



Denis Pouchain¹, Gérard Le Roux²,
Vincent Renard², Rémy Bousageon^{3,4}
et le Conseil scientifique du Collège
national des généralistes enseignants

1. Département de médecine générale,
Université de Tours.

2. Département de médecine générale,
Université Paris-Est Créteil.

3. Département de médecine générale,
Université de Lyon.

4. UMR 5558 - CNRS LBBE, Lyon.

denis.pouchain@free.fr

exercer 2018;148:460-4.

Approches théorique, scientifique et réglementaire de l'homéopathie

*Theoretical, scientific and regulatory approaches
of homeopathy*

« Un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades
est porté à croire que la guérison est due à son traitement.
Souvent, des médecins se vantent d'avoir guéri tous leurs malades
par un remède qu'ils ont employé. Mais la première chose
qu'il faudrait leur demander, ce serait s'ils ont essayé de ne rien faire,
c'est-à-dire de ne pas traiter d'autres malades ; car, autrement,
comment savoir si c'est le remède ou la nature qui a guéri ? »

Claude Bernard

INTRODUCTION

La pratique et l'utilisation de l'homéopathie sont inégalement réparties dans le monde. C'est en Allemagne, aux Pays-Bas et en Belgique que se situent ses plus ardents défenseurs¹. En France, le taux annuel de recours des patients à l'homéopathie est de 36 % alors qu'il est de 2 % en Grande-Bretagne¹. Elle compte pour 0,3 % des dépenses de santé et 2 % des remboursements de la Caisse nationale d'assurance maladie¹. Cette méthode thérapeutique s'est également développée au Brésil, en Argentine et au Pakistan. *A contrario*, plus de 200 pays (en particuliers anglo-saxons) l'ignorent totalement.

Au printemps dernier, une tribune publiée dans un grand quotidien a remis en cause l'intérêt thérapeutique de l'homéopathie, la compétence et l'honnêteté de ses prescripteurs (accusés de charlatanisme) et le remboursement de ces pratiques².

Quels sont les principes théoriques qui sous-tendent l'homéopathie ? Quelles sont les résultats de son évaluation scientifique ? Quel est le statut réglementaire de l'homéopathie en France ?

LES QUATRE PRINCIPES FONDAMENTAUX DE L'HOMÉOPATHIE

Préambule

L'homéopathie : du grec *hómoios* (similaire) et *páthos* (souffrance ou maladie) est une modalité thérapeutique née en 1796 sous la plume du Dr Samuel Hahnemann qui a expérimenté et décrit les effets de l'écorce de quinquina sur lui-même : « *Je pris pendant plusieurs jours 13 g de quinquina chaque jour. Mes pieds et mes mains se refroidirent et je me sentis fatigué et somnolent, puis je commençai à avoir des palpitations et mon pouls devint dur et rapide. J'éprouvai une impression de malaise insupportable [...]. Les symptômes étaient à leur paroxysme deux ou trois heures après avoir pris le remède, puis diminuaient pour réapparaître à nouveau, quand je répétais la dose. J'arrêtai le quinquina et me sentis tout à fait bien. En résumé : le quinquina, remède qui soigne la fièvre, provoque les apparences de la fièvre chez le sujet sain* ».

Samuel Hahnemann a ainsi posé le principe qu'il fallait soigner le mal par le mal. À la suite de cette observation toute personnelle, les principes fondamen-

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir
aucun conflit d'intérêts en relation
avec le contenu de cet article.

Les liens d'intérêt éventuels de chacun
des auteurs sont disponibles sur le site :
www.transparence.sante.gouv.fr

taux de l'homéopathie ont été établis en 1810 dans un ouvrage en 20 volumes titré *Organon de l'art de guérir*³. La démarche théorique et la construction de ce traité sont parfois difficiles à comprendre et très éloignées des travaux publiés par Claude Bernard dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* 45 ans plus tard⁴. Cette démarche était fondée sur quatre principes reposant sur la seule imagination de son auteur et éloignés des sciences fondamentales inexistantes à l'époque (chimie et pharmacologie).

Le principe de pathogénésie (ou similitude)

Il postule qu'une substance plus ou moins toxique (poison) provoquant un ensemble de signes ou de symptômes chez un sujet sain est capable d'éliminer ces signes ou symptômes chez un sujet malade. Par exemple, la noix vomique qui est émétisante chez un sujet normal serait capable de supprimer les vomissements d'un sujet malade grâce à sa préparation homéopathique. Afin d'obtenir un résultat thérapeutique dénué des effets toxiques du « poison », il faut que la substance soit administrée à dose infinitésimale, ce qui implique le second principe.

Le principe de haute dilution

Cette procédure dite centésimale hahnemannienne (CH) consiste à :

- déposer une goutte du principe actif dans un récipient et lui ajouter 99 gouttes de solvant (eau et/ou alcool), ce qui équivaut à une dilution de 1/100 volumes ou 1 CH ;

- puis déposer une goutte du mélange 1 CH dans un autre récipient et de nouveau lui ajouter 99 gouttes de solvant, ce qui aboutit à une dilution de 1/10 000 volumes ou 2 CH ;

- déposer ensuite une goutte du mélange 2 CH dans un récipient distinct et encore lui ajouter 99 gouttes de solvant, ce qui aboutit à une dilution de 1/1 000 000 volumes ou 3 CH ;

- et ainsi de suite...

De ce fait, une dilution de 5 CH correspond à une goutte de principe actif diluée dans une piscine olympique

(3 750 m³), une dilution de 11 CH à une goutte de principe actif diluée dans la mer Méditerranée et une dilution de 23 CH à une goutte de principe actif diluée dans la totalité des océans de la planète.

Une autre méthode de dilution (dite de Semen Korsakov) consiste à vider totalement et rincer le flacon de chaque dilution avant la suivante, puis d'ajouter 99 gouttes de solvant, et de recommencer.

La théorie qui sous-tend ces dilutions est que ce mélange garde une « trace » du principe actif poison – comme ce que les expériences sur la mémoire de l'eau ont tenté de démontrer plus tard⁵ –, et que plus c'est dilué, plus c'est fort (sous-entendu efficace), et moins c'est dangereux. À l'époque, les connaissances et les techniques en chimie étaient insuffisantes pour affirmer l'absence totale de principe actif dans les hautes dilutions, et ce sont les progrès de cette science fondamentale au début du xx^e siècle qui l'ont attestée.

En l'absence de modèle pharmacologique établi, et pour crédibiliser sa théorie, Samuel Hahnemann a proposé un troisième principe.

Le principe de dynamisation

Encore appelé « succussion », ce principe consiste à secouer chacune des dilutions avec la même amplitude et à la même vitesse afin que la « trace » de principe actif soit harmonieusement répartie dans le mélange, ce qui préserverait ses propriétés pharmacologiques. Pour que la succussion soit valide, chaque dilution doit être secouée 150 fois en exactement 7 secondes, ce qui pour une dilution à 25 CH, par exemple, correspond à 3 750 secousses strictement identiques (150 par CH) en 175 secondes⁶.

Le principe d'individualisation

L'homéopathie distingue davantage des « types humains » que des maladies ou des symptômes. Par exemple, un patient peut être plutôt « *nux vomica* » ou « *phosphorus* », « *sulfur* », « *arsenicum* » ou « *pulsatilla* ». Ces typologies font qu'un même remède

homéopathique peut être utilisé (à des dilutions différentes) pour traiter le même symptôme chez des patients différents mais que le choix du remède et/ou de la dilution peut davantage dépendre du « profil patient » que du symptôme à traiter. Par exemple, un même remède peut être utilisé pour traiter les symptômes du syndrome du côlon irritable d'un patient et l'insomnie ou la migraine d'un autre patient.

Commentaires

En dehors de l'absence de fondement scientifique permettant de les justifier, quelques paradoxes interrogent ces principes. Par exemple, la spécialité Homeovox[®] qui est utilisée dans les extinctions de voix est à base de *mercurius*, alors que le mercure n'est soluble ni dans l'eau ni dans l'alcool... De son côté, la spécialité Oscillococcinum[®] est fabriquée à partir d'extraits de foie et de cœur de canard autolysés (en décomposition) de la famille des *Anas barbariae*. Elle est promue dans les états grippeux et autres fièvre, frissons, maux de tête et courbatures, et n'est disponible que dans une seule dilution (200^e K de Semen Korsakov). Comme le signalent les spots télévisés, elle est indiquée « pour tout le monde », ce qui est contraire au principe d'individualisation.

Dans les années 1920, Oscillococcinum[®] a empiriquement été imaginé par Joseph Roy, qui a « secoué » (oscillé) des « oscillocoques », bactéries qu'il déclara avoir découvertes au microscope dans divers cas d'infections et en particulier de grippe. L'existence de l'oscillocoque n'a jamais été confirmée, et les observations de Roy n'ont jamais été reproduites.

Les remèdes homéopathiques peuvent être fabriqués à partir de plantes mais aussi de composés chimiques, de champignons, d'animaux ou de minéraux. Ils visent des symptômes ou des maladies dont la nosologie est parfois floue, voire inattendue et peuvent reposer sur des « principes actifs » inhabituels (**tableaux 1 et 2**).



<i>Natrum muriaticum</i>	Sel de cuisine	<i>Herpes zoster</i>	Sérosité de zona
<i>Raphanus niger</i>	Radis noir	<i>Oscillocoquinum</i>	Foie et cœur de canard en décomposition
<i>Taraxacum officinale</i>	Pissenlit	<i>Blata orientalis</i>	Blatte
<i>Bufo</i>	Venin de crapaud	<i>Tonsillinum</i>	Extraits d'amygdales infectées
<i>Formica rufa</i>	Extrait de fourmi rouge	<i>Mephitis putorius</i>	Sécrétion de glande anale de putois
<i>Pyrogenium</i>	Viande pourrie	<i>Gun powder</i>	Poudre à canon
<i>Dolichos pruriens</i>	Poil à gratter	<i>Mercurius</i>	Mercure (non soluble)
<i>Lac caninum</i>	Lait de chienne	<i>Alium sativum</i>	Ail

Tableau 1 - Principes actifs et bases de fabrication de quelques préparations homéopathiques.

Mauvaise humeur	<i>Chamomilla</i>
Avortement hémorragique	<i>Cinnamonum</i>
Le temps passe trop vite	<i>Cocculus indicus</i>
Homme à liaison illégitime	<i>Fluorur acidum</i>
Pensées paradoxales	<i>Ignatia amara</i>
Envie d'uriner liée aux émotions	<i>Argentum nitricum</i>
Spasmes du rectum après coït	<i>Mercurius corrosivus</i>
Immoralité	<i>Opium</i>
Timidité	<i>Pulsatilla nigricans</i>
Nervosité	<i>Actea racemosa</i>
Cancer de l'estomac	<i>Arsenicum album</i>
Tuberculose	<i>Arsenicum iodatum</i>

Tableau 2 - Exemples de symptômes ou maladies ayant des « indications » homéopathiques.

L'HOMÉOPATHIE À L'ÉPREUVE DE L'EXPÉRIMENTATION SCIENTIFIQUE

Toute théorie médicale issue d'hypothèses générées par un professionnel de santé et confortées par de nombreux témoignages subjectifs et favorables de patients doit être confrontée à l'épreuve de l'expérimentation scientifique⁴. L'absence de tout modèle de pharmacologie fondamentale moderne susceptible de justifier et de valider des hypothèses émises au XVIII^e siècle ne devrait pas conduire à y consacrer des moyens pour l'ex-

périmenter. Cependant, l'expansion de l'homéopathie en France, sa reconnaissance ordinaire, le remboursement dérogatoire de ses remèdes, et l'équité de prise en charge des médicaments conventionnels par la solidarité nationale justifient que son efficacité soit scientifiquement évaluée.

La seule et unique méthode susceptible d'apporter des preuves de causalité solides de l'effet d'une thérapeutique est l'essai comparatif randomisé (ECR), de préférence en double insu *versus* placebo ou pas de traitement (ce qui handicape fortement le double insu) ou *versus* un comparateur actif validé.

Le principe d'individualisation de l'homéopathie complique un peu le schéma méthodologique, la conduite et l'analyse statistique des ECR évaluant l'homéopathie, mais ils sont réalisables. Afin de préserver sa réputation de thérapeutique efficace et bien tolérée, l'industrie de l'homéopathie a entrepris de nombreux ECR *vs* placebo (plus rarement *vs* comparateur actif) dans de multiples situations cliniques symptomatiques. Les résultats sont contrastés : certains essais ont montré que le remède homéopathique était plus efficace que le placebo et d'autres non. Tous les essais positifs étaient entachés de biais méthodologiques et/ou biostatistiques plus ou moins réducteurs, rendant les résultats douteux, voire suspects de fraude⁷. Par exemple, l'essai français qui a évalué l'opium à dilution homéopathique dans le rétablissement du transit intestinal après chirurgie abdominale a conduit à des résultats négatifs⁸.

Une première revue de la littérature a été publiée dans le *Lancet* en 2005⁹. Elle portait sur 110 essais randomisés homéopathiques appariés aléatoirement et comparés à 110 essais allopathiques conventionnels. Dans les deux groupes, cette revue a montré que les plus petits essais et ceux de mauvaise qualité méthodologique avaient une probabilité plus forte de montrer une efficacité significativement supérieure au placebo que les essais plus puissants et de bonne qualité. En restreignant l'analyse à ces derniers (peu ou non biaisés), cette revue de la littérature concluait que « *les résultats sont compatibles avec la notion que les effets observés avec l'homéopathie sont similaires à ceux d'un placebo* ».

Plus récemment, les autorités sanitaires australiennes ont conduit une immense revue exhaustive de la littérature sur les effets de l'homéopathie dans toutes les « indications » dans lesquelles elle a été testée¹⁰. Ce travail a été piloté par Paul Glasziou, médecin généraliste reconnu pour sa rigueur et ses qualités de chercheur. Sur les 1 367 articles identifiés (essais randomisés et revues systématiques) à l'aide d'une équation de recherche bibliographique pertinente,

seulement 60 (4,4 %) publications de qualité méthodologique suffisante ont été retenus et 57 incluses dans la revue systématique. Les 1 307 (95,6 %) articles non retenus l'ont été pour : duplication (27 %), méthode inadéquate (59 %), intervention inopportune (5 %), critère de jugement principal inapproprié (3 %) et autres raisons (1,6 %).

Les deux conclusions de ce gigantesque travail sont les suivantes :

- conclusion pour les patients : « *Il y a pénurie d'essais de bonne qualité et de taille suffisante ayant évalué l'efficacité des traitements homéopathiques quelle qu'en soit l'indication. Les preuves disponibles ne sont pas convaincantes et ne démontrent pas que l'homéopathie est une méthode thérapeutique ayant une efficacité supérieure à celle du placebo dans toutes les indications cliniques dans lesquelles elle a été évaluée* » ;

- conclusion pour les professionnels de santé : « *Il n'y a pas de preuves dignes de confiance issues de la recherche démontrant que l'homéopathie est efficace pour traiter les troubles de santé qu'elle a considérés : qualité méthodologique médiocre, effectifs insuffisants pour solidement démontrer que le remède homéopathique est plus efficace qu'un placebo, ou aussi efficace qu'un médicament actif. Dans certaines indications, l'homéopathie a démontré qu'elle n'était pas plus efficace qu'un placebo. Dans certaines autres indications elle a démontré qu'elle était plus efficace que le placebo, mais dans tous ces cas les essais étaient de médiocre qualité méthodologique, interdisant toute conclusion formelle. Dans les autres indications, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité ou non de l'homéopathie versus placebo parce que les preuves de bonne qualité sont insuffisantes. L'homéopathie ne doit pas être utilisée pour traiter des problèmes de santé chroniques, graves ou susceptibles de le devenir* ».

Au total, en ne retenant que les essais de bonne qualité méthodologique, le passage de l'homéopathie au tamis et aux exigences de l'expérimentation scientifique démontre qu'elle n'est pas plus efficace qu'un placebo, quels que soient les symptômes ou les signes considérés. Incidemment,

tous ces résultats soulignent qu'il est méthodologiquement très difficile (voire impossible) pour un placebo de démontrer qu'il est supérieur à lui-même⁸.

Malgré les principes fondamentaux plus ou moins nébuleux de l'homéopathie et les données scientifiques disponibles n'apportant pas d'argument en faveur d'une efficacité spécifique, cette approche thérapeutique a un grand succès auprès de nombreux patients. Dans une étude déclarative, les motifs les plus fréquemment rapportés conditionnant le choix des patients adeptes des médecines « alternatives » (dont l'homéopathie) étaient les suivants : la crainte des effets indésirables des médicaments conventionnels, l'espoir d'influencer l'histoire de la maladie vers la guérison, la promotion du « bien-être naturel », l'aspiration à autocontrôler sa santé, la recherche d'un soulagement physiologique des symptômes, l'intention de renforcer spontanément les défenses immunitaires de l'organisme, et la quête de soins holistiques¹¹.

APPROCHE RÉGLEMENTAIRE DU REMBOURSEMENT DE L'HOMÉOPATHIE

En France, la décision de remboursement d'un médicament est, *in fine*, du ressort du ministre de la Santé, qui signe le décret publié au *Journal officiel*. Cette décision repose sur :

- l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans une indication thérapeutique précise dépendante des caractéristiques méthodologiques et des populations incluses dans les essais pivots conduits (le plus souvent) par un industriel du médicament ;

- l'avis de la commission de la Transparence (CT) dite indépendante, et abritée par la Haute Autorité de santé (HAS). La CT est chargée d'éclairer le ministre sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament par la collectivité nationale. Cet avis sur le remboursement, appelé service médical rendu (SMR), est intrinsèque à l'indication d'AMM. Il repose sur des critères précis : la gravité

de la maladie, le besoin thérapeutique couvert ou non, la disponibilité d'alternatives thérapeutiques (y compris non médicamenteuses), la nature préventive, curative ou symptomatique du médicament, le rapport efficacité-effets indésirables observé dans les essais (de qualité) et l'intérêt de santé publique¹². Le SMR attribué peut être insuffisant (pas de remboursement), faible (remboursement à 15 %), modéré (30 %), important (65 %) ou indispensable (100 %).

Dans ce contexte réglementaire, les remèdes homéopathiques n'ont jamais été évalués par la CT car ils n'ont pas d'AMM. Cependant, ils disposent d'une dérogation instaurée en 1984 par la ministre de la Santé Georgina Dufoix, acquise aux médecines non conventionnelles. Depuis cette date, l'homéopathie est remboursée par l'Assurance maladie (initialement à 65 %, et actuellement à 30 %) sans évaluation de son efficacité, la CT devant se contenter de jouer les chambres d'enregistrement, à son corps défendant¹³.

La situation paradoxale de ces remèdes soulève la question de l'équité vis-à-vis des autres médicaments remboursés, scientifiquement évalués par la CT et qui, eux, ont démontré leur efficacité spécifique *versus* placebo ou comparateur actif. Dans le contexte de la remise en cause de ce paradoxe, le collège de la Haute Autorité de santé a été saisi par le ministère de la Santé « *pour se prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments homéopathiques au regard des données existantes* ». Fondamentalement, la démarche ministérielle revient à soulever la question du remboursement des placebos par la collectivité nationale.

CONCLUSION

L'homéopathie est une modalité thérapeutique fondée sur des théories formulées à la fin du XVIII^e siècle qui sont en totale contradiction avec les données issues des sciences fondamentales, expérimentales et cliniques modernes. Ces théories n'ont jamais été validées, et ont été réfutées par les essais ran-



domisés comparatifs de bonne qualité. La synthèse de ces derniers a confirmé que l'homéopathie n'était pas plus efficace qu'un placebo, celui-ci n'étant pas dénué d'efficacité par ailleurs (ce qui sera l'objet d'un autre article).

Le remboursement à 30 % de l'homéopathie repose sur une dérogation ministérielle arbitraire. Ces remèdes n'ont pas été soumis aux évaluations scientifiques obligatoires pour le remboursement des médicaments conven-

tionnels fondées sur la démonstration d'une efficacité spécifique. À la lumière des principes qui régissent le remboursement des thérapeutiques en France, il n'y a pas de raison de continuer à rembourser l'homéopathie. ♦

Résumé

Les principes de l'homéopathie ont été édictés par le Dr Samuel Hahnemann en 1810. Ils reposent sur les hypothèses de pathogénésie (ou similitude) des hautes dilutions (pour éviter la toxicité du principe actif-poison), de la dynamisation (ou succussion), et de l'individualisation relative à chaque patient.

Passée au tamis de l'expérimentation scientifique, il est solidement démontré que l'efficacité de l'homéopathie sur les symptômes et les signes qu'elle entend éliminer ou soulager n'est pas différente de celle d'un placebo.

En France, le remboursement des médicaments est décidé par le ministère de la Santé après avis de la commission de la Transparence sur le service médical rendu. Les remèdes homéopathiques bénéficient d'un remboursement à 30 % par dérogation ministérielle datée de 1984 alors qu'ils n'ont jamais été évalués par la commission de la Transparence. L'homéopathie relève de principes théoriques qui sont en totale contradiction avec les données issues des sciences fondamentales, expérimentales et cliniques modernes. La saisine du collège de la Haute Autorité de santé par le ministère de la Santé pour se « prononcer sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments (remèdes) homéopathiques au regard des données existantes » devrait le confirmer.

→ **Mots-clés** : homéopathie ; efficacité ; placebo ; remboursement.

Summary

The principles of homeopathy were enacted by Dr. Samuel Hahnemann in 1810. They are based on assumptions of pathogenesis (or similarity), high dilutions (to avoid the toxicity of the active ingredient-poison), dynamization (or succussion), and the individualization of each patient. Having passed through the sieve of scientific experimentation, it is well established that the effectiveness of homeopathy on the symptoms and signs it intends to eliminate or relieve is not different from that of a placebo.

In France, the reimbursement of drugs is decided by the Ministry of Health after consulting the Transparency Commission on the actual benefit. Homeopathic remedies receive a 30% reimbursement by ministerial exemption introduced in 1984 while they have never been evaluated by the Commission.

Homeopathy is based on theoretical principles that are in complete contradiction with data from modern basic, experimental and clinical sciences. The referral to the College of the Health authority by the Ministry of Health to "decide on the merits of the management of homeopathic medicines (remedies) based on existing data" should confirm this.

→ **Keywords**: homeopathy; efficacy; placebo; reimbursement.

Références

1. **Anonyme.** La recherche 1998;310. Disponible sur : <http://homeoint.org/journal/jour9811/a14.htm> [consulté le 28 novembre 2018].
2. **Collectif FakeMed.** Comment agir contre les fake médecines. Cabestany : collectif FakeMed, 2018. Disponible sur : <http://fakemedecine.blogspot.com/2018/03/comment-agir-contre-les-fake-medecines.html> [consulté le 28 novembre 2018].
3. **Hahnemann S.** Exposition de la doctrine médicale homéopathique ou Organon de l'art de guérir (1834). Paris : Hachette BNF, 2017.
4. **Bernard C.** Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865). Paris : Flammarion, 1984.
5. **Davenas E, Poitevin B, Benveniste J.** Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacology* 1987;135:313-9.
6. **Laboratoires Boiron.** La fiabilité du médicament homéopathique. Mes-simy : Boiron, 2018. Disponible sur : <https://www.boiron.fr/l-entreprise/expert-de-l-homeopathie/la-fiabilite-du-medicament-homeopathique> [consulté le 28 novembre 2018].
7. **Gótzsche P, Renckens C.** Trials of homeopathy. *Lancet* 1993;341:1533-4.
8. **Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Schwartz D, Benveniste J, Coquin Y.** Controlled clinical trial of homoeopathy in postoperative ileus. *Lancet* 1988;332:95-6.
9. **Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al.** Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
10. **National Health and Medical Research Council.** Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating a clinical condition. Canberra : NHMRC, 2015. Disponible sur : <https://nhmrc.gov.au/about-us/publications/evidence-effectiveness-homeopathy-treating-health-conditions> [consulté le 28 novembre 2018].
11. **Ernst E, Hung SK.** What do patients using complementary and alternative medicine hope for? *Patient Centered Outcomes Research* 2011;4:89-101.
12. **Haute Autorité de santé.** La commission de la Transparence précise et adapte ses principes d'évaluation des médicaments. Saint-Denis : HAS, 2018.
13. **Haute Autorité de santé.** Aesculus composé Boiron. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2863012/fr/aesculus-compose-boiron [consulté le 28 novembre 2018].