cas de néovaisseaux maculaires restants extra-fovéolaires. Dans le cas de DMLA exsudative avec néovaisseaux rétro-fovéolaires, un traitement par photothérapie dynamique (vertéporfine) peut être proposé.

Le traitement de référence des occlusions de la veine centrale de la rétine et des branches veineuses est la photocoagulation laser (photocoagulation pan-rétinienne, photocoagulation maculaire, photocoagulation sectorielle par occlusion de branche veineuse). Les traitements médicamenteux n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

La prise en charge de l'occlusion artérielle rétinienne est une urgence. Les traitements sont peu efficaces.

Toutes les affections oculaires d'origine vasculaire citées ci-dessus ont des traitements spécifiques bien codifiés.

Il n'existe pas de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans le traitement des troubles impliquant la circulation rétinienne et/ou choroïdienne.

6 Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vue par le cardiologue. Pr Charbonnel, 2004.

7 Recommandations pour le dépistage et le traitement de la rétinopathie diabétique. ALFEDIAM. P Massin, 1996

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de cette spécialité dans ces affections, ENDOTELON n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.3.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité non établie ;
- de la non démonstration de la capacité de cette spécialité à apporter une réponse au besoin thérapeutique des troubles impliquant la circulation rétinienne et (ou) choroïdienne,
- d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique,

ENDOTELON 50 mg ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

Conclusion

Le service médical rendu d'ENDOTELON 50 mg est insuffisant dans l'indication : "Proposé dans le traitement des troubles impliquant la circulation rétinienne et (ou) choroïdienne (en association au traitement étiologique spécifique éventuel)."

3.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.