

**COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****AVIS DE LA CNEDiMTS**

18 avril 2017

Faisant suite à l'examen du 18/042017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18/042017

CONCLUSIONS**AIR PLUG, obturateur à ciment centro-médullaire**

Demandeur : GROUPE LEPINE SARL (France)

Fabricant : GROUPE LEPINE SARL (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Arthroplastie totale de la hanche : ▪ coxopathie symptomatique ; ▪ fractures cervicales vraies ; ▪ certaines situations particulières de fractures extracervicales dans lesquelles l'arthroplastie de hanche peut être une alternative au traitement conservateur par ostéosynthèse (traitement de référence) ; ▪ reprise de prothèse de hanche.
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique d'AIR PLUG dans l'occlusion hermétique du cimentage osseux lors de l'arthroplastie de la hanche ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des pathologies dégénératives de la hanche.
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits sur la LPPR
Amélioration du SR :	ASR de niveau V
Type d'inscription :	Description générique proposée par avis du 18 avril 2017, « Obturateurs à ciment centro-médullaire pour pose d'implants articulaires »
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques :</u> Une étude contrôlée randomisée monocentrique menée sur 130 patients d'âge moyen de 73 ans [44-87] ayant eu une arthroplastie totale de hanche et suivis 3 mois. <u>Données spécifiques :</u> Une série de cas bicentrique menée sur 108 patients d'âge moyen de 67,3±9,8 ans [17-95] ayant reçu une prothèse de hanche et suivis 3 mois.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par intervention. L'obturateur à ciment centro-médullaire doit être utilisé dans le cadre de la technique de cimentage moderne des tiges fémorales (lavage de la cavité osseuse, aspiration, obturation du fût diaphysaire).
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 35 500 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Désignation	Référence
Obturbateur diaphysaire AIRPLUG 08	PLUG08
Obturbateur diaphysaire AIRPLUG 10	PLUG10
Obturbateur diaphysaire AIRPLUG 12	PLUG12
Obturbateur diaphysaire AIRPLUG 14	PLUG14
Obturbateur diaphysaire AIRPLUG 16	PLUG16

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile, sous double emballage

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications d'arthroplastie totale de la hanche, à savoir :

- coxopathie symptomatique ;
- fractures cervicales vraies ;
- certaines situations particulières de fractures extracervicales dans lesquelles l'arthroplastie de hanche peut être une alternative au traitement conservateur par ostéosynthèse (traitement de référence) ;
- reprise de prothèse de hanche.

Ces indications correspondent à celles définies par la CNEDiMTS dans son avis du 05 septembre 2007¹ pour les obturbateurs à ciment centro-médullaire d'origine synthétique.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les autres obturbateurs biodégradables à ciment centro-médullaire pour pose d'implants articulaires remboursés sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Demande de renouvellement d'inscription.

Les obturbateurs à ciment centro-médullaire d'origine synthétique sont inscrits sous description générique.

¹ Avis de la Commission du 05 septembre 2007 relatif aux implants articulaires de hanche. HAS. 2007. www.has-sante.fr

Ceux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant, sont inscrits sous nom de marque. Leur prise en charge est arrivée à échéance en 2004. L'avis du 28 octobre 2016², modifié par avis du 06 décembre 2016³, informe les fabricants et les distributeurs commercialisant cette catégorie de produits qu'ils doivent déposer une demande de renouvellement d'inscription sous nom de marque.

Dans ses avis du 05 septembre 2007¹ et du 18 novembre 2014⁴, la Commission a donné un avis favorable au renouvellement d'inscription sous description générique des obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits au chapitre relatif aux dispositifs médicaux implantables d'origine synthétique.

Par ailleurs, dans son avis du 28 mai 2013⁵ relatif à la révision des substituts osseux, la CNEDiMTS a recommandé le même type d'inscription pour les produits d'origine synthétique et ceux issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant, à savoir une prise en charge sous description générique.

Cette décision s'appuie sur le fait que jusqu'au 1^{er} avril 2004, les dispositifs médicaux d'origine animale devaient faire l'objet d'un avis du groupe de sécurité virale par les autorités nationales, ce qui justifiait leur inscription sous nom de marque. Cette disposition n'a plus lieu d'être dans la mesure où elle se surajoute aux dispositions européennes en vigueur édictées par les directives 93/42/CEE et 2003/32/CE.

L'obturateur à ciment centro-médullaire AIR PLUG fait partie des produits issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par la Société Nationale de Certification et d'Homologation (SNCH) (n°0499), Luxembourg.

03.2. DESCRIPTION

AIR PLUG est un obturateur diaphysaire biodégradable visant à limiter la progression du ciment dans le canal diaphysaire et faciliter la mise sous pression du ciment. La base du dispositif est percée dans le but de faciliter sa préhension ; sa forme est sphérique, avec des fentes et collerettes dans le but de bloquer le flux de ciment. Les fentes sont perméables aux gaz, sang et fluides.

Composition du dispositif AIR PLUG :

- Gélatine d'origine porcine ;
- Glycérol (ou glycérine) ;
- Eau ;
- Para-hydroxybenzoate de méthyle (conservateur).

² Avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au journal officiel le 28 octobre 2016

³ Avis modifiant l'avis aux fabricants et aux distributeurs de dispositifs médicaux d'origine animale inscrits au chapitre 2, titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale, publié au Journal officiel le 06 décembre 2016

⁴ Avis de la CNEDiMTS du 18 novembre 2014 relatif aux prothèses de hanche. HAS. 2014. www.has-sante.fr

⁵ Avis de la CNEDiMTS du 28 mai 2013 relatif aux substituts osseux. HAS. 2013. www.has-sante.fr

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'obturateur AIR PLUG est destiné à assurer une occlusion hermétique vis-à-vis du ciment, limitant la progression de celui-ci dans le canal diaphysaire et facilitant la mise sous pression du ciment au cours d'une arthroplastie.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 45, 15/12/2016), les actes associés à la pose d'un obturateur à ciment centro-médullaire concernent principalement l'arthroplastie de la hanche. Plusieurs actes la décrivent par pose de prothèse totale. Ces actes figurent au sous-paragraphe 14.3.2.6 «Arthroplastie coxofémorale» et au sous-paragraphe 14.3.2.7 «Ablation, changement et repose de prothèse coxofémorale».

Le code principalement utilisé pour décrire la pose de prothèse totale de hanche est intitulé «Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale» (NEKA020).

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Le dossier médico-technique s'appuie sur 4 études cliniques publiées non spécifiques. Seule l'étude contrôlée randomisée Schauss *et al.*⁶ est décrite ; les études Buckwalter *et al.*⁷, Bitsch *et al.*⁸ (séries de cas prospectives) et Kroon *et al.*⁹ (étude contrôlée randomisée de méthodologie non décrite) ne sont pas retenues en raison de leur faible niveau de preuve.

Etude Schauss *et al.*⁶ :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique menée en Autriche, dont l'objectif est de comparer un obturateur résorbable à base de gélatine à un obturateur non résorbable en polyéthylène, en termes de migration, de qualité de la couche de ciment et de descellement aseptique précoce.

Elle porte sur 130 patients consécutifs (131 hanches, implantation bilatérale chez un patient) d'âge moyen de 73 ans [44-87] ayant eu une arthroplastie totale de hanche pour traiter une coxarthrose. Les patients ont été répartis en 2 groupes : « obturateur résorbable » (n = 66) et « obturateur non résorbable » (n = 65). La durée de suivi est de 3 mois.

Les critères de jugement sont les suivants :

- o longueur du ciment intra-médullaire (de la pointe de la prothèse à la fin de l'obturateur),
- o mesure de la différence de taille entre le canal médullaire et l'obturateur,
- o évaluation de l'architecture de l'os spongieux,

⁶ Schauss SM, Hinz M, Mayr E, Bach CM, Krismer M, Fischer M. Inferior stability of a biodegradable cement plug. Arch Orthop Trauma Surg (2006) 126: 324–329

⁷ Buckwalter AE, Callaghan JJ, Liu SS, Pedersen DR, Goetz DD, Sullivan PM, *et al.* Results of Charnley Total Hip Arthroplasty with Use of Improved Femoral Cementing Techniques. The Journal of Bone & Joint Surgery. Vol. 88-a · number 7 · July 2006

⁸ Bitsch RG, Breusch SJ, Thomsen M, Schneider S, Heisel C. In vivo failure analysis of intramedullary cement restrictors in 100 hip arthroplasties. Acta Orthopaedica 2007; 78 (4): 485–490

⁹ Kroon M, Visser CPJ, Mootanah R, Brand R. Performance of 3 gelatine-based resorbable cement Plugs. Acta Orthopaedica 2006; 77 (6): 893–898

- o qualité du manteau de ciment au moyen de l'échelle de Barrack¹⁰,
- o évaluation de signes radiologiques d'une réaction locale entourant l'obturateur.

Les résultats à 3 mois sont disponibles pour 122 patients (122 hanches), 8 patients étant perdus de vue. Les résultats ne rapportent pas de différence significative entre les 2 groupes dans le rapport taille d'obturateur / diamètre du canal, dans la qualité du manteau de ciment et dans l'architecture de l'os spongieux. Quel que soit le groupe, aucun changement local n'a été observé autour de l'obturateur (critère pour le descellement aseptique précoce). La longueur médiane du ciment intra-médullaire est supérieure dans le groupe « obturateur résorbable » (27 mm [IC_{95%} 20-33 mm]) par rapport au groupe « non résorbable » (15 mm [IC_{95%} 12-18 mm], $p < 0,05$).

D'un point de vue méthodologique, le calcul du nombre de sujets nécessaire, la méthode de randomisation et la méthode d'analyse statistique sont indiqués. Les critères d'inclusion/exclusion ne sont pas renseignés et la gestion des données manquantes n'apparaît pas dans l'analyse (122/130 patients). Les critères de jugement ne sont par ailleurs pas hiérarchisés.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve spécifiques s'appuient sur une série¹¹ de cas bicentrique menée en France et publiée en 2002. L'un des objectifs de cette étude est de contrôler l'efficacité du dispositif AIR PLUG lors de la cimentation. Elle porte sur 108 patients d'âge moyen de 67,3±9,8 ans [17-95] ayant reçu une prothèse de hanche (dont 95 pour coxarthrose). La durée de suivi est de 3 mois.

Les critères de jugement portent notamment sur l'homogénéité du fourreau de ciment, la pénétration du ciment entre les collerettes, la saturation en oxygène et la capnie en fin d'expiration.

Les résultats d'efficacité rapportent une qualité du fourreau jugée bonne chez 71/108 patients, passable chez 22/108 patients et médiocre chez 9/108 patients. Aucune fuite de ciment à travers l'obturateur n'a été observée ($n = 108$).

Les résultats de cette étude sont de nature exploratoire. Le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas indiqué ; la publication ne permet pas d'identifier le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude. Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. La durée moyenne de suivi des patients et le nombre de perdus de vue éventuel ne sont pas renseignés. De plus, les inclusions dans les 2 centres diffèrent par le protocole d'anesthésie (rachianesthésie +/- masque à oxygène, $n=50$ / anesthésie par voie générale sans enrichissement en oxygène, $n=58$), ce qui rend notamment les données gazométriques d'interprétation délicate.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Dans l'étude spécifique soutenant la demande, en termes de complications post-opératoires, aucune hypersensibilité immédiate ou réaction pyrétique n'a été observée. Sur les 108 patients, 4 hématomes de la cuisse ont été rapportés, jugés sans lien avec l'utilisation de l'obturateur.

Le contrôle radiologique à 3 mois n'a pas mis en évidence de modification du fourreau de ciment à proximité de l'obturateur (effectif non renseigné).

¹⁰ Echelle de Barrack : classification de la qualité du manteau de ciment fémoral sur la base d'une échelle en 4 niveaux (A-D) pour évaluer la technique de cimentation et comparer les résultats d'arthroplastie

¹¹ Caton J, Prudhon JL, Aslanian T, Lifante JC, Ritz B. Obturateur diaphysaire perméable aux gaz : Etude d'efficacité sur la cimentation fémorale et la prévention des désordres cardio-respiratoires associés. Revue de chirurgie orthopédique. 2002. 88, 767-776

Par ailleurs, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 2 incidents sur un total de 44 015 dispositifs AIR PLUG implantés (dont 18 456 en France) entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2016 :

- Dispositif fondu en apparence à l'ouverture (2012, France) ;
- Date d'expiration non visible sur l'étiquetage (2014, France).

Au total, les limites méthodologiques des études soutenant la demande ne remettent pas en cause la faisabilité de l'utilisation d'AIR PLUG dans la cimentation des prothèses fémorales. La Commission s'est par ailleurs prononcée en faveur de l'inscription sous description générique d'autres dispositifs médicaux d'origine animale, considérant qu'ils répondaient aux dispositions européennes en vigueur édictées par les directives 93/42/CEE et 2003/32/CE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les obturateurs à ciment centro-médullaire sont principalement utilisés dans le cadre de la mise en place d'une prothèse de hanche, dernier recours pour les pathologies articulaires concernées.

Les prothèses totales de hanche diffèrent notamment par leur mode de fixation (avec ou sans ciment). Lorsqu'une arthroplastie nécessite l'utilisation d'un ciment, le recours à un obturateur vise à limiter la progression du ciment dans la diaphyse et faciliter la mise sous pression de ce dernier. Les obturateurs sont disponibles sous forme synthétique ou avec un biomatériau issu de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant.

Aucun élément ne permet de préciser l'intérêt spécifique de l'obturateur AIR PLUG. Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle des obturateurs d'origine synthétique ou issus de dérivés, de tissus d'origine animale non viables ou en comportant. La Commission considère que l'obturateur AIR PLUG a la même place que les autres obturateurs remboursés dans le cadre de la fixation cimentée des implants diaphysaires.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'obturateur à ciment centro-médullaire AIR PLUG utilisé dans le cadre d'une arthroplastie totale de la hanche (coxopathie symptomatique, fracture cervicale vraie, certaines situations particulières de fractures extracervicales dans lesquelles l'arthroplastie de hanche peut être une alternative au traitement conservateur par ostéosynthèse et reprise de prothèse de hanche). Elle considère que ce dispositif a le même intérêt que les autres obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits sur la LPPR.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les obturateurs à ciment centro-médullaire sont indiqués dans le cadre du traitement par prothèses cimentées des coxopathies symptomatiques et des fractures du col du fémur, notamment.

Les coxopathies sont caractérisées par la destruction du cartilage de l'articulation de la hanche. Les symptômes principaux sont des douleurs aiguës ou chroniques, accompagnées d'une limitation des mouvements, entraînant une dégradation de la qualité de vie des patients, et une incapacité fonctionnelle partielle ou totale.

Les fractures du col fémoral sont consécutives à un traumatisme violent dans 10 % des cas, à une pathologie locale dans 1 % des cas, et le plus souvent à une chute banale chez des sujets dont la résistance osseuse est diminuée. Les patients traités sans intervention chirurgicale subissent une perte d'autonomie physique. Ils se déplacent, après quelques semaines, à l'aide de deux cannes béquilles ou d'un déambulateur. Les séquelles fonctionnelles sont majeures, dans un contexte de désocialisation fréquent.

Les pathologies de la hanche entraînent une incapacité fonctionnelle partielle ou totale des patients entraînant une dégradation de leur qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

L'incidence des coxopathies symptomatiques (en considérant la pose d'une prothèse de hanche comme un bon indicateur de l'existence d'une telle pathologie) est estimée à 84 179 personnes par an, selon les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2015.

04.2.3. IMPACT

L'obturateur AIR PLUG répond à un besoin couvert par les autres obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la gravité et de la prévalence importante des coxopathies symptomatiques dans la population française ainsi que de l'amélioration fonctionnelle apportée par l'arthroplastie de la hanche chez les patients atteints, il existe un intérêt de santé publique des prothèses totales de hanche. Lors d'une utilisation de prothèse cimentée, l'intérêt de santé publique de l'obturateur à ciment centro-médullaire AIR PLUG est identique à celui des autres obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits sur la LPPR.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription d'AIR PLUG sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande la création d'une ligne générique intitulée « Obturateurs à ciment centro-médullaire pour pose d'implants articulaires » et retient les indications suivantes :

- coxopathie symptomatique,**
- fractures cervicales vraies,**
- certaines situations particulières de fractures extracervicales dans lesquelles l'arthroplastie de hanche peut être une alternative au traitement conservateur par ostéosynthèse (traitement de référence),**
- reprise de prothèse de hanche.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prise en charge doit être assurée dans la limite d'une unité par intervention.

L'obturateur à ciment centro-médullaire doit être utilisé dans le cadre de la technique de cimentage moderne des tiges fémorales (lavage de la cavité osseuse, aspiration, obturation du fût diaphysaire).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Les autres obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits sur la LPPR

06.2. NIVEAU D'ASR

Aucune donnée clinique ne comparant AIR PLUG aux autres obturateurs n'est disponible.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres obturateurs à ciment centro-médullaire inscrits sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible des obturateurs à ciment centro-médullaire est celle des patients atteints de pathologie de la hanche (coxopathie symptomatique, fracture cervicale vraie) ou subissant une reprise de prothèse de hanche, chez lesquels la fixation de la prothèse nécessite l'utilisation d'un ciment.

Il n'existe pas de donnée épidémiologique sur la fixation des implants cimentés dans la littérature.

Dans le rapport¹² d'évaluation des ciments avec ou sans antibiotiques pour la fixation des implants articulaires, la population rejointe des ciments est estimée à environ 114 000 patients par an, dont 20% traités dans le cadre d'une arthroplastie totale de hanche suite à une coxarthrose, soit environ 23 000 patients par an.

La population cible des obturateurs à ciment centro-médullaire a été approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients ayant bénéficié d'un obturateur (synthétique ou d'origine animale). L'analyse repose sur une exploitation, pour l'année 2015, des bases

¹² Haute Autorité de Santé. Evaluation des ciments avec ou sans antibiotiques pour la fixation des implants articulaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2016

de données recueillant le nombre de dispositifs de la liste en sus facturés auprès de l'Assurance maladie pour les établissements publics et privés¹³.

La sélection a porté sur le code LPPR de la description générique relative aux obturateurs synthétiques [code 3181203] ainsi que l'ensemble des codes (par ordre d'apparence) relatifs aux obturateurs d'origine animale, inscrits sous nom de marque.

Tableau : Nombre d'obturateurs à ciment centro-médullaire ayant donné lieu à une prise en charge par l'Assurance maladie en 2015.

Origine	Codes LPPR	Public	Privé	Total secteur
Synthétique	3181203	11 178	13 428	24 606
Animale	3274749	4	-	4
	3226785	81	59	140
	3250619	424	553	977
	3290889	-	0	0
	3295042 AIRPLUG	3 391	323	3 714
	3261304	1	0	1
	3237620	-	-	-
	3238305	2 012	1 110	3 122
	3246747	15	6	21
	3234141	869	2 036	2 905
TOTAL		17 975	17 515	35 490

Les données indiquent que 24 606 obturateurs d'origine synthétique et 10 884 obturateurs d'origine animale ont été pris en charge par l'Assurance maladie en 2015, soit 35 490.

Considérant que le nombre de patients ayant une arthroplastie bilatérale est faible par rapport au nombre total de patients ayant une arthroplastie de hanche, on estime la population rejointe sur la base du nombre d'obturateurs implantés.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 35 500 patients par an.

¹³ <http://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus> [consulté le 23/03/2017]