



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

29 Octobre 2008

**SOLUMEDROL, 500 mg, poudre pour solution injectable  
B/10 flacons (CIP : 386 777.4)**

**SOLUMEDROL, 1 g, poudre et solvant pour solution injectable  
B/1 flacon (CIP : 386 772.2)**

**Laboratoire PFIZER**

hémisuccinate de méthylprednisolone

Code ATC : H02AB04

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5151-96 du code de la santé publique).

Date de l'AMM :

23 septembre 1991 : SOLUMEDROL 500 mg/8 ml (B/1 et B/5)

4 mai 1999 : SOLUMEDROL 1 g (B/1)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière)

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

hémisuccinate de méthylprednisolone.

## 1.2. Indications

« Les indications de SOLUMEDROL 500 mg et 1 g sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier :

- manifestations extrarénales de certaines maladies systémiques telles que lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique : en cas d'échec d'un traitement usuel,
- certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques,
- transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
  - ✓ traitement du rejet de greffe,
  - ✓ traitement de la réaction du greffon contre l'hôte,
- les manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères,
- sclérose en plaques en poussée. »

## 1.3. Posologie

Équivalence anti-inflammatoire (équipotence) : 5 mg de prednisone équivaut à 4 mg de méthylprednisolone.

Ces spécialités ne sont pas adaptées à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Ce médicament est réservé aux cas nécessitant une corticothérapie à haute dose.

La posologie est variable en fonction de l'indication :

- Manifestations aiguës de polyarthrite rhumatoïde, manifestations extrarénales de certaines maladies systémiques, certaines vascularites nécrosantes, traitement d'attaque de certaines glomérulopathies : 500 mg à 1 g par jour,
- Greffe d'organe, rejet de greffe : 10 à 15 mg/kg/jour,
- Réaction du greffon contre l'hôte : 10 à 20 mg/kg/jour et jusqu'à 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures pendant 48 heures.

L'administration se fera en intraveineux :

- soit directe, en injection lente ; durée minimale : 20 à 30 minutes,
- soit en perfusion, dans du soluté injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Cette corticothérapie à hautes doses est généralement limitée à 3 à 5 jours.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

- H Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues
- 02 Corticoïdes à usage systémique
- A Corticoïdes à usage systémique non associés
- B Glucocorticoïdes
- 04 Méthylprednisolone

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des spécialités administrées par voie injectable à base d'hémisuccinate de méthylprednisolone :

- méthylprednisolone Merck 500 mg, poudre pour solution injectable B/10 flacons
- méthylprednisolone Merck 500 mg, poudre pour solution injectable B/20 flacons
- méthylprednisolone Merck 1 g, poudre pour solution injectable B/10 flacons

Note : ces spécialités ne sont pas actuellement commercialisées et non remboursables.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des spécialités relevant de chacune des indications.

Note : en raison du nombre important d'indications, il est difficile de lister les comparateurs pour chacune des indications.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'efficacité de la corticothérapie générale à forte dose par la méthylprednisolone IV, dans les indications thérapeutiques validées par l'AMM, n'est plus à démontrer.

Une recherche bibliographique a mis en évidence 9 études cliniques comparatives réalisées dans toutes les indications de l'AMM<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>.

La plupart de ces études ont utilisé la méthylprednisolone IV à fortes doses comme comparateur actif et n'avaient pas pour objectif de démontrer son efficacité. De plus, le nombre de patients inclus était faible (de 27 à 138 patients).

<sup>1</sup> Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005 Apr;64(4):620-5.

<sup>2</sup> Furuta T, Hotta O, Yusa N et al. Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: a randomised comparison with steroid-pulse treatment. *Lancet.* 1998 Jul 18;352(9123):203-4.

<sup>3</sup> Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2180-8. Epub 2007 Jun 20.

<sup>4</sup> Volpin R, Angeli P, Galio A et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2002 Jun;8(6):527-34.

<sup>5</sup> Hudde T, Minassian DC, Larkin DF et al. Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol.* 1999 Dec;83(12):1348-52.

<sup>6</sup> Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A et al. A. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 1998 Oct 1;92(7):2288-93.

<sup>7</sup> Durez P, Nzeuseu Toukap A, Lauwerys BR et al. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1069-74.

<sup>8</sup> Godeau B, Chevret S, Varet B et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Jan 5;359(9300):23-9.

<sup>9</sup> Chataway J., Porter B., Riazi A et al. Home versus outpatient administration of intravenous steroids for multiple-sclerosis relapses: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006 Jul;5(7):565-71.

### 3.2. Tolérance

La veille de pharmacovigilance (PSUR) n'a pas mis en évidence d'alerte ou d'événement non conforme à ceux décrits dans le RCP de ces spécialités.

Les effets indésirables observés ont été ceux habituellement rencontrés avec les corticoïdes injectables : désordres électrolytiques ; troubles endocriniens et métaboliques, musculo-squelettiques, digestifs, cutanés.

### 3.3. Conclusion

Dans le cadre du passage en ville, aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier le rapport efficacité/effets indésirables important de SOLUMEDROL 500 mg et 1 g n'a été présentée par le laboratoire.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La méthylprednisolone est indiquée à haute dose par voie intraveineuse dans des affections graves.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de SOLUMEDROL 500 mg et 1 g est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence considère que, dans le cadre de sa mise à disposition en ville, SOLUMEDROL conserve son intérêt dans la prise en charge des patients relevant d'une corticothérapie intra-veineuse à forte dose.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

SOLUMEDROL 500 mg et 1 g sont réservés aux situations nécessitant de fortes doses de corticoïdes en bolus.

#### **Lupus érythémateux aigu disséminé<sup>10,11</sup>:**

La corticothérapie est le traitement de référence des formes aiguës et est indispensable dans les formes viscérales graves (rénales, neurologiques, hématologiques). La voie orale est utilisée à des posologies élevées (1 à 1,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone) et on l'associe généralement à des immunosuppresseurs.

Les fortes doses de corticoïdes sous forme de perfusions quotidiennes (bolus de méthylprednisolone de 500 à 1000 mg/j pendant 1 à 3 jours) sont réservées aux manifestations viscérales aiguës de la maladie pouvant engager le pronostic vital.

#### **Glomérulopathies<sup>12,13</sup>:**

En fonction du type et du stade de la glomérulonéphrite en cause, un traitement immunosuppresseur spécifique peut être indiqué, c'est le cas notamment de la glomérulopathie lupique et de la glomérulonéphrite rapidement progressive.

Les corticostéroïdes, le cyclophosphamide, l'azathioprine, la ciclosporine A ou le mycophénolate mofétil sont les plus fréquemment utilisés.

<sup>10</sup> Petri M. Treatment of systemic lupus erythematosus: an update. *Am Fam Physician*. 1998; 57:2753-60.

<sup>11</sup> Korganow AS; Martin T, Pasquali JL. Lupus érythémateux aigu disséminé. 2002.

<sup>12</sup> Couser WG. Glomerulonephritis. *The Lancet*, 1999;353:1509-15.

<sup>13</sup> Marti HP, Hertz A, Mougnot B et al. Glomérulopathies. *Forum Med Suisse* 2003, 46: 1108-1117.

Pour les corticostéroïdes, on utilise classiquement en phase initiale du traitement, la méthylprednisolone en bolus (1 g/j pendant 3 jours).

### **Vascularites nécrosantes systémiques (VNS)<sup>14,15</sup>.**

Le traitement repose sur des combinaisons variables de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, choisis et adaptés en fonction de la maladie concernée, de la sévérité et/ou de l'extension de la maladie et du terrain sous-jacent.

On distingue habituellement une première phase de traitement d'induction/d'attaque qui vise à mettre la maladie en rémission, d'environ 3 à 6 mois, puis une phase de traitement d'entretien durant 12 à 24 mois, pour consolider la rémission et limiter le risque de rechute.

La corticothérapie systémique est indiquée en première intention et consiste généralement en (schémas différents selon le type de VNS):

- une corticothérapie systémique par prednisone orale, débutée à la dose de 1 mg/kg/jour,
- un bolus de méthylprednisolone IV à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour (selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient) pouvant être effectué pendant 1 à 3 jours consécutifs (avant de prendre le relais par la prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour)
- après un traitement de 3 à 4 semaines de prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/jour, les corticoïdes doivent être diminués progressivement, sans descendre en dessous de 15 mg/jour avant le 4ème mois.

Les immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide (dans la granulomatose de Wegener) ou l'azathioprine (dans la périartérite noueuse non liée à une infection virale, ou la polyangéite microscopique, le syndrome de Churg et Strauss) font également partie des traitements de première intention.

D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution. Il peut s'agir :

- de traitements non spécifiques (antalgiques, antihypertenseurs...) en fonction des signes cliniques ;
- des traitements préventifs de certaines complications des traitements ;
- d'échanges plasmatiques en cas de glomérulonéphrite extracapillaire (avec insuffisance rénale grave et/ou créatinine > 500 µmol/l) ;
- de séances d'épuration extrarénale ;
- d'interventions chirurgicales (en cas de perforations digestives, etc.).

### **Transplantations : Rejet de greffe et réaction du greffon contre hôte**

#### Rejet de greffe<sup>16,17</sup>

Les protocoles d'immunosuppression sont variables en fonction des conditions immunologiques de la greffe et du type de greffe. Ils sont toujours composés de plusieurs médicaments immunosuppresseurs, ce qui permet d'obtenir une meilleure efficacité en agissant à différents niveaux, et une meilleure tolérance quant aux effets indésirables dose-dépendants par la diminution des posologies utilisées.

Plusieurs classes de médicament peuvent être utilisées :

- les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
- les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques ou antimétabolites (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthothrexate, mycophénolate mofétil, mycophénolate sodique)
- les corticostéroïdes (méthylprednisolone, prednisolone, prednisone).

Les corticoïdes à fortes doses ont été utilisés historiquement, pour traiter les crises de rejet, puis de manière permanente pour tenter de prévenir les récurrences de rejet. La combinaison

<sup>14</sup> HAS. Guide Affection de Longue Durée. Vascularites nécrosantes systémiques. Novembre 2007.

<sup>15</sup> Guillemin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 2003 Mar; 24(3): 172-82.

<sup>16</sup> Dowling RD, Miller DL. Immunosuppressive therapy for lung transplantation. *Clin Immunother* 1996; 5(4): 253.

<sup>17</sup> Korner MM, Tenderic G et al. Rare indications and long-term results after heart transplantation. *Int Congr Ser* 1995, 1081: 213-30.

de propriétés immunodépressives et anti-inflammatoires rend ces médicaments appropriés dans la prévention et le traitement des rejets de greffe.

Cependant, depuis plus de dix ans, un effort pour diminuer les doses des corticoïdes a été entrepris par les centres de transplantation, afin de diminuer les effets indésirables connus de ceux-ci.

Les épisodes de rejets aigus peuvent néanmoins être traités par de fortes doses de méthylprednisolone IV en première intention (dose supérieure ou égale à 20 mg/kg/j pendant 3 à 5 jours). En cas d'échec, les anticorps lymphopénisants peuvent être utilisés.

#### Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)<sup>18, 19</sup>

La réaction du greffon contre l'hôte survient après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte). Environ 35 à 50% des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques développent une GVH aiguë.

Un traitement préventif est systématique : les protocoles classiques associent de la ciclosporine et du méthotrexate, ± des bolus de méthylprednisolone, ± du mycophénolate mofétil.

Dans le cas d'une « GVH aiguë » avec des atteintes modérées, le traitement curatif repose sur des bolus de méthylprednisolone IV à fortes doses, en parallèle de l'optimisation de l'immunosuppression (ciclosporine, corticoïdes *per os*). En cas de résistance, des anticorps antilymphocytaires (ou globulines antithymocytaires) pourront être utilisés. Dans le cas d'atteintes plus graves, des anticorps antilymphocytaires ou des immunoglobulines polyvalentes peuvent être utilisés.

Un traitement symptomatique doit toujours être mis en place en parallèle (maintien en atmosphère stérile pendant la phase aiguë, prévention des infections, traitement de la diarrhée et irradiation des produits sanguins transfusés).

Pour la « GVH chronique », le traitement repose classiquement sur des associations de divers médicaments parmi les corticoïdes, la ciclosporine, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le thalidomide. La photochimiothérapie extracorporelle est utilisée par certaines équipes dans certains types de GVH (lichénoïdes). Des traitements symptomatiques locaux (à base de ciclosporine, ou de dermocorticoïdes) peuvent être également proposés dans la prise en charge des lésions cutanées associées à la GVH chronique.

#### **Polyarthrite rhumatoïde (PR)<sup>20,21</sup> :**

L'objectif principal du traitement est de contrôler l'activité de la maladie et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction et d'optimiser la qualité de vie. Pour ce faire, une prise en charge globale pluridisciplinaire est nécessaire.

Les AINS et les corticoïdes sont utilisés durant les phases cliniquement actives de la maladie : ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace et, si nécessaire, leur usage peut être prolongé sous réserve d'une tolérance satisfaisante.

La corticothérapie recommandée dans la PR doit être à demi-vie courte et par voie orale (prednisone ou ses dérivés).

Les PR particulièrement agressives peuvent être traitées par des bolus de méthylprednisolone IV (100 mg à 1 g de méthylprednisolone par jour sur 3h, 1 à 3 jours de suite) utilisés lors des poussées articulaires inflammatoires sévères ou lors des complications extra-articulaires (viscérales, vascularites).

<sup>18</sup> Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007, 4;2:35.

<sup>19</sup> Bécherel PA, Chosidow O, Leblond V. Greffon contre l'hôte (maladie du). *Thérapeutique dermatologique* ; 2001.

<sup>20</sup> HAS. Guide ALD 22 « Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave ». Avril 2008

<sup>21</sup> Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, conception actuelle. Collection *Formation, John Libbey Eurotext, 298 pages.* 2003

### **Purpuras thrombopéniques sévères<sup>22,23</sup> :**

Les corticoïdes (prednisone par voie orale) sont considérés dans la plupart des recommandations comme le traitement de première intention du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. En cas de manifestations hémorragiques sévères, les immunoglobulines intraveineuses ou les corticoïdes IV à forte dose peuvent être utilisés. La splénectomie est le traitement de référence en cas d'échec de ces différentes thérapeutiques (PTAI chronique, plaquette < 30.10<sup>9</sup>/L).

Les indications du traitement par bolus de méthylprednisolone IV sont généralement :

- une thrombopénie <50.10<sup>9</sup>/L avec hémorragie cutanéomuqueuse significative / facteurs de risque hémorragiques (HTA, ulcère gastrique, comportement à risque de traumatisme)
- une thrombopénie sévère mais asymptomatique (<30.10<sup>9</sup>/L); la thérapie est maintenue aussi longtemps que le patient reste au-dessus de ce seuil.

Dans l'urgence, le traitement médicamenteux de base se compose de :

- transfusions plaquettaires,
- bolus de méthylprednisolone IV à haute dose (500 mg à 1 g/jour sur 3 jours) et/ou Immunoglobulines IV 1 g/kg/j, à répéter le deuxième jour si le compte plaquettaire reste <50.10<sup>9</sup>/L,
- +/- Utilisation d'agents antifibrinolytiques ou de facteur VIIa recombinant.

### **Sclérose en plaques (SEP) en poussée<sup>24,25</sup> :**

Le traitement vise une réduction de la durée et de l'intensité des poussées et repose sur :

- un traitement de fond à visée étiologique adapté aux formes cliniques,
- un traitement des symptômes existants,
- une rééducation (éviter les complications liées à l'immobilité et améliorer les incapacités),
- une éducation thérapeutique (au patient et à ses aidants).

Dans les traitements étiologiques de la SEP, il convient de distinguer les traitements de fond de celui des poussées.

Dans les poussées, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention demeure les bolus de méthylprednisolone IV (1 g/j pendant 3 à 5 jours) ce qui permet de diminuer l'intensité et la durée des poussées mais n'a pas d'effet démontré dans la prévention des poussées ni sur le pronostic à moyen ou long termes. Aucune étude n'a validé pour le moment, le recours à un relais per os.

Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.

#### **4.4. Population cible**

En raison du champ très large des indications de SOLUMEDROL 500 mg et 1 g, de l'hétérogénéité des sources et du manque d'exhaustivité des données épidémiologiques, il est difficile d'estimer précisément la population cible de SOLUMEDROL 500 mg et 1 g dans l'ensemble de ses indications.

A titre informatif, dans l'indication « sclérose en plaques en poussée », cette population peut être estimée entre 34 000 et 72 000 patients sachant que la prévalence<sup>26</sup> de la sclérose en plaques (SEP) en 2007 en France est comprise entre 40 000 et 80 000 personnes. Parmi les trois formes évolutives de la SEP, seules les poussées des formes récurrente-rémittente et

<sup>22</sup> Godeau B., Bierling P. Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *La presse médicale*. Juillet 2008

<sup>23</sup> British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*; 2003;120:574-96.

<sup>24</sup> ANAES. Conférence de consensus. La Sclérose en plaques. Juin 2001

<sup>25</sup> HAS. Guide Affection de Longue Durée ALD 25 : Sclérose en plaques. Septembre 2006 actualisé en Janvier 2008

<sup>26</sup> Debouverie M, Rumbach L, Clavelou P. Données épidémiologiques et analyse de l'offre de soins de la sclérose en plaques en France. *Rev Neurol* ; 2007; 163:637-45

secondairement progressives peuvent être traitées par des bolus de méthylprednisolone IV. Ces formes regroupent 85 à 90% des patients atteints de SEP soit 34 000 à 72 000 patients.

Par ailleurs, d'après les données du PMSI<sup>27</sup>, 10 014 hospitalisations ayant comme diagnostic principal la sclérose en plaques ont été enregistrées en 2006.

Dans les autres indications de SOLUMEDROL, et toujours d'après les données du PMSI de 2006<sup>18</sup>, il a été enregistré (séjours de plus de 24h) :

- 1 722 hospitalisations pour lupus érythémateux disséminé
- 7 702 hospitalisations pour glomérulopathies
- 1 246 hospitalisations pour périarthrite noueuse et affections apparentées
- 4 079 hospitalisations pour autres vascularites nécrosantes
- 2 574 hospitalisations pour transplantation rénale
- 978 hospitalisations pour transplantation hépatique
- 1 188 hospitalisations pour allogreffe de cellules souches hématopoïétique
- 4 156 hospitalisations pour polyarthrite rhumatoïde séropositive
- 6 172 hospitalisations pour autres polyarthrites rhumatoïdes
- 2 658 hospitalisations pour purpura thrombopénique idiopathique

Soit un total d'environ 38 500 patients hospitalisés en 2006 pour un diagnostic relevant d'une des indications de SOLUMEDROL. Parmi ceux-ci, tous n'ont pas reçu, lors de leur séjour, une corticothérapie à forte dose par voie IV.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

##### **4.5.1. Conditionnements :**

- Le conditionnement de SOLUMEDROL 1 g est adapté aux conditions de prescription et de délivrance,
- Etant donné que les posologies de SOLUMEDROL dans les diverses indications, varient entre 500 mg et 1 g en 1 perfusion par jour, pendant 3 à 5 jours, le conditionnement de SOLUMEDROL 500 mg en boîte de 10 flacons, sans solvant de reconstitution, n'est pas adapté à une utilisation en ville.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 65%**

---

<sup>27</sup> Source du PMSI disponible sur : <http://www.atih.sante.fr>