



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTE

# L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire

Evaluation du service rendu à la collectivité

**Document court**

**Décembre 2011**

[Version du document non soumis à relecture orthographique et typographique]

Le rapport d'évaluation (texte long) de cette évaluation est  
téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service documentation et information des publics  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>Objectif, champ, et méthodologie de l'évaluation</b>	<b>3</b>
1. Historique et champ de l'évaluation .....	3
2. Objectif .....	4
3. Méthode .....	4
<b>Evaluation</b>	<b>8</b>
Eléments de contexte.....	8
La petite taille est-elle une pathologie ? .....	11
Que sait-on sur l'image sociétale de la petite taille ? .....	13
Quels sont les aspects éthiques du traitement ? .....	14
Que sait-on de l'histoire naturelle de la maladie.....	14
Quel est l'impact de la petite taille sur la qualité de vie ? .....	17
Les données concernant les petites tailles idiopathiques peuvent-elles être extrapolées à l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel » ? .....	18
Quelle est l'efficacité à long terme de l'hormone de croissance et après arrêt du traitement ? .....	19
Quelle est la pertinence clinique de la quantité d'effet observée dans les études ? .....	19
Quelle est la durée optimale de traitement ? .....	21
Doit-on réviser les critères d'arrêt du traitement ? .....	21
Quel est l'impact du mode d'administration sur la qualité de vie ? .....	22
Quelle est la tolérance à long terme ? .....	23
Quelles sont les données d'utilisation disponibles (durée d'utilisation, motifs d'arrêt, observance) ? .....	25
Quel est l'impact économique du traitement et de sa prise en charge ? .....	27

<b>Doit-on maintenir le seuil de - 3DS comme critère de remboursement dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » ?</b> .....	<b>31</b>
<b>Appréciation du Service Rendu à la collectivité par l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire</b>	<b>34</b>
<b>Préambule</b> .....	<b>34</b>
<b>Préalable : Evaluation de la dimension médicale individuelle</b> .....	<b>34</b>
<b>Critères d'évaluation du service rendu à la collectivité</b> .....	<b>37</b>
<b>Avis de synthèse du collège de la HAS</b>	<b>48</b>
<b>Perspectives et pistes de recherche</b>	<b>49</b>
<b>Annexe 1. Abréviations</b>	<b>50</b>
<b>Annexe 2. Synthèse du rapport d'évaluation</b>	<b>52</b>
<b>Participants</b>	<b>66</b>
<b>Fiche descriptive</b>	<b>70</b>

# Objectif, champ, et méthodologie de l'évaluation

L'évaluation de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire est une évaluation du service rendu à la collectivité (SeRC) menée dans le cadre d'une réévaluation de classe thérapeutique. Elle vise à éclairer en premier lieu la décision publique. Elle contient également des données scientifiques nécessaires à l'élaboration de documents destinés au prescripteur.

## 1. Historique et champ de l'évaluation

Cette évaluation fait suite à une auto saisine en 2007 de la Commission de la transparence (CT) lors de l'examen de l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus » (*Small for gestational age - SGA*). En effet, la CT soulignait dans ces avis que :

- le bénéfice du traitement par hormone de croissance n'était pas démontré en termes d'amélioration de la taille définitive ;
- il existait chez ces mêmes enfants des incertitudes sur la tolérance à long terme d'un tel traitement.

La CT indiquait que si l'on considère que la petite taille ne constitue pas en soi une maladie, le recours à une supplémentation par hormone de croissance devait être fait avec prudence chez des enfants qui n'avaient pas de déficit. Les effets à long terme de l'exposition à des quantités supra physiologiques d'hormone de croissance sont en effet très incomplètement connus et les effets pathologiques d'un excès d'hormone de croissance sont bien connus chez l'adulte ; la stimulation de la production d'IGF-1, cytokine capable de stimuler la croissance des tumeurs ne devant pas être négligée.

En 2008, la Haute Autorité de santé (HAS) a décidé d'étendre l'évaluation à l'ensemble des indications de l'AMM qui concernent des enfants n'ayant pas de déficit en hormone de croissance non déficitaires pour les raisons suivantes :

- recoupement de certaines indications et nécessité d'une appréhension globale des thématiques évaluées ;
- existence de problématiques communes dans ces indications ;
- éléments propres à certaines indications pouvant éclairer l'évaluation d'autres indications.

Ainsi, l'évaluation porte sur les 5 indications de l'hormone de croissance qui concernent les enfants non déficitaires<sup>1</sup> : retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus, lié à un syndrome de Turner, à un syndrome de Prader-Willi, à une insuffisance rénale chronique (IRC), à un déficit du gène SHOX (*Short Stature HOmeoboX- Containing gene*) confirmé par un test ADN.

Les indications « petite taille idiopathique (PTI)<sup>2</sup> » et le syndrome de Noonan, pour lesquelles l'hormone de croissance a l'AMM aux Etats Unis, mais pas en Europe n'ont pas été incluses.

## 2. Objectif

L'évaluation a pour objectif de :

- répondre aux interrogations de la Commission de la transparence portant sur l'amélioration de la taille adulte, la tolérance à long terme et sur le caractère pathologique de la petite taille et, ainsi de l'éclairer sur les avis qu'elle pourra émettre ;
- de documenter les dimensions du SeRC afin d'éclairer le Collège de la HAS sur l'avis qu'il pourra émettre.

## 3. Méthode

### Méthode d'évaluation

La réévaluation de classe thérapeutique s'effectue selon la méthode d'évaluation des technologies de santé dans le cadre d'une démarche globale d'évaluation du SeRC.

---

<sup>1</sup> En France, l'hormone de croissance est par ailleurs indiquée dans les situations suivantes :

- chez l'enfant : retard de croissance lié à un déficit somatotrope,
- chez l'adulte : traitement substitutif d'un déficit somatotrope sévère.

<sup>2</sup> La PTI est le terme utilisé pour caractériser des enfants très petits (i.e.  $-2$  SD ou plus par rapport à la taille normale) par rapport aux enfants de leur âge, que ce soit pour des raisons indéterminées ou liées à l'hérédité. La PTI constitue le diagnostic le plus fréquent en cas de retard de croissance statural et également un groupe de patients hétérogènes. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion fondé sur l'absence de cause identifiée de petite taille. En 1996, un consensus d'expert a divisé les PTI en petite taille familiale et petite taille non familiale. La cause de la petite taille n'est par définition pas connue et, les enfants présentant une PTI ne sont pas déficients en hormones de croissance.

Aux Etats-Unis, la PTI constitue une indication des traitements par hormones de croissance. Au Royaume-Uni, le volume de prescription dans cette indication a conduit le NHS HTA à évaluer les traitements, en termes d'efficacité et de coût-efficacité, dans cette population.

Les dimensions du SeRC, de nature collective, sont l'efficience (rapport coût/efficacité), le coût d'opportunité ainsi que le coût global pour la collectivité, l'équité et égalité d'accès aux soins, les aspects organisationnels et professionnels, les effets allant au-delà de la personne traitée (i.e. externalités, pouvant être liées à la santé ou non), la cohérence avec la politique de santé publique, les aspects sociaux, les aspects éthiques et moraux, les aspects réglementaires/juridiques.

En lien avec la CT, la Direction générale de la santé (DGS) et la direction de la Sécurité sociale (DSS), afin d'organiser l'évaluation, la HAS a défini 15 questions à traiter :

- La petite taille est-elle une pathologie ?
- Que sait-on sur l'image sociétale de ce type de la petite taille ?
- Quels sont les aspects éthiques du traitement ?
- Que sait-on de l'histoire naturelle de la « maladie » ?
- Quel est l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des patients ?
- Les données concernant les petites tailles idiopathiques peuvent-elles être extrapolées à l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel » ?
- Quelle est l'efficacité à long terme de l'hormone de croissance et après arrêt du traitement ?
- Quelle est la pertinence clinique de la quantité d'effet observée dans les études ?
- Quelle est la durée optimale de traitement ?
- Doit-on réviser les critères d'arrêt du traitement ?
- Quel est l'impact du mode d'administration sur la qualité de vie ?
- Quelle est la tolérance à long terme ?
- Quelles sont les données d'utilisation dont on peut disposer (durée d'utilisation, motifs d'arrêt, observance) ?
- Quel est l'impact économique du traitement et de sa prise en charge ?
- Doit-on maintenir le seuil de -3DS comme critère de remboursement dans l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel » ?

## Méthode de travail

La méthode de travail a reposé, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis de

2 groupes pluridisciplinaires de professionnels, d'institutions et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème de l'évaluation (groupe de travail et groupe de lecture).

L'analyse et la synthèse critiques de la littérature ont été effectuées par la HAS qui a rédigé un rapport scientifique d'évaluation (document long) ainsi qu'une synthèse (annexe 2 du présent document court). La recherche bibliographique initiale a porté sur la période janvier 2002 – juillet 2009, avec une veille jusqu'en juin 2011. Au total, 4 791 articles scientifiques ont été identifiés, 1 485 articles ont été retenus et analysés, dont 482 cités. Dans les 5 indications concernées, ont été également réalisées une méta-analyse des essais cliniques (efficacité des traitements) ainsi qu'une modélisation (efficience) et des analyses d'impact budgétaire.

Tout au long du processus de rédaction du rapport d'évaluation (document long), un groupe de travail a été consulté. Les experts de ce groupe ont complété une déclaration d'intérêt. A l'occasion de réunions de travail qui ont eu lieu entre septembre 2008 et juillet 2010, ils ont été invités à donner leur avis sur la qualité du rapport et à apporter tous les compléments d'information utiles pour décrire le contexte français (état des pratiques, travaux scientifiques en cours, etc.). Le groupe de travail est le garant scientifique de l'évaluation et de sa cohérence avec la pratique. La synthèse des données disponibles ainsi que la synthèse des avis du groupe de travail (présentées dans l'annexe 2) ont également été examinées et discutées par le groupe de travail.

Dans les dernières phases de consultation du groupe de travail, en mai et juin 2010, le document a été soumis à un groupe de lecture dont le rôle est de donner un avis sur le fond et la forme des documents (document long et synthèse) et, le cas échéant sur les propositions de conclusions de la HAS. Leurs remarques ont été analysées par la HAS et discutées avec le groupe de travail.

A l'issue de la phase de consultation des experts qui s'est achevée en septembre 2010, la HAS a rédigé les réponses aux 15 questions d'évaluation et a documenté les dimensions du SeRC.

Durant cette période, en décembre 2010, de nouvelles données de tolérance ont été rendues publiques par l'Afssaps sous forme d'une communication orale à l'occasion d'une réunion à laquelle a participé la HAS puis d'une conférence de presse<sup>3</sup>. L'Agence européenne du médicament a été saisie par l'Afssaps pour une réévaluation de la balance bénéfice risque. L'EMA a conclu en mai 2011 à l'absence d'inquiétude immédiate tout en recommandant aux prescripteurs de respecter strictement les indications et

---

<sup>3</sup> Premiers résultats de l'étude SAGHE « Santé Adulte GH Enfant », étude épidémiologique sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance.



les doses de l'AMM. La dose de 50µg/kg/jour ne devant pas être dépassée. Ces éléments nouveaux relatifs à la tolérance ont été intégrés au rapport d'évaluation (document long et court) mais n'ont pu être pris en compte par le groupe de travail qui n'a pu se prononcer sur ces données. Ainsi, il est important de noter que les avis du groupe de travail figurant dans l'annexe 2 se rapportent à un moment où ces informations n'étaient pas connues.

Enfin, le processus de réalisation de l'évaluation ainsi que la version finale des documents long et court ont été discutés par la Commission Evaluation Economique et Santé Publique de la HAS qui a remis son avis au Collège de la HAS le 16 février 2011. Ce dernier, en sa session du 6 juillet 2011, a réalisé un 1<sup>er</sup> examen des documents d'évaluation. Puis, les associations de patients et les professionnels de santé concernés ont été entendus par le Collège de la HAS. Leurs observations et remarques ont été, le cas échéant retenues. Enfin, le Collège de la HAS a validé l'ensemble des travaux le 21 décembre 2011 et en a autorisé la diffusion.

## Gestion des conflits d'intérêts

Au démarrage des travaux, les déclarations d'intérêts des membres non institutionnels du groupe de travail ont été analysées au regard de la grille d'analyse des intérêts déclarés figurant dans le *Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits* à la date de démarrage de cette évaluation, soit en 2007. Six experts avaient des conflits majeurs. A titre exceptionnel, la HAS a décidé d'avoir recours à l'expertise de ces 6 experts pour les raisons suivantes :

- une connaissance des pathologies et une expérience dans la prise en charge des patients concernées par la réévaluation était nécessaire afin d'éclairer l'analyse des données de la littérature et s'agissant pour la plupart de maladies rares voire très rares, les experts sont très peu nombreux et souvent ceux qui ont participé aux essais réalisés pour le développement et le suivi de l'hormone de croissance, promus par l'industrie pharmaceutique ;
- des études concomitantes, menées par des agences sanitaires et auxquelles participaient un certain nombre d'entre eux, étaient nécessaires et utiles à l'évaluation.

En conséquence, dans les documents d'évaluation, la HAS s'est attachée à séparer explicitement la synthèse des données disponibles de l'avis du groupe de travail. Ses conclusions propres (réponses aux 15 questions et appréciation du SeRC) n'ont pas été discutées par les experts du groupe de travail.

Les déclarations de l'ensemble des experts du groupe de travail sont consultables sur le site Internet de la HAS.

## Evaluation

L'évaluation s'appuie sur l'analyse des données disponibles et les avis des experts consultés dont la synthèse figure en annexe 2.

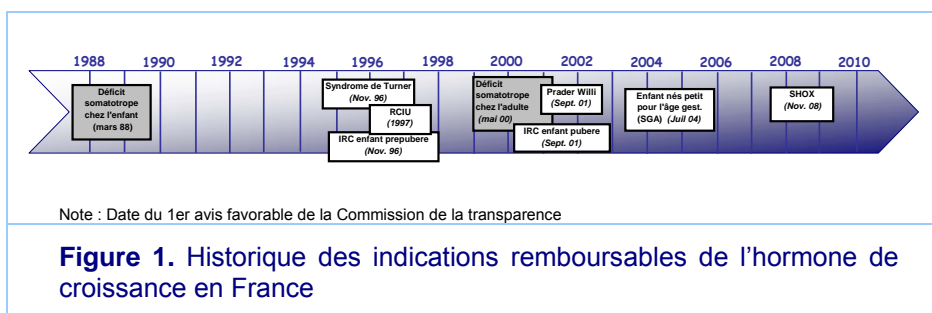
### Eléments de contexte

#### L'hormone de croissance

L'hormone de croissance humaine (*Growth Hormone*: GH), ou somatotropine, est une substance produite jour et nuit par l'antéhypophyse et libérée dans la circulation sanguine. Elle joue un rôle important dans le métabolisme et favorise la synthèse des protéines, la consommation des graisses, diminue la fragilité des os, participe à la sensation de bien être. Chez l'enfant, l'hormone de croissance stimule la croissance. Son action se fait soit directement sur les tissus cibles (os, muscles, tissus adipeux), soit par l'intermédiaire des facteurs de croissance IGF (*insuline like growth factors*), particulièrement l'IGF-1 qui stimule la croissance et la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée).

Depuis 1985, l'hormone de croissance est produite par génie génétique (i.e. hormone de croissance biosynthétique ou somatotropine). Elle est de séquence identique à l'hormone de croissance humaine.

Depuis la mise à disposition de l'hormone de croissance biosynthétique, les indications se sont peu à peu étendues à des populations d'enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance (Fig 1).



L'hormone de croissance biosynthétique est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques et bénéficie du statut de médicament d'exception<sup>4</sup>. Le taux de remboursement est de 100 % dans les indications

<sup>4</sup> Ce statut implique que la prescription doit être rédigée sur un formulaire CERFA d'ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des indications thérapeutiques ouvrant droit au

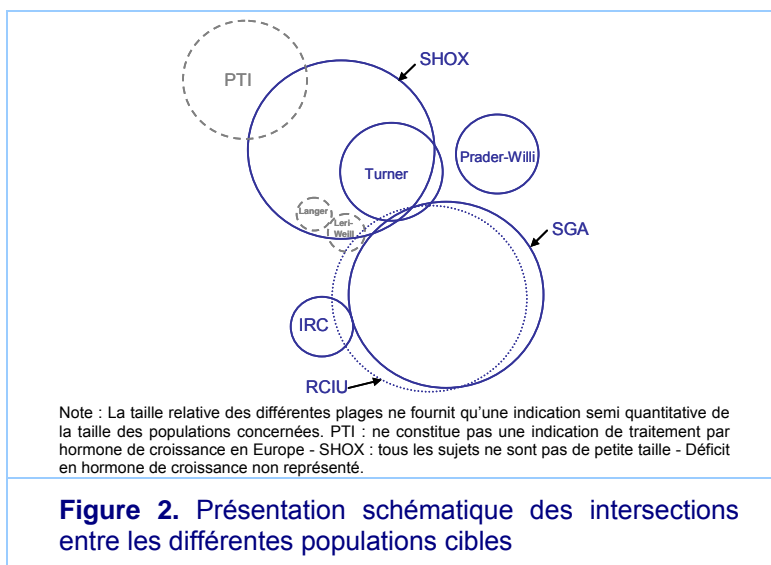
concernées. Dans l'indication SGA, le périmètre de remboursement est limité par rapport au périmètre de l'AMM. Il existe 8 spécialités pharmaceutiques d'hormone de croissance biosynthétique : Génotonorm (Pfizer), Maxomat (Sanofi Aventis), Norditropine (Novo Nordisk), Nutropinaq (Ipsen), Omnitrope (Sandoz), Saizen (Serono), Umatrope (Lilly) et Zomacton (Ferring). Maxomat n'est plus commercialisée depuis le 31-12-2010.

### La complexité de l'évaluation

Trois questions rendent plus complexe l'évaluation de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire : celle du recouvrement des populations cibles, celle de l'appréciation de l'efficacité, liée au choix du critère de taille retenu, selon que l'on se place à un niveau intermédiaire ou final et enfin celle de la qualité des données disponibles.

### Indications, populations cibles et populations traitées

Les 5 indications de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire ne correspondent pas à des populations cibles distinctes : certaines se recouvrent partiellement ou concernent pour partie des populations d'enfants déficitaires (autre indication remboursable) ou recouvrent des populations d'enfants non déficitaires pour lesquelles l'hormone de croissance n'est pas indiquée en France (Fig.2).



remboursement mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique (FIT) de chaque spécialité. Les FIT, établies par la Commission de la transparence et annexées aux arrêtés d'inscription, détaillent et réglementent le cadre de prescription et de remboursement.

Ces recouvrements rendent par ailleurs difficile l'évaluation des populations cibles et des populations traitées (Tableau 1).

<b>Indications</b>	<b>Populations cibles*</b>	<b>Populations traitées†</b>
<b>SGA – périmètre de l'AMM (taille en DS &lt; - 2,5)</b>	14 000	4 300
<b>SGA - périmètre de remboursement (taille en DS &lt; - 3)</b>	2 200	900
<b>Syndrome de Turner</b>	1 660	995
<b>Syndrome de Prader-Willi</b>	790	260 - 440
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	100	25
<b>Déficit en gène SHOX (enfants de petite taille)</b>	6 500	- ‡
<b>TOTAL §</b>	11 250 – 23 250	2 180 – 9 180

Note : \* populations prévalentes théoriques maximales, † populations actuellement traitées ou susceptibles de l'être, estimées dans le cadre de l'évaluation de l'impact budgétaire par indication de l'hormone de croissance, ‡ prescription dans l'indication actuellement limitée mais pouvant concerner potentiellement entre 2 760 et 3 420 enfants, § les bornes supérieures et inférieures du total ont été estimée en additionnant les estimations pour chaque indication sans tenter de prendre en compte leur chevauchement éventuels.

### Critère d'appréciation de l'efficacité

Le choix du critère d'appréciation de l'efficacité de l'hormone de croissance (indicateur intermédiaire vs indicateur final, taille vs qualité de vie ou bien-être) conditionne l'évaluation qui peut être faite de ses bénéfices ainsi que les stratégies alternatives comparatives.

Sur des critères d'amélioration du bien être individuel et/ou d'utilité, l'hormone de croissance pourrait être comparée à des stratégies non médicamenteuses, en particulier des stratégies de prise en charge psychologique en vue d'aider à l'intégration d'un schéma corporel avec une petite taille (*coping stratégies*). Cependant, il n'existe pas d'étude évaluant l'hormone de croissance comparativement à une prise en charge psychologique au long cours.

La normalisation de la taille étant considérée comme l'objectif principal de l'hormone de croissance, la plupart des études évaluant son efficacité sont

fondées sur des indicateurs de taille : soit une taille intermédiaire (taille en fin d'essai, taille à 1 an ou à 2 ans, etc.), soit la taille finale (taille adulte, taille définitive, etc.). Ainsi, de fait, l'efficacité de l'hormone de croissance est difficile à évaluer en l'absence de lien établi entre :

- indicateur intermédiaire et final d'efficacité sur la taille ;
- amélioration en termes de croissance et de taille et bénéfique en termes de fonctionnement au plan psychologique.

Néanmoins, dans cette évaluation, à défaut de critère plus pertinents disponibles, le critère de gain de taille sur la taille adulte atteinte a été privilégié.

### Qualité des données disponibles

Cette évaluation a fait ressortir le faible niveau de preuve des données disponibles d'efficacité et de tolérance, malgré le recul important depuis la mise sur le marché des traitements et une population cible globalement nombreuse. En particulier, concernant l'efficacité sur la taille finale ou la taille adulte atteinte, la qualité méthodologique des études ne permet pas de garantir que les résultats obtenus reflètent les effets des traitements (rares analyses en intention de traiter, forte attrition, exclusions post-randomisation, absence de critère principal, publication de résultats préliminaires uniquement, etc.).

Enfin, l'appréciation de la réponse au traitement n'a pas été clairement établie et l'impact de l'observance (sur l'efficacité et l'efficacité) est peu voire pas documenté.

## La petite taille est-elle une pathologie ?

Le caractère pathologique de la petite taille dépend du cadre théorique de référence dans lequel on se place.

Selon le 1er cadre, la pathologie est conçue comme un état dans lequel le fonctionnement organique ou mental est perturbé. La petite taille (en l'absence de déficit en hormone de croissance) ne peut donc pas constituer une pathologie dans la mesure où aucun dysfonctionnement n'est identifié. Néanmoins, on peut noter qu'une association entre la taille et un nombre important d'affections médicales existe mais que la nature de ces associations et les mécanismes qui les sous-tendent sont mal connus

Selon un 2ème cadre, la pathologie est définie comme un processus physique ou mental qui tend à affecter la santé de l'individu entendue comme sa capacité à agir et à se réaliser dans son environnement. De ce point de vue, la petite taille pourrait être considérée comme pathologique

dès lors qu'elle affecte l'individu au point de le perturber dans son développement au sens global, en termes physique, psychologique et social.

La littérature n'a pas montré de différence au plan psychologique et d'adaptation sociale entre des enfants petits et des enfants du même âge en population générale même si les enfants petits adressés en consultations spécialisées pour ce motif (et le cas échéant traités) peuvent être affectés au plan psychologique et social de façon marquée par les conséquences de leur petite taille (comparativement aux enfants petits non adressés et/ou non pris en charge). Par ailleurs, la qualité de vie des enfants petits demeure supérieure à celle d'enfants souffrant d'autres conditions (pathologies chroniques par exemple) et si l'estime de soi est le domaine de la qualité de vie le plus affecté (en particulier à l'adolescence), il est difficile de conclure quant à l'ampleur de l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des enfants petits. Ainsi, dans le 2<sup>e</sup> cadre, il semble que la petite taille ne revêt pas systématiquement un caractère pathologique pour tous les enfants mais qu'elle est susceptible de le devenir au plan individuel dès lors que son retentissement est marqué.

En s'interrogeant sur le caractère pathologique de la petite taille pour les enfants non-déficients, on est amené à s'interroger sur la frontière qui existe entre ce qui relève du soin ou non. Face à un tel distinguo, quelle position doit-on adopter en matière de définition du périmètre de soins remboursables ? Elle varie selon l'objectif considéré du système de santé : amélioration du bien-être global des individus ou réponse aux besoins de soins définis dans une approche restrictive de la santé.

On s'interroge également sur la nécessité d'apprécier le caractère pathologique de la petite taille en tant que telle ou si celui-ci varie en fonction des caractéristiques individuelles du patient. La petite taille peut-elle être considérée comme pathologique au motif que le patient souffre parallèlement d'une maladie bien identifiée et dont l'étiologie est connue (Syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi, insuffisance rénale chronique), qu'il présente une anomalie génétique pouvant être associée à une petite taille, mais dont la signification clinique et l'histoire naturelle sont mal connues (déficit en gène SHOX), ou encore qu'il réponde à une définition qui n'est que descriptive (être né petit pour l'âge gestationnel)? Le cas échéant, la petite taille pourrait être considérée comme pathologique chez certains patients et comme non-pathologique chez d'autres qui ne présentent pas les mêmes caractéristiques individuelles, et ce, indépendamment de leur taille et de son retentissement sur leur qualité de vie et leur bien-être. Dans quelle mesure ces caractéristiques individuelles permettent-elles de justifier que certains patients bénéficient ou non des

traitements disponibles ? Les deux dernières, en particulier, posent question (anomalie génétique et correspondance à une définition descriptive).

Les réponses à ces deux interrogations varient vraisemblablement en fonction du cadre de référence dans lequel chacun se place, y compris le décideur public.

De manière plus générale, il convient de souligner que la question initialement posée sur le caractère pathologique de la petite taille aurait pu être formulée autrement et qu'il aurait été pertinent de substituer à la notion de pathologie celle d'"incapacité" pouvant être définie comme « la réduction partielle ou totale pour une personne de la capacité d'accomplir une activité ou de jouer le rôle qu'on attend d'elle, en raison de difficultés physiques, sensorielles, intellectuelles, ou psychiques, résultant d'accidents, de déficiences, ou de troubles divers ».

## **Que sait-on sur l'image sociétale de la petite taille ?**

Aux deux extrêmes, les tailles inhabituelles sont associées à des stéréotypes sociaux et ceux associés à une petite taille sont généralement négatifs.

Cette image sociétale de la petite taille est susceptible d'induire de la part des parents d'enfants petits des demandes de traitement. Celles-ci semblent moins motivées par la demande de l'enfant que par leurs propres souhaits de parents de donner à leur enfant un avantage visible en leur permettant d'avoir des caractéristiques physiques dans les normes de la population générale. De ce point de vue, la littérature montre que les attentes des parents vis-à-vis de l'hormone de croissance en termes d'effet sur la taille adulte sont très importantes.

Ces demandes de traitement s'inscrivent dans un processus de médicalisation des problématiques de petite taille, lui-même s'inscrivant dans un processus social plus large consistant à faire relever du domaine de la médecine de plus en plus de thématiques de la vie quotidienne.

Cette médicalisation peut rentrer en contradiction avec certaines valeurs de la société, telles que l'autonomie et l'indépendance des individus, en particulier à partir du moment où elle induit une dépendance de plus en plus forte des individus vis à vis des professionnels de santé, tout individu devenant un patient potentiel.

Enfin, la médicalisation des problématiques de petite taille est susceptible de renforcer la stigmatisation des individus dans la mesure où la prise en charge médicale consiste à faire se conformer les individus à des standards

de « normalité ». En parallèle, l'impact psychologique et social d'une petite taille, quand il est présent, est, vraisemblablement en grande partie, dû aux préjugés de la société et l'environnement physique et social n'est généralement pas adapté aux personnes de petite taille. De ce point de vue, la médicalisation, et la stigmatisation qu'elle engendre, participe des stéréotypes sociaux négatifs associés à une petite taille.

## **Quels sont les aspects éthiques du traitement ?<sup>5</sup>**

Le traitement par hormone de croissance des enfants non déficitaires fait l'objet d'une controverse éthique au sein de la communauté médicale.

Cette controverse est liée à l'absence de seuil de déficit en hormone de croissance clairement établi (permettant de distinguer l'enfant non déficitaire de l'enfant déficitaire), au dilemme entre ce qui est scientifiquement possible et ce qui est moralement souhaitable, ainsi qu'à la spécificité de l'enfant cible du soin.

Les argumentations formulées dans la littérature se classent en 2 groupes typiques. Le positionnement le plus ancien concerne une position restrictive vis-à-vis des traitements tandis qu'une position permissive a émergé plus récemment. En fonction du degré plus ou moins modéré des argumentations, 4 grands types de positions possibles ont été identifiés (restrictive pure, permissive pure, restrictive modérée et permissive modérée).

Les 2 positions extrêmes (pures) ne peuvent faire l'objet d'un consentement mutuel tandis que les 2 approches intermédiaires (modérées) sont ouvertes au dialogue et sont susceptibles de s'accorder entre elles sous certaines conditions.

## **Que sait-on de l'histoire naturelle de la maladie ?<sup>6</sup>**

### **Petite taille pour l'âge gestationnel**

La petite taille pour l'âge gestationnel est un terme descriptif qui fait référence aux nouveaux nés ayant un poids et/ou une taille de naissance inférieurs à un certain percentile, la définition la plus fréquemment utilisée étant celle d'un poids et/ou une taille inférieurs d'au moins 2 déviations

---

<sup>5</sup> Cette question n'a pas été abordée sous l'angle de la sécurité des patients et de l'arbitrage entre principe de précaution et libertés individuelles, l'analyse ayant été réalisée antérieurement au dernier trimestre 2010.

<sup>6</sup> Cette question a été abordée principalement sous l'angle de la croissance et de la taille pour chacune des 5 indications concernées.



standards (i.e. percentile 2,3) à la moyenne pour l'âge gestationnel et le sexe. Le diagnostic de SGA est donc dépendant de la définition adoptée ainsi que des courbes de références retenues. Le terme de SGA ne fait pas référence à la croissance fœtale mais simplement au poids ou à la taille de l'enfant à la naissance. Il n'implique donc pas nécessairement un problème de croissance intra utérin sous jacent même si la majorité des enfants nés SGA ont subi un RCIU. La petite taille persistante dans l'enfance ne concerne qu'environ 10 % des enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

La petite taille pour l'âge gestationnel est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Les enfants nés SGA ont un risque accru d'altérations du développement neurologique, des fonctions cognitives et des performances scolaires. Les personnes nées SGA présentent également, au cours de l'adolescence et de la vie adulte, un risque augmenté de diverses pathologies comme les cardiopathies ischémiques, le syndrome métabolique, le diabète de type II, l'insuffisance rénale et les altérations de la fonction reproductive. Une prise de poids rapide pendant la petite enfance pourrait entraîner une résistance à l'insuline, un taux élevé de cholestérol et une tension artérielle élevée à l'âge adulte

### **Syndrome de Turner**

Le syndrome de Turner est accompagné d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

La vitesse de croissance diminue d'abord de manière modérée pendant l'enfance puis de manière sévère par la suite en raison de l'absence de poussée pubertaire. La période de croissance est cependant prolongée, pouvant s'étendre jusqu'après l'âge de 20 ans. En conséquence, l'écart de croissance entre la population atteinte de syndrome de Turner et la population féminine générale est le plus important à l'âge de 14 ans (~ 4 DS), pour s'amenuiser ensuite jusqu'à l'âge adulte (2,6 DS). Il existe une variabilité importante de la taille pour l'âge, de la même amplitude que parmi la population féminine générale.

La petite taille ne paraît pas à elle seule expliquer les difficultés psychologiques et sociales des patientes ayant un syndrome de Turner. Les comorbidités, les questions relatives à la puberté et à la fertilité ainsi que les signes dysmorphiques associés au syndrome sont également susceptibles d'induire une détérioration importante au plan du fonctionnement psychologique et social.

### **Syndrome de Prader-Willi**

Les enfants deviennent généralement obèses dès l'âge de 2 à 3 ans et cette obésité s'aggrave avec l'âge pour devenir morbide à l'âge adulte. Cette obésité est souvent accompagnée d'un diabète de type 2. Les patients décèdent de manière prématurée d'insuffisance cardiaque ou respiratoire.

La croissance pendant la période néonatale est ralentie et associée aux difficultés d'alimentation. A partir de l'âge de 1 an, les enfants sont significativement petits pour leur âge et restent petits durant toute leur enfance. Pendant l'adolescence, la vitesse de croissance diminue en raison d'une absence de poussée pubertaire.

Les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi ont une composition corporelle qualitativement similaire à celle des enfants déficitaires en hormone de croissance, avec une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la masse grasseuse, mais avec un pourcentage plus élevé de cette dernière. Une diminution de production d'hormone de croissance est fréquemment retrouvée chez les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi.

### **Insuffisance rénale chronique**

L'insuffisance rénale chronique est associée à un retard pubertaire, une réduction de la croissance pubertaire (50 % de la normale) et à une diminution de la durée de cette croissance. La taille adulte est inférieure à -2 DS chez environ la moitié des sujets atteints. La croissance est variable selon l'âge d'apparition et la cause de l'IRC. Chez les enfants atteints de pathologie rénale congénitale (60% des cas d'IRC), à l'âge de 1 an la taille est inférieure à 2 DS à la moyenne et la croissance reste ensuite parallèle à la courbe de croissance normale, sans qu'il y ait rattrapage.

### **Déficits en gène SHOX**

Toutes les personnes ayant un déficit en gène SHOX ne présentent pas de retard de croissance. Des déficits en gène SHOX pouvant entraîner des tableaux cliniques très hétérogènes, l'histoire naturelle et les comorbidités qui y sont associées sont également hétérogènes. Aucune étude sur l'histoire naturelle des patients déficitaires en gène SHOX n'a été identifiée.

## **Quel est l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des patients ?**

Au plan général, les études évaluant la qualité de vie des enfants petits présentent une grande hétérogénéité ainsi que des faiblesses méthodologiques (absence de prise en compte des déterminants de la qualité de vie, absence d'ajustement sur l'état psychologique et l'adaptation au plan social, etc.).

Par rapport à la population générale, la littérature ne permet pas de conclure quant à l'ampleur de l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des enfants petits. En revanche, les études s'accordent sur le fait que le domaine le plus affecté est l'estime de soi, en particulier à l'adolescence. Les conclusions convergent également dans le sens d'une qualité de vie supérieure à celle des enfants ou adolescents souffrant de pathologies chroniques (diabète et arthrite juvénile) ou de troubles d'ordre médical, chirurgical ou psychiatrique.

L'insuffisance rénale chronique est la seule des 5 indications évaluées pour laquelle on dispose d'une évaluation de la qualité de vie chez l'enfant. Dans cette indication, une étude a montré que les gains en termes de taille étaient significativement associés à une amélioration de la qualité de vie (domaine physique).

La qualité de vie des enfants petits n'a pas été évaluée dans les indications enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard dans l'enfance, syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi, déficit du gène SHOX mais des études ont été conduites dans 2 de ces 4 indications chez l'adulte :

- Dans le syndrome de Turner, une étude française a montré une qualité de vie équivalente des jeunes femmes à celle de la population générale féminine et indépendante de la taille (les complications cardiaques et les atteintes otologiques liées au syndrome de Turner étaient significativement associées à une altération de la qualité de vie);
- Dans le syndrome de Prader-Willi, une étude a montré que le poids et les caractéristiques faciales étaient les variables qui affectaient le plus la qualité de vie des patients.

## **Les données concernant les petites tailles idiopathiques peuvent-elles être extrapolées à l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel » ?**

Les indications de petite taille idiopathique (PTI) et de SGA ont été développées en parallèle, la 1<sup>ère</sup> aux Etats-Unis et la 2<sup>ème</sup> en Europe. La PTI, qui constitue une indication de l'hormone de croissance aux Etats-Unis, n'a pas été examinée dans la présente évaluation, l'hormone de croissance n'ayant pas reçu d'AMM pour cette indication en Europe.

Le terme PTI est utilisé pour caractériser des enfants très petits (i.e.  $-2$  DS ou plus par rapport à la taille normale) par rapport aux enfants de même âge et de même sexe, que ce soit pour des raisons indéterminées ou liées à l'hérédité. La PTI constitue le diagnostic le plus fréquent en cas de retard de croissance statural et également un groupe de patients hétérogènes. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion fondé sur l'absence de cause identifiée de petite taille. En 1996, un consensus d'expert a divisé les PTI en petite taille familiale et petite taille non familiale. La cause de la petite taille n'est par définition pas connue et les enfants présentant une PTI ne sont pas déficitaires en hormones de croissance. Aux Etats-Unis, la PTI constitue une indication des traitements par hormones de croissance. Au Royaume-Uni, le volume de prescription dans cette indication a conduit le NHS HTA à évaluer les traitements, en termes d'efficacité et de coût-efficacité, dans cette population.

Toutefois, on notera que la PTI et la petitesse pour l'âge gestationnel sont deux entités différentes. Dès lors il paraît difficile d'extrapoler les données concernant les enfants ayant une PTI et les enfants petits nés SGA, qui constituent deux populations très différentes.

La question de l'extrapolation des données concernant les PTI se pose plus dans l'indication «retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX».

En effet, des délétions complètes ou des mutations du gène SHOX sont identifiées chez des personnes de petite taille sans syndrome associé, ou de petite taille considérée comme idiopathique, c'est à dire, ne présentant pas d'autres caractéristiques d'une maladie ou d'un syndrome et excluant les personnes ayant des antécédents de SGA. Le déficit du gène SHOX est l'une des causes les plus fréquentes de petite taille dite idiopathique, sporadique et familiale. Des études indiquent qu'entre 2,4 % et 4,2 % des patients atteints de PTI présentent un déficit en gène SHOX.

Néanmoins, que ce soit concernant le SGA ou le déficit du gène SHOX, la question de l'extrapolation dépend du type de données considérées (taille, événements indésirables, qualité de vie, etc.)

## **Quelle est l'efficacité à long terme de l'hormone de croissance et après arrêt du traitement ?**

Dans les 5 indications, la plupart des données disponibles sont issues des essais cliniques ayant le plus souvent servi de base pour l'octroi de l'AMM des différentes spécialités concernées. Ces essais se fondent sur des critères d'efficacité à court terme et ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'hormone de croissance à long terme en l'absence de lien démontré entre ces critères intermédiaires et la taille adulte.

L'effet de l'hormone de croissance sur la taille adulte n'est disponible que dans 2 essais : un essai réalisé dans le cadre du syndrome de Turner (étude canadienne de 2005) et l'autre chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (étude française de Carel et al. 2003). La qualité méthodologique de l'étude canadienne est moyenne (score de Jadad de 2, forte attrition) et celle de l'étude française est faible (score de Jadad de 1, forte attrition), ce qui dans les 2 cas ne permet pas de garantir la fiabilité de l'estimation de la taille de l'effet, estimé respectivement à + 1,15 SDS [0,73-1,57] et à + 0,6 SDS [0,23-0,97].

La quantité d'effet sur la taille en fin d'essai est supérieure à la quantité d'effet sur la taille définitive dans les deux indications : + 1,82 SDS [1,30-2,34] vs + 1,15 SDS [0,73-1,57] dans le syndrome de Turner et +1,19 SDS [0,97-1,41] vs + 0,6 SDS [0,23-0,97] chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Ce qui peut laisser supposer une perte du bénéfice sur la taille définitive, après arrêt du traitement pendant la croissance, dans ces deux indications et, par extrapolation, aux autres indications chez l'enfant non déficitaire.

Dans le syndrome de Prader-Willi, dans l'insuffisance rénale chronique et dans le déficit du gène SHOX, aucune donnée n'est disponible sur l'effet de l'hormone de croissance sur la taille adulte ainsi que sur le bénéfice après l'arrêt du traitement.

## **Quelle est la pertinence clinique de la quantité d'effet observée dans les études ?**

Chez l'adulte, une déviation standard (DS) sur la taille représente de 5,6 cm (sexe féminin) et 6 cm (sexe masculin).

L'effet de l'hormone de croissance sur la taille définitive a été évalué à + 1,15 SDS dans le syndrome de Turner soit environ 6,5 cm et à + 0,6 SDS dans le SGA soit environ 3,4 à 3,5 cm.

Dans ces 2 indications, les tailles définitives des patients demeurent dans les limites inférieures de la zone de normalité. Concernant le syndrome de Turner, les experts ont indiqué que le bénéfice ressenti des traitements (évalué exclusivement dans des populations ayant un syndrome de Turner) était à minorer car les femmes ayant un syndrome de Turner se comparent, pour ce qui concerne la taille, à la population générale et non aux autres femmes ayant un syndrome de Turner.

L'effet de l'hormone de croissance sur la taille définitive n'est pas connu dans le syndrome de Prader-Willi, l'insuffisance rénale chronique et dans le déficit du gène SHOX.

En l'absence de traitement, la littérature épidémiologique indique que la taille adulte moyenne, pour les différentes indications concernées est de 1m43 (syndrome de Turner), 1m65 pour les hommes et 1m54 pour les femmes (enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard statural à l'âge de 4 ans), 1m54 pour les hommes et 1m45-1m49 pour les femmes (syndrome de Prader-Willi), 1m56 pour les hommes et 1m52 pour les femmes (insuffisance rénale chronique). Aucune taille moyenne pour les patients ayant un déficit en gène SHOX n'a pu être identifiée.

Par ailleurs, les bénéfices des traitements sont appréciés au regard des cm gagnés sur la taille adulte et ce quelle que soit la taille atteinte. Or, il semble raisonnable de penser que l'appréciation des gains est différente en fonction de la taille adulte : la valeur d'un gain de 1 cm pouvant être plus importante chez les individus de petite taille que chez ceux ayant atteint une taille moyenne ou de grande taille. La non prise en compte de la valeur relative des gains sur la taille adulte est de nature à sous estimer le bénéfice des traitements pour les patients.

De même, on peut penser qu'un gain de taille sur la taille adulte acquis pendant l'enfance continue de bénéficier au patient toute sa vie et non uniquement au moment où celui-ci atteint sa taille adulte. La non prise en compte de ce bénéfice au long cours pourrait être de nature à sous estimer le bénéfice des traitements tel que ressenti par le patient tout au long de sa vie.

## **Quelle est la durée optimale de traitement ?**

La question de la durée optimale du traitement n'a pas été tranchée compte tenu du peu de données disponibles et en l'absence de consensus des experts consultés.

Les données suggèrent une perte du bénéfice de l'hormone de croissance sur la taille après arrêt du traitement ce qui orientent vers la prolongation du traitement jusqu'à la puberté. A l'inverse des doutes non élucidés en termes de tolérance et la contrainte représentée par le traitement incitent à limiter au maximum la durée du traitement.

Dans les cas particulier du syndrome de Prader-Willi, en cas de déficit en hormone de croissance (de l'ordre de 80% des cas) le traitement pourrait être poursuivi après la puberté.

Dans l'insuffisance rénale chronique, le traitement vise à limiter le ralentissement de la croissance ou à obtenir un gain de taille maximal avant la greffe. Compte tenu de l'absence d'indication de l'hormone de croissance après la transplantation rénale, le traitement doit être arrêté peu avant la greffe.

## **Doit-on réviser les critères d'arrêt du traitement ?**

Des modèles de prédiction de la croissance, fondés sur des données de suivi post commercialisation et validés sur des données de cohorte, ont été développés. Les variables intervenant dans ces modèles sont : l'âge, l'âge de la puberté, le nombre d'injections par semaine, la dose, le poids de naissance, la taille parentale et les caractéristiques anthropométriques, ainsi que des variables biochimiques. Ces modèles confirment la variabilité existante dans la réponse à l'hormone de croissance entre et au sein des indications. Toutefois, le déterminant le plus important de la réponse résiderait vraisemblablement dans les caractéristiques individuelles des patients au plan génétique, ces dernières restant à inclure dans les modèles prédictifs.

Si la réponse au traitement varie de façon importante d'un individu à un autre, l'appréciation de la non réponse pour un patient donné se heurte au fait que le concept de réponse satisfaisante au traitement n'est pas universellement défini en termes de vitesse de croissance annuelle ou de gain en DS à 1 an.

Les experts consultés ont suggéré que l'opportunité de la poursuite du traitement par hormone de croissance devait être considérée de manière

systématique après 1 an à 2 ans de traitement considérant que le recul sur l'évolution de la croissance est, à ce terme, suffisant.

Les critères et modalités d'arrêt restent à préciser et, le cas échéant, seront révisés dans les fiches d'information thérapeutique rédigées à l'issue de la présente évaluation.

## **Quel est l'impact du mode d'administration sur la qualité de vie ?**

Les données de tolérance à court terme indiquent que les effets au point d'injection peuvent avoir des conséquences pratiques du fait de leur fréquence et s'agissant d'une injection quotidienne sur plusieurs années.

Toutefois, l'impact du mode d'administration sur la qualité de vie n'a pas été évalué dans la littérature. Celle-ci indique cependant que la question des injections quotidiennes constitue une préoccupation importante chez les enfants traités et leurs parents :

- Quel que soit l'âge des patients, la perspective d'injections quotidiennes peut faire peur aux patients (dans la littérature, perspective perçue par les enfants comme « *frightening* », i.e. effrayante) avant le début du traitement, les injections continuant d'être considérées comme problématiques 1 an après le début du traitement, en particulier pour les enfants les plus jeunes ;
- Si les injections quotidiennes peuvent être considérées comme un fardeau excessif pour un certain nombre d'enfants, la plupart des enfants traités acceptent les contraintes du traitement, et considèrent les injections quotidiennes (inconvenient jugé peu important) comme le prix à payer au regard des centimètres gagnés (bénéfice jugé majeur) ;
- Pour les parents, les injections quotidiennes (caractère douloureux pour leur enfant) et leur impact au plan psychologique génèrent des appréhensions au moment de l'initiation du traitement et peuvent les conduire à ne pas accepter le traitement pour leur enfant ;
- Le principal déterminant des choix des familles par rapport aux dispositifs d'injection est l'absence d'hématome et de contusion induits par le dispositif, les autres facteurs déterminants étant (par ordre décroissant d'importance) : l'auto injection, l'absence de douleur, le faible poids du dispositif, son caractère silencieux, son caractère prêt à l'emploi et sa facilité d'utilisation, l'existence d'un support téléphonique, l'absence d'aiguille, la petite taille du dispositif.



## Quelle est la tolérance à long terme ?

L'action de l'hormone de croissance se fait soit directement sur les tissus cibles (os, muscles, tissus adipeux), soit par l'intermédiaire des facteurs de croissance IGF, particulièrement l'IGF-1, principal médiateur hormonal de la croissance staturale.

Dans des circonstances normales, l'hormone de croissance se fixe sur son récepteur, au niveau du foie et des autres tissus, et stimule la synthèse/sécrétion de l'IGF-1. Dans les tissus cibles, le récepteur de type 1 de l'IGF-1, similaire au récepteur de l'insuline, est activé par l'IGF-1, ce qui déclenche la transmission de signaux intracellulaires stimulant de multiples processus à l'origine de la croissance staturale. Les effets métaboliques de l'IGF-1 consistent notamment à stimuler l'absorption du glucose, des acides gras et des acides aminés permettant au métabolisme de soutenir la croissance tissulaire.

Les effets suivants de l'IGF-1 humain endogène ont pu être démontrés :

- Croissance tissulaire: croissance du squelette, croissance organique, croissance cellulaire ;
- Métabolisme des glucides : l'IGF-1 inhibe la production de glucose hépatique, stimule l'utilisation périphérique du glucose et peut abaisser la glycémie et provoquer une hypoglycémie. L'IGF-1 a des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline ;
- Métabolisme osseux/minéral : l'IGF-1 circulant joue un rôle important dans le processus d'acquisition et d'entretien de la masse osseuse. L'IGF-1 accroît la densité osseuse.

En raison de l'effet pharmacologique de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 sur les tissus osseux et la croissance cellulaire, dans les 5 indications, les interrogations portent sur les effets à long terme de l'exposition à des quantités supra physiologiques d'hormone de croissance et concernent :

- Le risque de cancer : de nombreuses études ont été réalisées pour rechercher un lien entre cancer et IGF-1 ou hormone de croissance. Les données publiées disponibles concernant l'enfant non déficitaire, si elles ne permettent pas de conclure formellement à un sur risque de décès et/ou de survenue d'un cancer lié à l'hormone de croissance par rapport à la population générale, ne permettent pas de l'écartier<sup>7</sup>. En novembre 2010, les résultats de l'étude « Santé Adulte GH Enfant »

---

<sup>7</sup> Une étude, portant sur des patients traités par hormone de croissance extractive, conclut à un risque 15 fois plus élevé de cancer colorectal et de maladie de Hodgkin chez des n'ayant pas d'antécédents de cancer ou de facteurs de risque de cancer identifiés, par rapport à la population générale du même âge.

(SAGHE) sur l'évaluation de la mortalité et de la morbidité à long terme des enfants exposés à l'hormone de croissance ont été présentés.

Il s'agit d'une étude observationnelle non publiée, menée sur la base du registre de France-Hypophyse, qui contient les données de plus de 10 000 jeunes adultes dont le traitement par hormone de croissance recombinante a été instauré pendant leur enfance entre 1985 et 1996.

L'analyse menée chez les patients ayant un retard de croissance lié à un déficit isolé en hormone de croissance (environ 75% des patients) ou une petite taille de cause inexpliquée (avec ou sans retard de croissance prénatal) correspondant à près de 7 000 patients du registre, a montré un excès de risque de mortalité toutes causes confondues de 93 décès versus 70 attendus dans une population de référence en France.

Ce risque est en particulier augmenté chez les patients ayant reçu de fortes doses, au delà de celles recommandées dans les AMM actuelles. Les données ne montrent pas d'augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondus). Elles suggèrent cependant une surmortalité liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses.

Le caractère observationnel de ces résultats ne permet pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance,

La mortalité dans le groupe de patients insuffisance rénale, un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-Willi ou un déficit en GH secondaire à une tumeur n'a pas été l'objet de cette analyse.

Si ces résultats constituent un signal, ils ne permettent pas, de par le schéma et la nature de l'étude, d'établir une relation de causalité entre la mortalité et le traitement par GH. D'autres facteurs, sont susceptibles d'avoir un lien avec la surmortalité observée dans la population étudiée.

De plus, ces résultats ont été observés dans des populations n'incluant qu'une faible proportion de patients non déficitaires en hormone de croissance, objet de cette évaluation. La question d'un surcroît de risque de décès chez des sujets concernés par les 5 indications de cette évaluation reste posée.

- Le risque de survenue d'un diabète à long terme : il est suspecté en raison de troubles métaboliques (hyperinsulinisme fréquent, parfois hyperglycémies) survenus sous traitement et réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant aucune étude ne permet d'écarter ni de confirmer un effet de l'hormone de croissance. Dans le syndrome de

Prader-Willi, le profil des effets indésirables de l'hormone de croissance (résistance à l'insuline, diabète), semble lié à la prise de poids.

- La morbi-mortalité cardiovasculaire : les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, présentant un syndrome de Turner, présentant un syndrome de Prader-Willi ou ceux ayant une insuffisance rénale chronique constituent des populations à risque au plan de la morbi-mortalité cardiovasculaire (aucune données épidémiologique n'est disponible pour les enfants ayant une mutation du gène SHOX). Pour ces 4 indications, une majoration des événements cardio-vasculaire par l'hormone de croissance ne peut être totalement exclue. Une analyse préliminaire des résultats d'une étude épidémiologique française<sup>7</sup> récente non publiée, portant sur près de 7 000 enfant à plus faible risque de décès toutes causes, suggèrent une surmortalité liée à des hémorragies intra-cérébrales sous arachnoïdiennes, des cardiomyopathies et cardiomégalies. Cependant, il n'y a pas d'autre étude permettant de confirmer une majoration des événements cardio-vasculaires par l'hormone de croissance.

Aucune donnée spécifique de tolérance n'est disponible dans l'indication du déficit du gène SHOX.

## **Quelles sont les données d'utilisation disponibles (durée d'utilisation, motifs d'arrêt, observance) ?**

Des données d'utilisation sont disponibles pour 3 des 5 indications évaluées (enfants nés petits pour l'âge gestationnel, syndrome de Turner et insuffisance rénale chronique).

Dans le syndrome de Prader-Willi et dans le retard de croissance lié à une mutation du gène SHOX, aucune source de données relative à l'utilisation de l'hormone de croissance n'a été identifiée. A la demande de la Commission de la transparence, en juillet 2008, une étude post inscription devrait débuter chez l'enfant dans l'indication retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX<sup>8</sup>. Aucune étude n'a été demandée par la HAS ou les autorités sanitaires dans le syndrome de Prader-Willi.

### **Enfants nés petits pour l'âge gestationnel**

A la demande de la Commission de la transparence 7 études post-inscription ont été mises en place entre 2004 et 2007. Les résultats définitifs

---

<sup>8</sup> il s'agit d'une étude observationnelle prospective non comparative (ajout d'un nouveau bras incluant des patients ayant un déficit du gène SHOX à l'étude Génésis débutée en 1999) qui prévoit un suivi des enfants traités jusqu'à l'obtention de la taille finale (l'analyse de la taille en SDS) ainsi qu'un recueil des aspects de tolérance au traitement, des motifs d'arrêt.

sont disponibles pour deux d'entre-elles et les cinq autres sont en cours de réalisation.

Le faible taux de suivi des patients inclus dans ces deux études ne permet pas de conclure ni sur l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance et la taille définitive des enfants traités, ni sur la tolérance. Les critères de mise sous traitement semblent avoir été respectés dans une étude (Maxomat), à la différence de l'autre (Zomacton). Les modalités d'utilisation (posologie, fréquence des injections) ont été conformes aux recommandations.

Concernant les données d'utilisation, une étude de la CNAMTS publiée en 2004 est également disponible :

- ▶ 1 500 patients traités (estimation France entière, 2 fois supérieure à celle prévue par la Commission de la Transparence), âge moyen 9,9 ans, pathologie sévère associée (principalement malformation ou anomalie chromosomique, maladie neurologique ou retard mental et maladies endocriniennes ou métaboliques) dans 18 % des cas, critères de mise sous traitement non conformes à la FIT dans 44% des cas (taille ou âge), gain de taille moyen (après 3 ans de traitement continu) + 1,5 DS, critères d'arrêt de traitement (selon la FIT) non respectés pour 8% des patients (gain de taille sur la dernière année de traitement, âge osseux et taille), posologies comprises entre 1,1 et 1,3 UI/kg/semaine dans 77% des cas (supérieure à 1,3 UI/kg/semaine pour 9% des patients traités), motifs d'arrêt les plus fréquents : rattrapage statural, âge osseux dépassé, décision du patient ou de sa famille, réponse insuffisante au traitement.
- ▶ Les auteurs précisait que le traitement était fréquemment conduit en dehors du cadre défini par la FIT vraisemblablement du fait de seuils différents entre AMM et FIT. Ils soulignaient surtout l'existence d'un *continuum* entre les enfants nés petits pour des raisons pathologiques connues ou supposées *a posteriori* et les enfants nés petits dans une famille à petite taille constitutionnelle, sans présenter d'état pathologique particulier. Enfin, dans cette indication, le caractère hétérogène de la population (RCIU isolé avéré, petite taille familiale isolée, enfant nés petits pour l'âge gestationnel présentant des pathologies associées) limitait la mesure et l'interprétation des résultats du traitement.

### **Syndrome de Turner et insuffisance rénale chronique**

Dans ces 2 indications, les seules données d'utilisation disponibles, issues d'une étude de la Cnamts publiée en 2004, sont les suivantes :

- *Syndrome de Turner* : près de 900 patientes traitées (estimation France entière), âge moyen 12,5 ans, pathologie sévère associée

(principalement malformation cardiaque ou pulmonaire) dans 9% des cas, critère de mise sous traitement (âge osseux < 12 ans selon la FIT) non respecté dans 6% des cas, durée moyenne de traitement 5,6 ans, gain de taille moyen total + 2,35 DS par rapport aux courbes de Turner et + 1,06 DS par rapport aux courbes de référence, critères d'arrêt de traitement (selon la FIT) non respectés pour 13 % des patientes (gain de taille sur la dernière année de traitement, âge osseux et taille), posologies comprises entre 0,7 et 0,9 UI/kg/semaine dans 77% des cas (supérieure à 0,9 UI/kg/semaine pour 15% des patientes traitées), motifs d'arrêt les plus fréquents : limite de taille ou âge osseux dépassé, réponse insuffisante au traitement, décision de la patiente ou de sa famille.

- *Insuffisance rénale chronique* (uniquement indication «enfant prépubère») : environ 220 patients traités (estimation France entière), âge moyen 11,1 ans, pathologie sévère associée (pathologies à l'origine de l'IRC ou associée) dans 28% des cas, critères de mise sous traitement (taille, âge, âge osseux, signes pubertaires) définis par la FIT non respectés dans 60% des cas<sup>9</sup>, durée moyenne de traitement 4 ans, gain de taille moyen total + 1,1 DS sur la durée moyenne de traitement, critères d'arrêt de traitement de la FIT non respectés pour 18,5 % des patients (gain de taille sur la dernière année de traitement, âge osseux et taille), posologie moyenne 1,04 UI/kg/semaine, motif d'arrêt le plus fréquent : prédominance logique de la transplantation rénale.

Enfin, aucune étude post inscription à la demande de la HAS n'est en cours dans ces 2 indications, les demandes formulées en 2000 par les autorités ont été annulées en 2002 à la demande de l'industriel concerné.

## Quel est l'impact économique du traitement et de sa prise en charge ?

### Efficiences

La HAS a estimé les rapports coût-efficacité des traitements en €/cm gagné sur la taille adulte (selon le sexe des patients) dans le contexte français (modalités de traitements, coûts et remboursement)<sup>10</sup>. Les 2 indications pour

---

<sup>9</sup> Les auteurs notaient qu'il était possible que dans le contexte d'insuffisance rénale chronique, l'apparition d'une cassure de la courbe de croissance conduise le clinicien à anticiper la mise en place d'un traitement en raison d'une évolution apparaissant comme inéluctable. Ce point a été confirmé par le groupe de travail de la présente évaluation.

<sup>10</sup> Les évaluations ont été réalisées antérieurement à la publication du guide méthodologique de la HAS « L'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé – Principes et méthodes » (document soumis à la consultation publique en décembre 2010).

lesquelles les estimations étaient les plus robustes concernaient les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et le syndrome de Turner. Les rapports coût-efficacité étaient de 7 900 €/cm [intervalle d'incertitude : 5 500-25 700] dans le syndrome de Turner) et de 16 290 à 17 820 €/cm [8 880-46 480] chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Pour ces deux indications, les modalités de traitement (âge de début de traitement, durée, posologie) ainsi que l'histoire naturelle (taille en l'absence de traitement) étaient relativement bien connues. L'évaluation de l'efficacité des traitements était fondée sur des résultats exprimés en termes de taille adulte mais reposant pour les 2 indications sur une seule étude de faible qualité méthodologique. Par ailleurs, les coûts ont été établis aux doses de l'AMM tandis que l'évaluation de l'efficacité repose sur des doses supérieures (choix favorisant *a priori* les traitements par une sous-estimation des ratios coût-efficacité).

Pour 2 autres indications, l'insuffisance rénale chronique et le syndrome de Prader-Willi, la validité des estimations est très fortement limitée par les incertitudes concernant les modalités de traitement (en particulier âge de début de traitement et durée), l'histoire naturelle et surtout l'appréciation de l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Dans ces 2 indications, l'estimation de l'effet des traitements à long terme est fondée sur l'hypothèse que les gains à 1 an se maintiennent tout au long du traitement et pour la taille adulte atteinte et rien n'indique que cette hypothèse soit vérifiée. Dans ce contexte, les évaluations, extrêmement incertaines des rapports coût-efficacité étaient de 13 100 à 13 800 €/cm [7 770-30 520] dans l'insuffisance rénale chronique et de 16 650 à 22 455 €/cm [9 970-68 000] dans le syndrome de Prader-Willi.

Enfin, compte tenu de la faible validité des études évaluant l'efficacité des traitements chez les enfants présentant une mutation du gène SHOX et l'absence d'étude sur l'histoire naturelle des patients déficients en gène SHOX, le rapport coût/efficacité n'a pas été évalué par la HAS.

Etant donné que les rapports coût-efficacité de l'hormone de croissance dans le contexte français sont exprimés en €/cm gagné sur la taille adulte, ils ne permettent pas de juger si ces traitements sont efficaces, la question de valeur accordée aux cm gagnés n'étant pas résolue. Il n'est pas non plus possible de comparer ces ratios aux seuils généralement admis au plan international puisque ceux-ci sont exprimés en coût/années de vie, ajustées sur la qualité de vie.

Au plan international, l'efficacité de l'hormone de croissance a été évaluée par le centre d'évaluation des technologies de santé de Southampton pour le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) au Royaume-Uni en 2010

dans les 5 indications concernées et par le CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) au Canada pour le syndrome de Turner.

Dans l'estimation menée pour le Royaume-Uni, les rapports coût-efficacité s'établissaient ainsi : 45 679 €/QALY (enfants nés petits pour l'âge gestationnel), 54 241 €/QALY (insuffisance rénale chronique), 54 481 €/QALY (syndrome de Turner), 55 976 €/QALY (déficit du gène SHOX) et 186 846 €/QALY ou 76 256 €/QALY, avec une hypothèse de gain additionnel d'utilité associé à une amélioration de la composition corporelle (Syndrome de Prader-Willi). Ces ratios sont supérieurs au seuil d'efficience conditionnant la prise en charge par le système d'assurance maladie britannique (i.e. 30 000 £/QALY soit environ 35 000 €/QALY) et les probabilités que l'hormone de croissance soit coût-efficace ont été estimées à 28% chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel), 11% dans l'insuffisance rénale chronique), 11% dans le syndrome de Turner), 15% pour le déficit du gène SHOX) et 0% dans Syndrome de Prader-Willi.

Enfin, au Canada, le CADTH a évalué le rapport coût-efficacité de l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner à 165 400 €/QALY et a précisé qu'il était peu probable que l'hormone de croissance soit coût-efficace compte tenu de la disposition à payer des financeurs canadiens.

### **Impact budgétaire**

En France, les remboursements d'hormone de croissance ont représenté en 2008 un peu moins de 140 millions d'euros (assurés âgés de moins de 20 ans). Les données disponibles ne permettent pas d'estimer les montants remboursés par l'Assurance maladie dans chacune des indications de l'hormone de croissance (entre patients déficients et non déficients, entre enfants et adultes et pour chacune des indications concernant les enfants non déficients). Aucun traitement en routine des données adressées par les prescripteurs à l'Assurance maladie ne semble être effectué<sup>11</sup>.

Pour les indications concernant l'enfant non déficitaire en 2008 (i.e. excepté « déficit du gène SHOX »), les évaluations réalisées par la HAS conduisent à un impact budgétaire total compris entre 16 et 50 millions d'euros par an pour l'assurance maladie (correspondant principalement au respect ou non du seuil limitant le remboursement par rapport au périmètre de l'AMM dans le SGA).

---

<sup>11</sup> Le statut de médicament d'exception de l'hormone de croissance implique que la prescription doit être rédigée sur un formulaire CERFA d'ordonnance de médicament d'exception et la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à la conformité de la prescription avec une FIT qui précise les conditions de mise sous traitement ouvrant droit au remboursement.

Les enfants déficients représenteraient environ 70% des enfants traités par l'hormone de croissance. L'écart existant entre les montants effectivement remboursés et l'impact budgétaire total pourrait s'expliquer :

- soit par une sous-estimation de l'impact budgétaire pour les indications concernant l'enfant non déficitaire induite par les incertitudes relatives aux données épidémiologiques et modalités de traitement (âge de début de traitement, durée, posologie)
- soit du fait d'un nombre significatif de traitements mis à la charge de l'Assurance maladie sans répondre au cadre défini par la FIT ou l'indication remboursable (i.e. au delà du seuil limitant le remboursement dans le SGA). A cet égard, en 2004, s'agissant de l'hormone de croissance, la Cnamts avait indiqué que le dispositif de médicament d'exception ne garantissait pas un taux de conformité aux référentiels supérieur à celui observé pour les médicaments remboursés selon les règles de droit commun<sup>12</sup>.

Enfin, dans l'hypothèse d'une prise en charge par l'assurance maladie de la recherche de la mutation du gène SHOX non strictement encadrée, l'impact budgétaire pour l'Assurance maladie de l'hormone de croissance pourrait être augmenté, compte tenu de la taille de la population cible de l'indication (en routine entre 2 760 et 3 400 enfants par an) de 30 à 45 millions d'euros par an ainsi que du coût des tests génétiques préalables à la mise sous traitement (qui concernent théoriquement potentiellement 15 000 patients par an).

### Prise en charge

Dans toutes les indications concernant l'enfant non déficitaire, le taux de remboursement est de 100 % indépendamment du service médical rendu (SMR) qui conditionne habituellement le niveau de remboursement.

Historiquement, ce taux de remboursement à 100 % a été décidé par le ministre de la Santé en raison du caractère irremplaçable et particulièrement

---

<sup>12</sup> A cet égard la Cnamts indiquait que plusieurs facteurs limitait l'efficacité du dispositif de médicament d'exception : caractère inadapté de l'imprimé « ordonnance de médicament d'exception » par rapport au contexte actuel caractérisé par la télétransmission, absence d'élément médical dans le volet destiné au service médicale de l'Assurance maladie, caractère opposable au remboursement (réglementairement) du seul libellé de l'indication remboursable et non des FIT qui précèdent pour chaque indication remboursable la conduite thérapeutique de référence.

La Cnamts indiquait qu'un aménagement des textes législatifs et réglementaires régissant la prise en charge de ces médicaments pourrait être envisagé pour apporter aux acteurs de la régulation des outils plus efficaces que ceux existants.



coûteux (Art R 322) de l'hormone de croissance dans l'indication du déficit en hormone de croissance (première indication évaluée).

Cette décision a été ensuite étendue à toutes les spécialités dans toutes les indications. Elle correspond à une pratique qui veut que les spécialités soient prises en charge pour l'ensemble des indications dans le SMR le plus élevé à condition que cette indication représente une part substantielle des indications. En effet, l'inscription d'une spécialité avec plusieurs taux de remboursement est généralement difficilement envisageable dans la mesure où, en pratique, il n'est pas possible pour les caisses d'assurance maladie de connaître exactement l'indication dans laquelle la spécialité a été prescrite. Néanmoins, s'agissant de l'hormone de croissance pour laquelle la prise en charge subordonnée à la conformité de la prescription avec une FIT pour chacune des indications, la question pourrait se poser.

La limitation du périmètre de remboursement par rapport au périmètre de l'AMM dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans ou plus » est abordée ci après.

### **Doit-on maintenir le seuil de - 3DS comme critère de remboursement dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » ?**

Dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans ou plus », la Commission de la transparence a limité le périmètre de remboursement par rapport au périmètre de l'AMM sur un critère de taille (taille de l'enfant  $\leq - 3$  DS versus taille  $< -2,5$  DS pour l'AMM).

Cette limitation fondée sur un critère de taille repose sur deux hypothèses implicites :

- Les améliorations en termes de croissance et de taille se traduisent par un bénéfice au plan psychologique mais, la corrélation entre taille mesurée et variables psychologiques et sociales n'a pas été établie (c'est la corrélation avec la taille perçue qui a été démontrée) ;
- Les bénéfices des traitements en termes de croissance et de taille seraient plus importants pour les patients les plus petits. Toutefois, cela n'a pas été démontré dans les essais cliniques.

La limitation actuelle (sur un critère de taille) conduit à exclure les 2/3 des patients susceptibles de bénéficier des traitements. En effet, compte tenu de

leurs coûts, ces traitements ne sont pas financièrement accessibles aux familles des patients en l'absence de prise en charge collective.

De plus, les courbes de croissance de référence utilisées en France sont des courbes établies à partir d'une population d'enfants nés vers 1955 en région parisienne. Or, du fait de l'accroissement séculaire de la taille, les valeurs se situant dans les zones de normalité définies par ces courbes sont en réalité inférieures de quelques centimètres aux tailles moyennes de la génération actuelle. En conséquence, une personne dont la taille se situe à - 3 DS sur la courbe de croissance de référence a, de fait, une taille inférieure à - 3 DS par rapport à la taille moyenne actuelle.

Une partie des experts du groupe de travail était consciente que le seuil de - 3 DS avait pour finalité de limiter le mauvais usage. Les associations de patients et de familles de patients ont indiqué que le seuil de - 3 DS générerait des situations inéquitables au regard de la prise en charge.

Les experts estiment qu'il est légitime de limiter la prise en charge de l'hormone de croissance aux enfants les plus sévèrement petits/atteints. Ils s'interrogent cependant sur l'utilisation de critères plus pertinents pour définir un seuil de remboursement, bien qu'ils n'aient pas été en mesure de les identifier.

En effet, la question de l'identification des patients les plus sévèrement atteints et du critère de sévérité ne paraît pas résolue (sachant que la sévérité de la petite taille mesurée en cm ne serait pas directement corrélée à la sévérité du retentissement perçue par les individus eux-mêmes).

La limitation du périmètre du remboursement, si elle était maintenue, pourrait par exemple, à l'instar d'autres stratégies de santé, se fonder sur d'autres modalités (non exclusives l'une de l'autre) que le seul critère de taille :

- Mise en place dans le parcours de soins d'une consultation pédopsychiatrique à l'instauration du traitement.
- Prise en charge médicale globale du patient petit au sein d'une équipe pluridisciplinaire, en liaison avec le médecin traitant (et éventuellement avec les associations de patients) s'inscrivant dans le cadre d'un projet personnalisé pour l'enfant.

Cette prise en charge pourrait permettre de déterminer les attentes du patient, les risques et contraintes qu'il est capable d'accepter, sa motivation, sa capacité d'adhésion au suivi ; le rapport bénéfice/risque au plan individuel du traitement, les modalités de traitements, les conditions de suivi. Elle pourrait comporter :

- ▶ une consultation initiale auprès d'un praticien expérimenté dans la prise en charge de la petite taille et des traitements par hormone de croissance ;
- ▶ une information orale et écrite du patient et de sa famille (délivrée par les membres de l'équipe pluridisciplinaire, relayée par le médecin traitant, les associations de patients) et portant sur les bénéfices et les risques du traitement ainsi que sur les stratégies alternatives ou complémentaires de prise en charge, le cas échéant ;
- ▶ une évaluation et une prise en charge du patient au plan somatique et psychologique,
- ▶ l'annonce au patient du résultat de la concertation pluridisciplinaire concernant le traitement.

# Appréciation du Service Rendu à la collectivité par l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire

## Préambule

Un des enjeux majeurs de l'approche extensive d'évaluation du service rendu à la collectivité (SeRC) d'une technologie/stratégie de santé est d'identifier et de documenter l'ensemble des critères entrant en ligne de compte dans la prise de décision publique. Il s'agit ici de contribuer à la qualité et à la transparence de la décision en rendant explicites les critères et dimensions qui la sous-tendent.

L'évaluation du SeRC correspond à la prise en compte, dans le cadre d'une démarche d'évaluation globale des technologies de santé, de dimensions collectives en plus de la dimension médicale individuelle.

Les critères d'évaluation du SeRC sont l'efficience (rapport coût/efficacité), le coût d'opportunité ainsi que le coût global pour la collectivité, l'équité et égalité d'accès aux soins, les aspects organisationnels et professionnels, les effets allant au-delà de la personne traitée (i.e. externalités, pouvant être liées à la santé ou non), la cohérence avec la politique de santé publique, les aspects sociaux, les aspects éthiques et moraux, les aspects réglementaires/juridiques.

L'évaluation extra-médicale ne peut en aucun cas se substituer à l'évaluation médicale qui doit constituer un pré-requis

## Préalable : Evaluation de la dimension médicale individuelle (critères efficacité et sécurité)

L'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille, notamment la taille adulte, est particulièrement mal voire pas établie selon les indications, et des doutes importants subsistent toujours quant aux conséquences à long terme de ce traitement sur la santé des enfants.

### Efficacité

L'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille a été étudiée essentiellement au travers d'essais à court terme. A long terme, l'efficacité sur la taille définitive n'a été établie dans le syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel que par des études de faible

niveau de preuve (1 essai contrôlé randomisé dans chacune des 2 indications). Il est, de plus, peu probable que les études observationnelles prospectives et non comparatives mises en place à la demande de la HAS (6 études post-inscription dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel) permettent de documenter plus avant les données d'efficacité des traitements. Par ailleurs, dans le SGA, on ne dispose pas de données qui permettent de comparer l'efficacité de l'hormone de croissance dans la population du périmètre de remboursement ( $\leq 3$  SDS) à celle du de l'AMM mais exclue du périmètre de remboursement (entre -2,5 et 3 SDS).

De plus, il est difficile d'évaluer la pertinence clinique de la quantité d'effet observé et le bénéfice pour les patients des gains observés. D'une part, la taille des patients après traitement demeure dans les limites inférieures de la zone de « normalité » ; il n'a pas été montré que les améliorations en termes de croissance et de taille se traduisent par un bénéfice au plan psychologique ou en termes de qualité de vie et l'impact des traitements au plan psychologique et social et sur la qualité de vie n'a pas été établi. D'autre part, l'appréciation du bénéfice des traitements ne prend pas en compte les 2 éléments suivants : la valeur relative des gains sur la taille (le bénéfice ayant été montré au regard des cm gagnés sur la taille adulte quelle que soit la taille atteinte) et le fait qu'il s'agit d'un bénéfice au long cours (un gain de taille acquis pendant l'enfance continuant de bénéficier au patient toute sa vie et non uniquement au moment où celui-ci atteint sa taille adulte).

Dans le syndrome de Prader-Willi, dans l'insuffisance rénale chronique et dans le déficit du gène SHOX, l'efficacité des traitements sur la taille adulte n'a pas été établie et aucune étude post-inscription n'a été demandée.

Dans le syndrome de Prader-Willi, l'hormone de croissance est également indiquée pour son effet sur la composition corporelle. L'effet bénéfique sur la proportion de masse grasse et maigre est mal démontré, de niveau variable selon les études. Par ailleurs, les experts rapportent de leur pratique un effet positif de l'hormone de croissance sur le développement cognitif, la motricité, la tonicité mais qui n'a pas été établie dans la littérature scientifique.

Enfin, dans l'insuffisance rénale chronique, il semble que l'hormone de croissance ait un effet sur la masse musculaire et puisse présenter un intérêt en termes de préparation de l'enfant à la greffe, en accélérant la prise de poids (avis d'experts).

## Sécurité

En cours de traitement, l'hormone de croissance peut entraîner, des risques sévères mais rares. Des épiphysiolyse de la tête fémorale ont été décrites dans toutes les indications, mais plus particulièrement dans le déficit en hormone de croissance. Elles peuvent être responsables d'une immobilisation prolongée et de séquelles. Des cas de morts subites ont également été signalés. Les études ne précisent pas clairement si leur fréquence est plus élevée chez les patients traités par hormone que dans l'histoire naturelle de la maladie. Mais chez les patients traités, une analyse des cas a montré une fréquence plus élevée (75% des cas) de mort subite dans les 9 premiers mois du traitement par l'hormone de croissance. Cette augmentation du risque de mort subite en début de traitement semble être en relation avec l'obésité et l'hypertrophie amygdalienne ou adénoïde.

En raison de l'effet pharmacologique de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 sur les tissus osseux et la croissance cellulaire, dans les 5 indications, les interrogations portent sur les effets à long terme de l'exposition à des quantités supra physiologiques d'hormone de croissance et concernent :

- Le risque de cancer,
- Le risque de survenue d'un diabète à long terme,
- La morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les données publiées disponibles concernant l'enfant non déficitaire, si elles ne permettent pas de conclure formellement à un sur-risque de décès et/ou de survenue d'un cancer lié à l'hormone de croissance par rapport à la population générale, ne permettent pas de l'écarter.

Le risque de survenue d'un diabète à long terme ne peut ni être écarté ni confirmé pour les 5 indications. Dans le syndrome de Prader-Willi, le profil des effets indésirables de l'hormone de croissance (résistance à l'insuline, diabète), semble lié à la prise de poids. Ces effets sont présents dans l'histoire naturelle de la maladie mais pourraient être aggravés par l'hormone de croissance (en particulier en début de traitement).

Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, présentant un syndrome de Turner, présentant un syndrome de Prader-Willi ou ceux ayant une insuffisance rénale chronique constituent des populations à risque au plan de la morbi-mortalité cardiovasculaire (aucune données épidémiologique n'est disponible pour les enfants ayant une mutation du gène SHOX). Pour

ces 4 indications, une majoration des événements cardio-vasculaire par l'hormone de croissance ne peut être totalement exclue<sup>13</sup>.

Enfin, les résultats de l'étude observationnelle française SAGHE bien que ne modifiant pas le rapport bénéfice risque de la GH, doivent être pris en compte.

## Critères d'évaluation du service rendu à la collectivité

### Effets non médicaux et effets allant au-delà de la personne traitée

Les impacts potentiellement négatifs d'un traitement par hormone de croissance comprennent l'impact des injections quotidiennes pendant une longue durée et leur traduction en termes d'observance (et de conséquences sur l'efficacité), l'impact psychologique pour les patients et leur famille (en particulier focalisation sur la question de la taille, écart entre taille idéalisée et taille réelle, anxiété générée par la décision d'instaurer le traitement et par la suite par ses contraintes).

Ils comprennent également des effets vis à vis de la population non traitée (impossibilité de réduire la proportion des enfants petits par rapport à un critère de normalité potentiellement évolutif) et plus largement pour la société (médicalisation de la petite taille renforçant la stigmatisation des individus petits).

Concernant les autres effets potentiellement positifs de l'hormone de croissance, dans le syndrome de Prader-Willi, le traitement pourrait favoriser la scolarisation des enfants et les associations de patients ont indiqué que les familles observaient, sous traitement, une moins grande fatigabilité et une meilleure tonicité des enfants ainsi qu'une plus grande disponibilité des enfants pour diverses activités, y compris des activités d'apprentissage.

### Aspects organisationnels et professionnels

#### Place de l'hormone de croissance dans la prise en charge

Dans le syndrome de Turner et le syndrome de Prader-Willi, une prise en charge globale coordonnée et pluridisciplinaire est nécessaire :

---

<sup>13</sup> Par ailleurs, Il est précisé dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) que *“ des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou d'infection respiratoire non spécifiée. Les patients présentant un syndrome de Prader-Willi ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru.”* Ce risque concerne la phase d'instauration du traitement.

- au plan endocrinologique, psychologique, orthophonique, ORL, psychomoteur, cardiologique et gynécologique dans le syndrome de Turner,
- au plan endocrinologique, cardiologique, psychologique, psychomoteur et alimentaire dans le syndrome de Prader-Willi.

Dans l'insuffisance rénale chronique, une prise en charge globale coordonnée et pluridisciplinaire est également nécessaire (néphrologie, aspects nutritionnels, psychologiques et de préparation à la greffe) mais la place de l'hormone de croissance, si elle est importante, est moins centrale que dans les autres indications.

Les experts ont indiqué que la possibilité de proposer un traitement ayant un effet sur la taille avait un impact au plan de la structuration de la prise en charge, l'hormone de croissance constituant souvent un point d'entrée dans la prise en charge. En parallèle, les familles ont indiqué être en demande d'information sur la hiérarchisation des différentes prises en charge possibles (en importance et dans le temps) et que la prise en charge globale de l'enfant pouvait être retardée par une focalisation sur le traitement par hormone de croissance.

C'est finalement la question de la structuration d'une nécessaire prise en charge globale autour d'une molécule (et d'un prescripteur) qui se pose.

Des stratégies thérapeutiques alternatives ont été identifiées<sup>14</sup> mais seule une stratégie associant suivi de la croissance et prise en charge psychologique au long cours paraît réellement susceptible de constituer une alternative envisageable à l'hormone de croissance. Il n'existe toutefois pas d'études évaluant l'hormone de croissance comparativement à cette stratégie. Et, les experts ont indiqué qu'ils ne la considéraient pas réellement comme une alternative à l'hormone de croissance, cette stratégie étant, dans la pratique, mise en œuvre en parallèle du traitement et/ou en cas d'échec thérapeutique.

Néanmoins, dans la littérature, certains auteurs s'orientaient préférentiellement vers une prise en charge psychologique, la démarche de soins devant s'orienter, selon eux, vers une réassurance des enfants et avoir pour objectif d'améliorer l'image que les patients avaient d'eux mêmes (en

---

<sup>14</sup> Les autres stratégies envisagées étaient : la chirurgie d'allongement des os des membres inférieurs (indiquée dans les cas d'inégalités des membres inférieurs et n'intervenant qu'à l'issue de la croissance et à l'âge adulte tandis que la prescription de l'hormone de croissance est proposée avant l'arrêt de celle-ci), la mécasermine (autre spécialité médicamenteuse mais destinée au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 et pour lesquels aucune réponse au traitement par l'hormone de croissance exogène n'est à attendre) et la supplémentation nutritionnelle.



les informant sur les aspects positifs, avantages et possibilités offertes par leur petite taille) et en leur permettant de développer des stratégies leur permettant de faire face et de s'adapter au plan social. Les variations importantes constatées en termes d'impact de la petite taille sur la qualité de vie ou au plan psychologique, résultant (quand l'impact était important) de difficultés individuelles à mettre en place des stratégies d'acceptation de la petite taille et d'adaptation au plan social (*coping strategies*)

Enfin, par ailleurs, l'environnement physique et social n'est généralement pas adapté aux personnes de petite taille et il pourrait être considéré que les interventions devraient être dirigées en premier lieu vers la société (adaptation de l'environnement, lutte contre les préjugés, etc.) plutôt que vers les individus de petite taille eux-mêmes.

### Accès aux soins

Jusqu'à présent, et compte tenu du prix élevé des spécialités d'hormone de croissance, un arbitrage a été effectué sur les populations d'enfants pour lesquels l'accès à ces traitements devait être assuré. La limitation actuelle du périmètre du remboursement dans une indication pose les questions suivantes :

- Celle de l'égalité d'accès aux soins : la prise charge partielle dans une indication implique que la collectivité prenne le risque que certaines populations n'aient pas accès à ces traitements pour des raisons financières. En ce sens, dans l'indication enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les familles de patients ont indiqué que la restriction avait des conséquences directes sur les conditions d'accès au traitement et générerait des situations inéquitables, le seuil qui limite l'accès la prise en charge par l'Assurance maladie n'étant pas uniformément respecté sur le territoire.
- Celle de l'équité : à ce jour, le risque que certaines populations n'aient pas accès à ces traitements pour des raisons financières n'est pris que pour une seule indication ; cela sous-entend que des distinctions sont opérées entre les différentes indications. La gravité de l'état de santé global des individus détermine davantage l'accès à ces traitement que l'efficacité prouvée de ces traitements sur les populations identifiées.

### Aspects économiques

#### Efficiences et impact budgétaire

Concernant la France, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité de l'hormone de croissance dans les indications évaluées, la question de la valorisation des cm gagnés n'étant pas résolue. En outre, 3 indications concernent des maladies rares, or il est reconnu que les critères de décision

d'allocation des ressources peuvent être spécifiques pour ces maladies dans une perspective d'équité et d'égalité des chances.

En parallèle, il peut être souligné que les ratios coût-efficacité de ces traitements ont été estimés supérieurs aux seuils de prise en charge (exprimés en coût/années de vie ajustées sur la qualité de vie) généralement admis au plan international par les agences d'évaluation des technologies les ayant évalués (le centre d'évaluation des technologies de santé de Southampton pour le NICE au Royaume-Uni dans les 5 indications et le CADTH au Canada pour le syndrome de Turner). Néanmoins, concernant le Royaume-Uni, le NICE a maintenu en 2010 sa recommandation précédente de recours à l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner, le syndrome de Prader-Willi et l'insuffisance rénale chronique et a étendu l'indication aux enfants nés petits pour l'âge gestationnel et les retards de croissance lié à une mutation du gène SHOX<sup>15</sup>.

Les remboursements d'hormone de croissance ont représenté en France en 2008 un peu moins de 140 millions d'euros (assurés âgés de moins de 20 ans) sans qu'il soit possible d'évaluer précisément la part de chacune des indications dans les bases de l'assurance maladie. Les enfants déficitaires représenteraient environ 70% des enfants traités par l'hormone de croissance. Néanmoins, il subsiste un écart entre les remboursements effectués par l'assurance maladie et les estimations réalisées par la HAS qui s'explique :

- soit par une sous-estimation par la HAS de l'impact budgétaire dans les indications concernées (induite par les incertitudes relatives aux données épidémiologiques et modalités de traitement) ;
- soit du fait d'un nombre important de traitements mis à la charge de l'assurance maladie en dehors des indications remboursables, principalement au delà du seuil limitant le remboursement dans

---

<sup>15</sup> Le NICE a, en effet, considéré qu'en prenant en compte les incertitudes sur les utilités et les variations de prix de la somatropine les ratios coût-efficacité étaient susceptibles de diminuer pour être compris entre 20 000 et 30 000€/QALY (syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique, enfants nés petits pour l'âge gestationnel et SHOX). Il a, de plus, pris acte de la très grande incertitude concernant l'efficacité du traitement dans le syndrome de Prader-Willi mais a considéré que l'indication ne devait pas être remise en cause et que le recours à l'hormone de croissance dans cette population présentant un handicap et socialement marginalisé était justifié, en particulier au regard de la législation de lutte contre les discriminations liées au handicap. Ainsi, le NICE a conclu que l'hormone de croissance constituait une alternative cout-efficace dans le retard de croissance pour toutes les indications et que la spécialité dont le prix était le moins élevé devait être prescrite en accord avec le patient et sa famille, à la lumière de l'apparente égale efficacité des spécialités.

l'indication SGA, voire en dehors du cadre de la FIT concernant les autres indications.

L'indication relative à la mutation du gène SHOX est susceptible d'avoir un impact budgétaire important pour l'Assurance maladie, dans l'hypothèse d'une prise en charge non strictement encadrée de la recherche de la mutation du gène SHOX.

### Prise en charge

Le caractère pathologique de la petite taille pour les enfants non-déficients pose la question de la prise en charge de l'hormone de croissance et à travers celle-ci les questions suivantes :

- Celle de l'objectif du système de santé socialisé par rapport à ce qui relève du soin ou non
- La légitimité de la prise en charge du traitement doit-elle être appréciée en tant que telle ou peut-elle au contraire varier selon que le patient souffre parallèlement d'une maladie bien identifiée et dont l'étiologie est connue (ST, SPW, IRC), qu'il présente une anomalie génétique pouvant être associée à une petite taille, mais dont la signification clinique et l'histoire naturelle sont mal connues (déficit en gène SHOX), ou encore réponde à une définition qui n'est que descriptive (être né petit pour l'âge gestationnel) ?

Au plan de l'équité, se posent les questions de l'allocation budgétaire des dépenses au sein du secteur de la santé (arbitrage entre accès aux soins pour tous et prise en charge d'une « situation non souhaitée » pour un petit nombre d'enfants) et au niveau sociétal ainsi que celle de l'équité entre enfants présentant une même petite taille quelle qu'en soit l'étiologie (connue ou non) et qu'elle s'accompagne ou non de troubles additionnels.

On peut noter que, quand bien même une réponse pourrait être apportée à la question du caractère pathologique de la petite taille ou à celle de la petite taille en tant qu'incapacité, cette réponse ne réglerait pas la question de la pertinence de sa prise en charge par l'assurance maladie, y compris dans les cas où la petite taille constituerait elle-même une conséquence ou une co-morbidité d'une autre pathologie ou d'un syndrome. En effet, l'existence d'un traitement visant une affection reconnue comme une pathologie n'implique pas systématiquement une prise en charge par la collectivité.

La limitation du périmètre du remboursement dans une seule indication pose quant à elle les questions suivantes :

- celle de l'identification, dans cette indication, des patients les plus sévèrement atteints et du critère de sévérité (sévérité de la petite taille

mesurée en cm, sévérité du retentissement perçu par les individus eux-mêmes, etc.).

- Celle de l'équité : la prise charge partielle dans une indication implique que la collectivité prenne le risque que certaines populations n'aient pas accès à ces traitements pour des raisons financières. Ce risque n'est en effet pris, à ce jour, que dans une seule indication.
- Celle d'une distinction opérée entre les indications s'appuyant davantage sur la gravité de l'état de santé global des individus que sur l'efficacité prouvée de ces traitements sur les populations identifiées.

Enfin, toute décision relative à la prise en charge des traitements (indications, population cible, niveau de prise en charge, etc.) constitue un arbitrage sur l'allocation des ressources collectives qui se traduit mécaniquement au plan économique (remboursement et/ou prix des spécialités). A condition que la balance bénéfice-risque ait été validée positivement, deux autres orientations sont possibles :

- une poursuite d'une prise en charge collective de ces traitements à condition que leurs coûts diminuent (prix des spécialités), l'objectif étant de favoriser une gestion efficiente des ressources publiques en affaiblissant mécaniquement le rapport coût/efficacité associé aux hormones de croissance dans ces indications.
- A l'inverse, compte tenu de l'impact budgétaire pour la collectivité de traitements dont l'efficacité pourrait paraître faible, il pourrait être souligné que les moyens financiers pourraient être alloués à d'autres thérapies susceptibles d'améliorer le bien-être des enfants de petite taille non déficients (ex. prise en charge psychologique des enfants et des parents, soutien scolaire, prise en charge orthophonique le cas échéant, etc.)<sup>16</sup>. L'objectif ici est de favoriser une gestion efficiente des ressources au sein d'un seul domaine d'intervention thérapeutique et sur une population ciblée.

Dans cette 2ème orientation, il pourrait toutefois être considéré que d'un point de vue collectif, étant donné les populations concernées (maladies rares principalement), le sacrifice induit pour la collectivité est possible. Cette décision pourrait néanmoins être critiquée d'un point de vue éthique dans la mesure où la décision de prise en charge collective serait ici conditionnée par l'effectif de la population cible et non par

---

<sup>16</sup> Cette décision suppose que l'efficacité des stratégies de prise en charge de la petite taille puisse être mesurée au moyen d'autres indicateurs de résultats que le nombre de centimètres gagnés (ex. qualité de vie, épanouissement individuel et professionnel).

l'efficacité du traitement<sup>17</sup> (ou le rapport entre la quantité d'effet et la quantité de risque). Par conséquent, la justification éthique de cette décision devrait reposer sur la conjonction de deux arguments : le sacrifice possible financier induit pour la collectivité d'une part et un objectif de réduction des situations inévitables/inégalitaires d'autre part (ce qui suppose une justification de la balance bénéfices-risques).

### Aspects sociaux

Au plan historique, on assiste à une tendance à la médicalisation des problématiques de petite taille. Cette tendance s'inscrit dans un processus social plus général consistant à étendre le domaine de la médecine à de plus en plus de thématiques de la vie quotidienne.

L'avis des différentes parties prenantes (médecins, patients, industriels) sur la légitimité de la prise en charge médicale de la petite taille est fortement dépendant de leurs cadres de référence.

Concernant les acteurs du soin (médecins, patients et leur famille), les arguments développés et les positionnements vis-à-vis des traitements chez les enfants non déficients sont fortement conditionnés par l'appréciation que chacun fait des bénéfices et des risques potentiels des traitements. Ces appréciations s'effectuent dans un contexte d'incertitude importante.

Chez les prescripteurs potentiels de l'hormone de croissance, il existe des divergences de points de vue sur la pertinence de la prescription chez des enfants non déficients: certains se positionnant plus ou moins en faveur des traitements et d'autres souhaitant les intégrer dans une prise en charge plus globale (allant au-delà de la seule hormone de croissance).

L'appréciation des bénéfices et des risques conditionne de la même façon les positions des patients et de leurs familles vis-à-vis des traitements. Les associations de patients ayant participé au groupe de travail sont mobilisées en faveur des traitements.

Du point de vue des éthiciens, la question fait également l'objet d'une controverse (cf. critères relatifs aux aspects éthiques).

L'analyse du point de vue des industriels indique que leurs intérêts s'orientent clairement en faveur d'un élargissement des indications à l'ensemble des enfants petits. En particulier, les stratégies de développement clinique mises en œuvre dans les différentes indications ont conduit à une multiplication et une intrication des populations cibles de

---

<sup>17</sup> Selon ce principe en effet, un patient souffrant d'une maladie beaucoup plus répandue pourrait se voir refuser la prise en charge d'un traitement d'une efficacité comparable voire meilleure.

l'hormone de croissance, qui se chevauchent pour certaines, chez les enfants non déficitaires.

Enfin, chez l'enfant non déficitaire, 3 des 5 indications concernent des maladies rares qui ont été reconnues comme l'une des cinq priorités devant faire l'objet d'un plan stratégique de santé publique, dans la loi relative à la politique de santé publique adoptée le 9 août 2004. Un plan national maladies rares a été lancé fin 2004 pour la période 2005- 2008 et un second plan annoncé par le Président de la République devrait être lancé et couvrir la période 2010-2015.

### **Aspects éthiques**

Au plan éthique, dans la communauté médicale, le traitement par hormone de croissance des enfants non déficitaires en hormone de croissance fait l'objet d'une controverse. Cette controverse est liée à l'absence de seuil de déficience clairement établi, au dilemme entre ce qui est scientifiquement possible et ce qui est moralement souhaitable ainsi qu'à la spécificité de l'enfant cible du soin (autonomie du patient, irréversibilité de l'intervention, et principe de protection de la jeunesse attaché à la décision qui doit prendre en compte systématiquement l'amélioration de la santé des nourrissons, des enfants et des adolescents).

La décision liée au remboursement s'appuie sur le jugement qui est porté sur la gravité de la condition, sur la responsabilité de la collectivité vis-à-vis des souffrances liées à la petite taille. Un tel jugement varie selon le positionnement moral des acteurs de la décision sur la définition de la santé et sur le rôle de l'Etat vis-à-vis du bien-être des individus. Sur la question de la prise en charge collective des hormones de croissance pour les enfants nés petits pour l'âge gestationnel on distingue :

- des positions restrictives (pures ou modérées) ;
- des positions permissives (pure ou modérées).

S'agissant de la décision publique et de l'arbitrage entre le principe de précaution et une ingérence importante dans la liberté de choix des patients, tous les positionnements sont envisageables.

### **Aspects juridiques et réglementaires**

S'agissant de patients mineurs, la décision de traiter incombe aux parents (titulaires de l'autorité parentale) après avoir été informés par le prescripteur. L'enfant a le droit de recevoir lui-même une information et de participer à la prise de décision le concernant, d'une manière adaptée à son degré de maturité et son consentement doit être systématiquement recherché.

Sur le plan réglementaire, l'hormone de croissance soulève la question de la modulation des taux de remboursement en fonction des indications. En effet, dans toutes les indications concernant l'enfant non déficitaire, le taux de remboursement est de 100 % indépendamment du service médical rendu (SMR) qui conditionne habituellement le niveau de remboursement. Historiquement, ce taux de remboursement de 100 % a été décidé par le ministre de la santé en raison du caractère irremplaçable et particulièrement coûteux (Art R 322) de l'hormone de croissance dans l'indication du déficit en hormone de croissance (première indication évaluée).

Il est par ailleurs constaté (comme mentionné plus dans le critère concernant l'accès aux soins) que le risque que certaines populations n'aient pas accès à ces traitements pour des raisons financières n'est pris, à ce jour, que dans une seule indication *a priori* sans lien avec l'efficacité prouvée des traitements sur les populations identifiées.

Enfin, bien que l'hormone de croissance bénéficie du statut de médicament d'exception, il semble que ce statut ne garantit pas :

- que, au plan médical et individuel, les prescriptions soient conformes aux indications (conditions de mise sous traitement, posologies, critères d'arrêt du traitement),
- une meilleure connaissance au plan des modalités d'utilisation des spécialités et des populations traitées, en particulier l'information générée par les prescripteurs, et transmise à l'Assurance maladie, ne semble faire l'objet d'aucune synthèse en routine,
- au plan économique, que les ressources soient gérées de façon efficiente en l'absence de visibilité sur les montants consacrés à chacune des indications et en l'absence d'assurance d'un respect uniforme sur le territoire du seuil limitant la prise en charge dans une des indications.

## **Avis de la commission évaluation économique et santé publique de la HAS**

Considérant que :

- l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte, chez les enfants non déficitaires, est établie, avec un faible niveau de preuve, dans deux indications (enfants nés petits pour l'âge gestationnel et syndrome de Turner) et n'est pas établie dans les trois autres indications concernées (syndrome de Prader-Willi, insuffisance rénale chronique et déficit en gène SHOX),

- cet effet, quand il est établi, est faible et sa pertinence clinique difficilement appréciable,
- il s'agit d'un traitement au long cours administré à des enfants,
- il existe une controverse éthique portant sur les équilibres à établir dans ces indications entre ce qui est scientifiquement possible et ce qui est collectivement réalisable ; que cette controverse s'accompagne d'une préoccupation éthique relative à la spécificité de l'enfant cible du soin,
- des doutes importants persistent quant à la tolérance à long terme de l'hormone de croissance concernant des événements graves,

attendu que l'évaluation des dimensions du service rendu à la collectivité a montré que :

d'une part :

- du point de vue des prescripteurs et des familles de patients, l'hormone de croissance peut jouer un rôle structurant dans la prise en charge nécessairement globale et pluridisciplinaire des enfants dans les indications concernées,
- les familles des patients accordent une valeur importante à la possibilité d'un gain de taille,
- la plupart des populations concernées sont atteintes de maladies rares qui, par ailleurs, sont susceptibles de justifier un traitement particulier au plan de la décision publique,

d'autre part :

- les ressources mobilisées par la prise en charge collective de ces traitements sont élevées,
- les impacts négatifs potentiels au plan psychologique, liés aux injections quotidiennes et à la focalisation sur la taille qu'elles induisent chez l'enfant et sa famille, sont importants et ne doivent pas être négligés,
- un mésusage de l'hormone de croissance ou à tout le moins un usage en dehors des indications remboursables est probable,
- la limitation actuelle du remboursement par rapport au périmètre de l'AMM pour la seule indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » génère des situations inévitables en termes :
  - d'effet potentiel de discrimination entre enfants présentant une même petite taille, dans la mesure où la limitation actuelle n'est pas



fondée sur un différentiel d'efficacité des traitements entre cette indication et les autres et qu'il n'a, par ailleurs, pas été montré de retentissement plus ou moins marqué des conséquences d'une petite taille selon qu'elle s'accompagne ou non de troubles additionnels ou que son étiologie est connue ou non ;

- d'accès aux soins pour les enfants nés petits pour l'âge gestationnel dont la taille est comprise entre -2,5 DS et -3 DS (cadre de l'AMM des spécialités), sachant que la limitation actuelle du périmètre de remboursement ne repose pas sur un différentiel prouvé d'efficacité des traitements selon que la taille est inférieure ou non à -3 DS et qu'il n'a, par ailleurs, pas été établi de lien entre la taille mesurée et la sévérité de son retentissement;

la commission évaluation économique et santé publique de la HAS considère que les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'un service rendu à la collectivité par l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire et que :

- dans l'hypothèse d'un maintien de la prise en charge collective, il n'apparaît pas légitime, en l'absence de différentiel prouvé d'efficacité, d'opérer une distinction entre enfants présentant une petite taille (enfants nés petits pour l'âge gestationnel versus les autres indications concernant les enfants non déficients et entre enfants nés petits pour l'âge gestationnel selon leur taille) ;
- dans l'hypothèse d'une suspension du financement collectif de ces traitements, les conséquences de la petite taille constituant une préoccupation de santé publique, il apparaît légitime de s'assurer que :
  - d'une part, une prise en charge globale et pluridisciplinaire continue d'être accessible aux patients et à leurs familles ;
  - d'autre part, les ressources actuellement consacrées par la collectivité à l'hormone de croissance pour ces enfants puissent, autant que de besoin, être réallouées à ces mêmes enfants et à leurs familles, via :
    - des stratégies individuelles d'adaptation au plan social (prise en charge psychologique, aides personnalisées, aides et soutien à l'intégration scolaire, etc.),
    - des programmes collectifs de lutte contre les discriminations associées au handicap et à la petite taille en particulier.

## Avis de synthèse du collège de la HAS sur l'hormone de croissance chez les enfants non déficitaires

Considérant le contexte général d'état de santé de ces enfants, atteints le plus souvent de maladies rares et graves, entraînant entre autres atteintes une petite taille, le Collège reprend la proposition de maintien au remboursement de l'hormone de croissance chez les enfants non déficitaires, dans les conditions précisées par la CT dans son avis du 14 décembre 2011.

Le Collège considère que les données disponibles sur la tolérance à long terme ne permettent pas de confirmer ni d'infirmier le risque théorique attribué au traitement par l'hormone de croissance et recommande un suivi très rapproché des patients. Il souligne l'impérative nécessité de respect des doses maximales et l'évaluation systématique de l'efficacité du traitement à un an.

Considérant de manière plus globale la prise en charge de la petite taille chez les enfants non déficitaires et ses conséquences, le Collège constate l'insuffisance des données permettant de conclure quant à l'existence d'un service rendu à la collectivité par l'hormone de croissance.

Le Collège reprend à son compte l'avis de la CEESP soulignant l'importance d'une prise en charge globale, y compris psychologique et en termes de qualité de vie, de ces enfants, au-delà du seul traitement médicamenteux de la petite taille.

Le Collège souligne que la proposition de maintien au remboursement ne doit pas exonérer la collectivité d'une réflexion et d'une attention particulière sur les stratégies individuelles d'adaptation au plan social - prise en charge psychologique, aides personnalisées, aides et soutien à l'intégration scolaire - et les programmes collectifs de lutte contre les discriminations associées au handicap et à la petite taille en particulier.

**La vigilance reste de mise tant pour l'indication et le suivi des traitements médicamenteux que sur la qualité de la prise en charge globale pour tous ces enfants.**

## Perspectives et pistes de recherche

L'ensemble de l'évaluation a permis d'identifier des actions à réaliser :

- Actualisation des courbes de croissance de référence en France.
- Prise en compte de la taille des parents dans le calcul de la taille de référence.
- Limitation de la recherche de mutation du gène SHOX (sur signes cliniques évocateurs)
- Elaboration de Recommandations de Bonnes Pratiques Professionnelles sur le diagnostic, le suivi et la prise en charge médicale des enfants présentant une petite taille à destination des médecins généralistes, médecin exerçant centre de Protection maternelle et infantile (PMI), médecins scolaires et pédiatres (premiers examens à réaliser, orientation vers un spécialiste en endocrinopédiatrie, etc.).
- Révision de la fiche d'information thérapeutique, en particulier définition des critères d'arrêt de traitement.
- Fiche de Bon usage du Médicament (BUM) relative au traitement par l'hormone de croissance, le cas échéant.
- Fiche d'information « patients » relative à l'hormone de croissance (à destination des patients et des parents).
- Mise en place dans le parcours de soins d'une consultation pédopsychiatrique à l'instauration du traitement.
- Mise en place d'un suivi strict de tous les patients traités par hormone de croissance, via par exemple une base de données commune, concernant toutes les spécialités et gérée par un organisme public.
- Etude de l'effet du traitement prolongé par hormone de croissance sur les paramètres métaboliques à long terme notamment d'un sur-risque de diabète à très long terme après l'arrêt du traitement.
- Révision du niveau de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités d'hormone de croissance par la Commission de la transparence..

## Annexe 1. Abréviations

**Tableau 1. Abréviations les plus courantes**

Mots	Abréviations
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	Afssaps
Autorisation de mise sur le marché	AMM
Analyse d'impact budgétaire	AIB
Amélioration du service médical rendu	ASMR
Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés	Cnamts
Commission d'évaluation économique et de santé publique	CEESP
Collèges des économistes de la santé	CES
Commission de Transparence	CT
Débit de filtration glomérulaire	DFG
Déviation standard	DS
Direction générale de la santé	DGS
Direction de la Sécurité sociale	DSS
European medicines Agency	EMA
Fiche d'information thérapeutique	FIT
Growth Hormone / hormone de croissance	GH
Indice de masse corporelle	IMC
Insuffisance rénale chronique	IRC
Insuline like growth factors	IGF
Intérêt de santé publique	ISP
Intention de traiter	ITT
National Health Service - Health Technology Assessment	NHS-HTA
National Institute for Health and Clinical Excellence	NICE
Organisation mondiale de la santé	OMS
Petite taille idiopathique	PTI
Quality Adjusted Life Year	QALY
Qualité de vie	QdV

Retard de croissance intra utérin	RCIU
Risque relatif	RR
Ratio de mortalité standardisé	RSM
Santé Adulte GH Enfant	SAGHE
Score de déviation standard	SDS
Service rendu à la collectivité	SeRC
Service medical rendu	SMR
Small for gestational age (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)	SGA
Short Stature HOMOBOX- Containing gene	SHOX
Syndrome de Prader Willi	SPW
Syndrome de Turner	ST
Taille	T
Tyroid stimulating hormone	TSH
Vitesse de croissance	VC

## **Annexe 2. Synthèse du rapport d'évaluation (document long)**

Afin de répondre à chacune des questions posées le rapport d'évaluation aborde, dans une première partie les éléments d'évaluation communs à chacune des indications puis, pour chaque indication, l'histoire naturelle des maladies ou syndromes concernés, la population cible, le retentissement psychologique et sur la qualité de vie de la petite taille, les modalités de prise en charge thérapeutique par l'hormone de croissance, les données d'efficacité et d'efficience, de tolérance, d'utilisation et de suivi post-inscription ainsi que l'impact budgétaire.

Les synthèses des données scientifiques disponibles et les avis des experts du groupe de travail sont systématiquement présentés de façon séparée.

Les éléments relatifs à la tolérance des traitements (résultats préliminaires de l'étude SAGHE), rendus publiques par l'Afssaps en décembre 2010 ont été intégrés à la synthèse se rapportant aux données disponibles. Mais, ils n'ont pu être pris en compte par le groupe de travail, la phase de consultation des experts étant terminée. Ainsi, il est important de noter que les avis du groupe de travail figurant dans cette annexe 2 se rapportent à un moment où ces informations n'étaient pas connues.

Enfin, le rapport d'évaluation présente des perspectives et pistes de recherche suggérées par cette évaluation.

### **Conclusion commune aux indications**

#### **Synthèse de la littérature et des données disponibles**

##### **Retentissement de la petite taille**

Dans la littérature, la petite taille est associée à des stéréotypes sociaux négatifs et une petite taille est plus difficilement acceptée, d'un point de vue culturel et social, chez les garçons. Néanmoins, les études montrent que, en population générale, l'intégration, l'adaptation sociale et les caractéristiques psychologiques des enfants petits sont comparables à celles des enfants de leur âge. Du point de vue de la qualité de vie, elles ne permettent pas de conclure quant à l'ampleur de l'impact de la petite taille mais s'accordent sur le fait que l'estime de soi est diminuée. La qualité de vie des enfants petits semble moins diminuée par leur condition que celle des enfants atteints de pathologies ou de troubles d'ordre médical, chirurgical ou psychiatrique. Enfin, la littérature indique que certains enfants, en particulier, ceux

adressés en consultation médicale, peuvent être affectés, au plan psychologique et social et en termes de qualité de vie, de façon marquée par les conséquences de leur petite taille. Elle suppose que ces enfants n'ont pas été en capacité de développer des stratégies leur permettant de faire face au plan social et de la personnalité.

#### La difficulté de l'évaluation, en particulier de l'efficacité

On constate que les populations concernées par les indications se chevauchent pour certaines. Le SGA et le retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX seraient les conditions les plus fréquentes.

Plutôt que la taille mesurée, l'indicateur optimal de bénéfice serait la qualité de vie, ou à défaut la taille perçue. Mais toutes les études évaluant l'efficacité des traitements se fondent sur des critères de taille bien que la sévérité de la petite taille (mesurée en cm) ne soit pas directement corrélée à la sévérité du retentissement perçu par les individus eux-mêmes. De plus, la plupart de ces études reposent sur des indicateurs à court terme non pertinents pour l'évaluation du bénéfice réel des traitements, le lien entre indicateur intermédiaire et taille adulte atteinte n'ayant pas été établi.

Néanmoins, le critère de jugement principalement choisi a été la taille à l'âge adulte et l'évaluation a été centrée sur l'impact de l'hormone de croissance sur la taille. En effet, l'efficacité de l'hormone de croissance a été principalement évaluée dans des essais cliniques ayant le plus souvent servi de base à l'octroi de l'AMM des différentes spécialités concernées (Génotorm, Maxomat, Norditropine, Nutropinaq, Saizen, Umatrope) dans chacune des indications de cette évaluation.

L'évaluation a fait ressortir le faible niveau de preuve des données disponibles d'efficacité et de tolérance, malgré le recul important depuis la mise sur le marché des traitements et une population cible globalement nombreuse. En particulier, la qualité méthodologique des études évaluant les traitements sur la taille adulte ne permet pas de garantir que les résultats obtenus reflètent réellement les effets des traitements (rares analyses en intention de traiter, forte attrition, exclusions post-randomisation, absence de critère principal, publication de résultats préliminaires, etc.).

Il n'existe par ailleurs pas d'étude évaluant les traitements comparativement à d'autres stratégies (en particulier prise en charge psychologique au long cours).

L'appréciation de la réponse au traitement n'a pas été clairement établie et l'impact de l'observance (sur l'efficacité et l'efficience) est peu voire pas documenté.

### Prise en charge de la petite taille

La justification ou non de la prise en charge médicale de la petite taille est fortement dépendante des différentes parties prenantes (médecins, patients, industriels) et, pour chacun des acteurs, de leurs cadres de référence.

Au plan historique, on assiste à une tendance à la médicalisation des problématiques de petite taille qui s'inscrit dans un processus social plus général consistant à faire relever du domaine de la médecine de plus en plus de thématiques de la vie quotidienne. Du point de vue de la société, la médicalisation comporte un risque en elle-même et est susceptible de conduire à un renforcement de la stigmatisation des individus petits.

Concernant les acteurs du soin (médecins, patients et leur famille), les arguments développés et les positionnements vis à vis des traitements chez les enfants non déficitaires sont fortement conditionnés par l'appréciation que chacun a des bénéfices et des risques potentiels des traitements. Ces appréciations s'effectuent dans un contexte d'incertitude importante : l'évaluation de l'efficacité reposant sur des études de très faible qualité méthodologique qui ne permettent pas d'évaluer l'impact final/réel des traitements (en particulier en termes de bien être et de qualité de vie à l'âge adulte) et l'innocuité ou la toxicité des traitements à long terme n'étant pas clairement établie. La question de l'enfant objet du soin constitue également une dimension importante (autonomie du patient et irréversibilité de l'intervention). Ainsi, chez les prescripteurs potentiels de l'hormone de croissance, il existe des divergences de point de vue quant à la pertinence de la prescription chez des enfants non déficitaires. Certains se positionnant en faveur des traitements et d'autres souhaitant les intégrer dans une prise en charge plus globale (allant au-delà de la seule hormone de croissance). L'appréciation des bénéfices et des risques conditionne de la même façon les positions des patients et de leur famille vis à vis des traitements. Du point de vue des patients, des effets négatifs ont été mis en évidence : impacts des traitements pour le patient (injections quotidiennes et impacts psychologiques négatifs d'une focalisation sur les questions relatives à la taille) et pour sa famille sur laquelle repose la décision d'instaurer le traitement.

Du point de vue des éthiciens, la question fait également l'objet d'une controverse. Deux approches, l'une restrictive (et plus ancienne) et l'autre permissive (et émergente), ont été identifiées dans la littérature. Ces approches, dans leur forme modérée, participent à la délibération et à la construction d'un compromis, mutuellement acceptable par chacun.

L'analyse des stratégies industrielles, en particulier celle de développement clinique mises en œuvre dans les différentes indications, ont conduit à une



multiplication et une intrication des populations cibles de l'hormone de croissance, qui se chevauchent pour certaines, chez les enfants non déficients.

### Tolérance et impacts des traitements

A court terme, les effets indésirables se limitent à des réactions au point d'injection.

A moyen terme, les problèmes de tolérance incluent l'épiphyse ou la nécrose de la tête fémorale, une résistance à l'insuline et, dans le syndrome de Prader-Willi, la mort subite.

L'incidence globale de l'épiphyse de la tête fémorale qui peut se compliquer de nécrose de la tête fémorale est de l'ordre de 5 fois plus importante sous hormone de croissance que dans la population pédiatrique générale. Cependant, cette augmentation est plus fréquente chez les patients déficients que dans les indications non déficientes.

Au cours du traitement, dans toutes les indications et principalement dans le syndrome de Prader-Willi on peut voir apparaître une résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de très rares cas, à une hyperglycémie et à un diabète en particulier de type 2. Dans la plupart des cas, ces anomalies métaboliques sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Des cas de mort subite ont été signalés chez des patients atteints de Prader-Willi. Les études ne précisent pas clairement si la fréquence est plus élevée chez les patients traités par GH que chez les patients non traités, mais chez les patients traités la fréquence des morts subites est plus élevée (75% des cas) dans les 9 premiers mois de traitement que pendant la suite du traitement. Cette augmentation du risque en début de traitement pourrait être en relation avec l'obésité et l'hypertrophie amygdalienne ou adénoïde.

En ce qui concerne le risque à long terme - après l'arrêt du traitement- une étude épidémiologique française récente (étude SAGHE), et non encore publiée, a mis en évidence une surmortalité dose dépendante, le risque étant supérieur pour les patients traités par des doses élevées (supérieures à ce qui est préconisé dans l'AMM).

Une étude plus ancienne, portant sur des patients traités par hormone de croissance extractive, conclut à un risque 15 fois plus élevé de cancer colorectal et de maladie de Hodgkin chez des patients n'ayant pas d'antécédents de cancer ou de facteurs de risque de cancer identifiés que dans la population générale du même âge. Le risque de cancer est suspecté en raison du mécanisme d'action de l'IGF-1, principal médiateur de

l'hormone de croissance, qui stimule la croissance et la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée).

Ces données, si elles ne permettent pas de conclure formellement à un sur-risque de décès et/ou de survenue d'un cancer lié à la GH par rapport à la population générale, ne permettent pas de l'écartier.

A très long terme, le risque de survenue d'un diabète ne peut être écarté ni confirmé.

Les impacts potentiellement négatifs des traitements comprennent l'impact des injections quotidiennes pendant une longue durée et leur traduction en termes d'observance et de conséquences sur l'efficacité, l'impact psychologique pour les patients et leur famille (en particulier focalisation sur la question de la taille, écart entre taille idéalisée et taille réelle, anxiété générée par les contraintes du traitement)<sup>18</sup> ainsi que les effets vis à vis de la population non traitée (impossibilité de réduire la proportion des enfants petits par rapport à un critère de normalité potentiellement évolutif).

En conclusion, les risques potentiels des traitements résident dans les effets indésirables des traitements eux-mêmes et dans les incertitudes sur la tolérance à moyen et à long terme.

### Evaluation économique et impact budgétaire

En France, les remboursements d'hormone de croissance représentent un peu moins de 140 millions d'euros (2008, patients de moins de 20 ans, toutes indications, source Cnamts), sans qu'il soit possible d'évaluer la part des montants remboursés pour les seuls enfants non déficients et dans chacune des indications concernées. Bien que ces spécialités bénéficient d'un statut de médicament d'exception et fassent l'objet d'un recueil systématique d'information lors de toute prescription, aucun traitement des données adressées par les prescripteurs ne semble être effectué.

---

<sup>18</sup> *impacts pour les enfants* : développement d'une forte conviction que la taille normale est extrêmement importante ; focalisation sur la petite taille de l'enfant via un traitement chronique, invasif à long terme ; focalisation sur la taille en cm plutôt que sur des stratégies permettant de s'adapter ; focalisation sur la taille adulte atteignable ; risque d'écart entre taille idéale/idéalisée et taille réelle et échec de traitement perçu et sentiment de ne pas être accepté par ses parents comme il est, toute tentative parentale consistant à modifier l'apparence ou les caractéristiques physiques d'un enfant pourrait être interprétée par lui comme une désapprobation tacite.

*Impacts pour les parents* : anxiété générée par la décision même d'initier un traitement long et contraignant au regard de bénéfices parfois minimes pour l'enfant ; anxiété ou stress générés par les injections ou par leur rôle vis-à-vis de l'observance quand les injections sont réalisées par les enfants eux-mêmes ; responsabilité dans la fixation d'objectifs réalistes pour le traitement (des attentes irréalistes des parents en matière de bénéfices des traitements générant « l'échec de traitement » chez leur enfant) ; responsabilité vis-à-vis de l'enfant dans la justification d'une prise en charge médicamenteuse tout en ne stigmatisant pas la petite taille.

Au niveau international, les questions économiques débattues concernent :

- les questions liées à la capacité de financement des systèmes de santé pour ces traitements coûteux qui concernent un nombre croissant d'enfants et aux limites du périmètre de financement collectif se posent.
- La question de l'allocation budgétaire des dépenses de santé (arbitrage entre accès aux soins pour tous et prise en charge d'une "situation non souhaitée" pour un petit nombre d'enfants) et celle de l'équité entre enfants présentant une même petite taille quelle qu'en soit l'étiologie (connue ou non) et qu'elle s'accompagne ou non de troubles additionnels ou non est centrale.

### **Avis du groupe de travail**

Rappel : L'avis du groupe de travail se rapporte à un moment où les données de mortalité relatives à l'étude SAGHE n'étaient pas connues.

Selon les prescripteurs, souvent endocrinologues pédiatres, une attitude maximaliste est généralement adoptée par rapport au traitement en l'absence de « visibilité » sur le risque psychosocial à long terme pour les enfants concernés (hypothèse implicite d'un impact des traitements au plan fonctionnel, au plan psychosocial et plus généralement en termes de qualité de vie via leur impact sur la taille, à court terme durant l'enfance et à l'âge adulte).

Les associations de patients et de familles de patients ont précisé que la petite taille constituait un réel « handicap » et que la décision de traiter devait être appréciée au niveau individuel compte tenu de la variabilité importante d'un patient à l'autre en termes de réponse au traitement et de bénéfice. Les familles sont en demande d'information sur la hiérarchisation des différentes prises en charge possibles (en importance et dans le temps). Une prise en charge globale de l'enfant peut être retardée par une focalisation sur l'hormone de croissance.

S'agissant des conséquences des injections quotidiennes pendant plusieurs années, les membres du groupe de travail ont indiqué que, dans la pratique, le traitement était généralement bien suivi et que l'observance était satisfaisante par comparaison à celle du traitement d'autres maladies chroniques.

Le groupe de travail a regretté le manque de données de suivi à long terme malgré une population globalement (toutes indications confondues) importante et un statut de médicament d'exception permettant la collecte de données de prescriptions (nombre de patients, durée de traitement, indications). Il a, d'une manière générale, fait siens les résultats d'efficacité

et de tolérance observés dans les différentes études. Enfin, il a souhaité que la fiche d'information thérapeutique soit actualisée et rendue plus pratique, en particulier pour la définition des modalités d'arrêt du traitement.

## Conclusions par indications

### Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

#### Synthèse de la littérature et des données disponibles

L'enfant né petit pour l'âge gestationnel est un terme descriptif qui fait référence aux nouveaux nés ayant un poids et/ou une taille de naissance inférieurs à un certain percentile pour l'âge gestationnel et le sexe. La petite taille persistante dans l'enfance ne concerne qu'environ 10 % des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et ne répond pas à une cause spécifique sous jacente. Le diagnostic est donc dépendant des références retenues. Le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel est associé à de moindres performances cognitives et en termes d'apprentissage. Aucune évaluation de la qualité de vie n'est disponible dans cette indication.

La population cible dépend notamment du critère de non rattrapage du retard de croissance à l'âge de 4 ans, i.e.  $< -2,5$  DS selon l'AMM et  $< -3$  DS selon le périmètre de remboursement. La population cible théorique serait respectivement de 14 000 ou de 2 200 enfants selon le seuil choisi.

Malgré une population cible importante au regard de celles des autres indications et le recul important par rapport à ce traitement depuis la première obtention de l'AMM (en 1997), le niveau de preuve des études est faible. L'effet du traitement par hormone de croissance sur la taille adulte a été objectivé dans cette indication par la méta-analyse (+ 0,6 DS [0,23 ; 0,97]) ainsi qu'une relation dose-effet (un traitement plus intense entraîne un effet plus important). La méta-analyse suggère également un effet bénéfique sur la taille en fin d'essai et en cours de croissance, de +1,19 DS [+0,97 ; +1,41]. Ceci est conforme à ce qui est relevé dans les études observationnelles. Toutefois, ces résultats ont été obtenus dans des populations plus âgées que celles traitées dans la pratique et à des doses supérieures à celle de la plupart des AMM. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'effet des traitements en termes de qualité de vie et divergent sur l'effet psychologique (estime de soi, troubles du comportement et performances intellectuelles).

En termes de tolérance, il n'y a pas d'effet spécifique de la GH sur la morbidité dans cette indication.

Au plan économique, le rapport coût/efficacité des traitements est estimé entre 16 290 et 17 820 €/cm gagné sur la taille adulte selon le sexe du patient traité (intervalle d'incertitude de 8 880 à 46 480 €/cm gagné). L'analyse budgétaire conduit à estimer la population traitée entre 900 et 4 290 enfants pour un impact budgétaire pour l'Assurance Maladie compris entre 8 et 36 millions d'euros en 2008.

Dans cette indication, la limitation du périmètre du remboursement sur un critère de taille (à -3 DS) par rapport au périmètre de l'AMM (à -2,5 DS), compte tenu des coûts des traitements, conduit à exclure les 2/3 des patients susceptibles de bénéficier des traitements.

### Avis du groupe de travail

Rappel : L'avis du groupe de travail se rapporte à un moment où les données de mortalité relatives à l'étude SAGHE n'étaient pas connues.

L'effet des traitements montré dans la littérature est conforme aux effets constatés par les experts dans la pratique. Toutefois les experts ont jugé que le bénéfice des traitements était moins important dans le SGA que dans les autres indications. Ils estiment légitime de limiter la prise en charge de l'hormone de croissance aux enfants les plus sévèrement petits (taille < -3 DS). Le groupe de travail s'est interrogé sur les critères, sans pouvoir les identifier, permettant de définir un seuil de remboursement. Il a cependant reconnu que ce seuil avait pour intérêt de limiter le mauvais usage.

### Syndrome de Turner

#### Synthèse de la littérature et des données disponibles

Le syndrome de Turner est lié à une anomalie chromosomique caractérisée par la présence d'un seul chromosome sexuel X fonctionnel, qui conduit à un phénotype féminin. La petite taille s'explique en partie par la perte d'une copie du gène SHOX. Elle s'accompagne le plus fréquemment d'une petite taille et d'une insuffisance ovarienne avec infertilité. Une surdité, un lymphœdème congénital régressif avant l'âge de 2 ans, des anomalies cardiovasculaires, osseuses, thyroïdiennes et digestives ainsi que des difficultés cognitives peuvent être observés. A l'âge adulte, la taille est inférieure d'environ 20 cm à celle des femmes au caryotype normal. Sa prévalence est estimée à 1/2 000 à 1/3 000 filles nées vivantes. La population cible serait d'environ 1 300 patientes.

Malgré un nombre de patientes traitées relativement important et surtout un recul supérieur à 15 ans depuis la première obtention de l'AMM, le niveau de preuve des études est faible. Dans une seule étude, un gain de taille à l'âge

adulte lié à l'administration de l'hormone de croissance de +1,15 DS [0,73 ; 1,57] par rapport à une population Turner de référence (non traitée) a été constaté, soit un gain de taille de +6,5 cm [4,28 ; 8,72]. La méta-analyse suggère également un effet bénéfique sur la taille (en fin d'essai) de +1,82 DS [+1,30 ; +2,34]. La méta-analyse suggère également une relation dose-effet (un traitement plus intense entraîne un effet plus important). Ceci est conforme à ce qui est relevé dans les études observationnelles.

Aucune étude évaluant l'effet propre des traitements en termes de qualité de vie n'a été identifiée mais l'absence d'association entre la taille (effectivement mesurée) et la qualité de vie chez des patientes ayant été traitées par hormone de croissance durant l'enfance a été établie.

En termes de tolérance, une augmentation de fréquence des otites sous traitement par GH a été relevée dans deux essais cliniques sur trois. Les autres événements observés (scoliose, dysthyroïdie, intolérance au glucose, dissection aortique, péricardite, insuffisance cardiaque, HTA, lymphoedème, anomalie thyroïdienne,...) sont ceux de l'évolution naturelle de la maladie sans que l'impact de l'effet de la GH ait été spécifiquement analysé. Cependant une majoration de ces événements par la GH ne peut être exclue. L'acceptabilité des traitements varie en fonction de l'âge des patientes et la perspective d'injections quotidiennes est perçue par les enfants avec une appréhension très importante quel que soit leur âge.

Au plan économique, le ratio coût/efficacité s'établit à 7 900 €/cm gagné sur la taille adulte, variant de 5 500 € à 25 700 € dans les analyses de sensibilité. L'analyse budgétaire estime la population traitée entre 426 et 995 jeunes filles pour un impact budgétaire pour l'Assurance Maladie compris entre 4,4 et 13 millions d'euros en 2008.

### Avis du groupe de travail

Rappel : L'avis du groupe de travail se rapporte à un moment où les données de mortalité relatives à l'étude SAGHE n'étaient pas connues.

L'effet des traitements montré dans la littérature est conforme aux effets constatés par les experts dans la pratique. Les experts ont précisé que les femmes ayant un syndrome de Turner se comparaient aux femmes de la population générale et non aux seules femmes ayant un syndrome de Turner, ce qui minore l'importance du bénéfice des traitements évalué exclusivement dans des populations ayant un syndrome de Turner. Le groupe de travail a souligné que, bien que la prise en charge de la petite taille dans le syndrome de Turner occupe une place centrale, l'importance d'une prise en charge globale et coordonnée de ces patientes intégrant les problèmes ORL, psychomotricité, vision dans l'espace, malformations

cardiaques, induction de la puberté, doit être considérée. Cette prise en charge globale intervenant souvent tardivement.

## **Syndrome de Prader-Willi**

### **Synthèse de la littérature et des données disponibles**

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique liée à une anomalie chromosomique entraînant un défaut de fonctionnement des gènes de la région 5q11-13. Ce syndrome associe retard de croissance statural (avec une taille adulte estimée à -2,8 DS pour les filles et -3,2 DS pour les garçons) et pubertaire, difficultés d'apprentissage et troubles du comportement, en particulier, alimentaire avec une obésité qui peut devenir morbide. Le poids et les caractéristiques morphologiques des individus affectent le plus la qualité de vie des personnes ayant un SPW. Une proportion de patients estimée à 80 % ayant un SPW est déficitaire en GH.

La population cible est faible, en raison de la rareté de ce syndrome (prévalence à la naissance comprise entre 1/10 000 et 29 000).

L'effet du traitement par hormone de croissance sur la taille finale n'a pas été objectivé. La méta-analyse réalisée suggère, malgré la faible qualité méthodologique des essais inclus, un effet bénéfique sur la taille à 1 an de +1 DS [+0,33 ; + 1,57] à une dose de 1 mg/m<sup>2</sup>/j (dose supérieure à la dose recommandée). Les études observationnelles ont permis un plus long suivi et confirment cette efficacité. Aucune donnée de relation dose-effet n'est disponible. Dans cette indication, l'hormone de croissance est également indiquée pour son effet sur la composition corporelle. L'effet bénéfique sur la proportion de masse grasse et maigre est mal démontré, de niveau variable selon les études. Au plan psychologique et cognitif, avant l'âge de 3 ans, il n'est pas possible de conclure quant à l'effet propre des traitements compte tenu des progrès spontanés constatés au plan physique et mental et de la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire spécifique à ces âges. Chez l'enfant de plus de 4 ans, une étude ne met pas en évidence d'amélioration. L'impact des traitements sur la qualité de vie des patients n'a pas été mesuré et il a été établi que le poids et les caractéristiques faciales affectaient le plus la qualité de vie des personnes ayant un syndrome de Prader-Willi. Enfin, la possibilité de proposer un traitement aurait un impact au plan de la structuration de la prise en charge. Les traitements pourraient également favoriser la scolarisation des enfants.

Le profil des effets indésirables de l'hormone de croissance, résistance à l'insuline, diabète, mort subite, etc, semble essentiellement lié à la prise de poids. Ces effets existent dans l'histoire naturelle de la maladie, et peuvent être dans certains cas particulièrement en début de traitement, aggravés par

l'hormone de croissance. Il est précisé dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) que des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou d'infection respiratoire non spécifiée et que les patients présentant un syndrome de Prader-Willi ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru

Au plan économique, les estimations reposent sur l'hypothèse d'un maintien des effets constatés à 1 an sur la taille finale (hypothèse pouvant ne pas être vérifiée). Elles conduisent à une estimation très incertaine des ratios coût-efficacité (16 650-22 455 €/cm gagné sur la taille adulte) qui varient dans des proportions importantes (de 9 970 à 68 000 €/cm). Ces variations sont également liées aux incertitudes importantes concernant les modalités de traitement des patients, en particulier âge d'initiation et durée de traitement.

Compte tenu de la taille de la population cible (moins de 600 patients et environ 260 à 440 patients traités par an), l'impact budgétaire de la prise en charge par l'Assurance Maladie est limité, de l'ordre de 4 millions d'euros.

### Avis du groupe de travail

Rappel : L'avis du groupe de travail se rapporte à un moment où les données de mortalité relatives à l'étude SAGHE n'étaient pas connues.

L'effet des traitements (sur la taille et sur la composition corporelle) montré dans la littérature est conforme aux effets constatés par les experts dans la pratique. Dans leur pratique, les experts notent un effet positif des traitements sur le développement cognitif, la motricité, la tonicité ainsi qu'en termes de disponibilité des enfants pour diverses activités, en particulier d'apprentissage. Le groupe de travail a souligné toute l'importance d'une prise en charge globale et coordonnée de ces patients comprenant les aspects de taille mais aussi endocriniens, ORL, psychologiques, psychomoteur et alimentaire.

### Insuffisance rénale chronique

#### Synthèse de la littérature et des données disponibles

Chez l'enfant en insuffisance rénale chronique, il existe un retard de croissance statural qui toucherait plus d'1/3 des 1 000 enfants en insuffisance rénale chronique et estimé à -2 DS. Dans l'IRC, l'objectif thérapeutique est quelque peu différent des autres indications, dans la mesure où le traitement vise à limiter le ralentissement de la croissance ou à



obtenir un gain de taille maximal avant la greffe. En France l'hormone de croissance chez l'enfant insuffisant rénal n'a pas d'AMM après la transplantation rénale.

L'effet du traitement par hormone de croissance sur la taille finale n'a pas été objectivé. La méta-analyse réalisée suggère, malgré la faible qualité méthodologique des essais inclus, un effet bénéfique sur la taille en fin d'essai de +1,36 DS [+0,86 ; +1,86] à la dose de 0,05 mg/kg/j, soit la borne supérieure de la dose recommandée en France ainsi qu'une relation dose-effet (un traitement plus intense entraîne un effet plus important). Ceci est conforme à ce qui est relevé dans les études d'observationnelles. La qualité de vie est diminuée chez les enfants insuffisants rénaux et il existe une association entre gain de taille et amélioration de la qualité de vie mais aucune étude n'a évalué l'effet propre des traitements sur la qualité de vie dans cette indication.

Il semble que l'hormone de croissance ait un effet sur la masse musculaire et puisse présenter un intérêt en termes de préparation de l'enfant à la greffe, en accélérant la prise de poids.

Il est difficile de conclure, dans cette indication au rôle spécifique de la GH sur les événements indésirables observés. Il a été observé un sur-risque de syndromes lympho-prolifératifs et de décès.

Au plan économique, les estimations des rapports coût/efficacité reposent sur l'hypothèse d'un maintien des effets constatés à 1 an jusqu'à l'atteinte de la taille adulte (hypothèse pouvant ne pas être vérifiée). Ils ont été estimés entre 13 100 et 13 800€/cm gagné sur la taille adulte (intervalles de variation compris entre 7 770 et plus de 30 520 €/cm gagné). Ces évaluations sont extrêmement incertaines compte tenu des nombreuses incertitudes sur les paramètres d'évaluation dans cette indication (en particulier modalités de traitement, efficacité, taille en l'absence de traitement, etc.). L'analyse budgétaire a estimé la population traitée à environ 25 enfants pour un impact budgétaire très faible des traitements, pour l'Assurance Maladie en 2008, s'élevant à environ 300 000 euros.

### Avis du groupe de travail

Rappel : L'avis du groupe de travail se rapporte à un moment où les données de mortalité relatives à l'étude SAGHE n'étaient pas connues.

L'effet des traitements montré dans la littérature est conforme aux effets constatés par les experts dans la pratique. Le groupe de travail a estimé que la place de l'hormone de croissance chez des enfants ayant une insuffisance rénale chronique était importante mais s'inscrivait dans une prise en charge qui doit également comprendre les aspects nutritionnels,

psychologiques et de préparation à la greffe. Le groupe de travail a souhaité rappeler que l'utilisation de l'hormone de croissance chez ces enfants avait pour objectif de limiter le ralentissement de la croissance ou d'obtenir un gain de taille maximal avant la greffe. C'est pourquoi il a souligné que la limite de l'indication de la GH (-2,5 DS) pouvait être trop tardive et devrait prendre en compte le ralentissement de la vitesse de croissance. Des études sont en cours concernant la possibilité de poursuivre le traitement après la transplantation rénale et certains experts du groupe de travail ont souligné l'intérêt que pourrait avoir la possibilité de traiter ces enfants après la greffe.

## **Mutation du gène SHOX**

### **Synthèse de la littérature et des données disponibles**

Le déficit en protéine SHOX est uniquement défini par la présence d'une mutation ou délétion du gène SHOX. La caractérisation moléculaire du gène SHOX n'est à ce jour ni remboursée ni encadrée. Toutes les personnes ayant un déficit en gène SHOX ne présentent pas de retard de croissance. Mais cette anomalie génétique peut être associée à une petite taille (de sévérité clinique très variable), des anomalies morphologiques osseuses, des syndromes de Leri-Weill ou de Langer, au syndrome de Turner ou à une petite taille idiopathique. La population cible est en théorie, si l'on s'appuie sur la prévalence des mutations du gène SHOX, la plus large des indications réévaluées : elle pourrait concerner chaque année jusqu'à 6 500 enfants (600 nouveaux cas/an).

L'effet du traitement par hormone de croissance sur la taille finale n'a pas été objectivé. Une étude de faible niveau de preuve (essai en ouvert portant sur 52 patients) suggère un gain de taille à 2 ans de + 0,9 DS [+0,35 ; +1,45] pour une dose de 0,050 mg/kg/j. Aucune donnée de relation dose-effet n'est disponible.

Les autres bénéfices du traitement (impact psychologique ou social, qualité de vie, etc.) n'ont pas été étudiés dans la littérature.

Aucune donnée spécifique de tolérance n'a été retrouvée dans cette indication.

Les modalités d'instauration, de suivi et d'arrêt du traitement ne sont pas définies dans cette indication. Il n'a donc pas été conduit d'évaluation de l'efficacité des traitements.

Compte tenu de la taille de la population cible, l'impact budgétaire de la prise en charge par l'Assurance Maladie de l'hormone de croissance pourrait être important : en routine entre 2 760 et 3 400 enfants susceptibles d'être

traités, soit un impact budgétaire potentiel compris entre 33,6 et 44,3 millions d'euros. Il pourrait de plus être augmenté par le coût des tests génétiques préalables à la mise sous traitement qui concernent théoriquement potentiellement 15 000 patients par an.

#### Avis du groupe de travail

Le groupe de travail a estimé que la population des patients susceptibles de recevoir et de bénéficier de la GH devait être identifiée par une petite taille associée à des anomalies morphologiques et une mutation du gène SHOX. La mutation de ce gène ne doit être recherchée que devant ces anomalies cliniques évocatrices et cette recherche devrait être encadrée. En conséquence la population bénéficiaire de ce traitement devrait être mieux définie, d'une part, et très inférieure à la population cible théorique, d'autre part. Enfin, le groupe de travail a souligné le peu de preuves apportées dans la démonstration de l'efficacité de la GH dans cette population.

# Participants

## L'équipe

### Rédacteurs

Dr Anne d'Andon, Chef du Service évaluation des médicaments HAS, Saint-Denis

Stéphanie Barré, Chef de projet SEESP HAS, Saint-Denis

Dr Françoise F. Hamers, Chef de projet SEESP HAS, Saint-Denis

Dr Marie Pénicaud, Chef de projet SEM HAS, Saint-Denis

David Smadja, Chargé de projet aspects éthiques – Marne La Vallée

La méta-analyse a été réalisée par le Dr Michel Cucherat, Lyon

Nous remercions Hakim Bendjenana (HAS), Caroline Laborde, (HAS), Sophie Stamenkovic (HAS), et Clémence Thébaut (HAS) pour leur contribution à ce travail.

### Documentation

Mme Mireille Cecchin, Documentaliste HAS, Saint-Denis

Mme Sylvie Lascols, Assistante documentaliste HAS, Saint-Denis

### Secrétariat

Mme Martine Caron, assistante du Service évaluation des médicaments HAS, Saint-Denis

## Collèges, sociétés, associations et institutions sollicitées

Association des Personnes de Petite Taille

Association Prader-Willi France

Collège des économistes de la santé

Collège national des gynécologues et des obstétriciens français

Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance

Centre de référence du syndrome de Prader-Willi

Comité consultatif national d'éthique  
Espace éthique de l'AP-HP  
Espace éthique méditerranéen  
Fédération française des psychologues et de psychologie  
Fédération Nationale des collèges de gynécologie médical  
Groupe français d'Auxologie  
Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale  
Société française d'économie de la santé  
Société française d'endocrinologie  
Société française d'endocrinologie et de diabétologie pédiatrique  
Société française d'orthopédie pédiatrique  
Société française de pédiatrie  
Société française de psychologie  
Société française de santé publique  
Société de néphrologie  
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)  
Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)  
Direction générale de la santé (DGS)  
Direction de la sécurité sociale (DSS)  
Mutualité Sociale agricole (MSA)  
Régime Social des Indépendants (RSI)

## Groupe de travail

Dr Anne d'Andon, Chef du Service  
évaluation des médicaments -HAS

Stéphanie Barré, chef de Projet  
SEESP – HAS

Mr Luc Baumstark, économiste –  
Lyon, membre de la Commission  
évaluation économique et santé  
publique de la HAS

Daniel Benamouzig, sociologue –  
Paris, membre de la Commission  
évaluation économique et santé  
publique de la HAS

Pr Jean-Claude Carel, endocrino-  
pédiatre - Paris

Dr Liliane Cret, pédiatre - Bagnols sur  
Cèze

Dr Michel Cucherat, méthodologiste -  
Lyon

Dr Béatrice Demaret, vice-présidente  
association GRANDIR – Troyes

Dr Lise Duranteau, endocrinologue -  
Paris, membre de la Commission de  
la transparence

Dr Marie-France Le Heuzey,  
psychiatre – Paris

Dr Françoise F. Hamers – chef de  
projet SEESP - HAS

Dr Grégoire Moutel, endocrinologue /  
éthique médicale - Paris

Dr Patrick Niaudet, néphrologue  
pédiatre – Paris

Dr Marie Pénicaud, chef de Projet  
SEM – HAS

Mr Alain Perraudin, Association  
GRANDIR – Troyes

Dr Catherine Rey-Quinio,  
responsable d'unité – Afssaps

Catherine Rumeau Pichon, adjointe  
du directeur de la DEMESP - HAS

Pr Daniel Sibertin-Blanc, psychiatre –  
Nancy

Pr Gilbert Simonin, endocrino-  
pédiatre - Marseille

Dr Marie Claude Simeoni, médecin de  
santé publique – Marseille

David Smadja, chargé de projet  
aspects éthiques – Marne La Vallée

Pr Maïthé Tauber, endocrinologue-  
pédiatre - Toulouse

Marguerite de Warren – Association  
des groupes amitiés Turner - Paris

Dr Olivier Wong, médecin généraliste  
– Paris, membre de la Commission  
de la Transparence

## Groupe de lecture

Pr Jean-Marie Antoine, gynécologue-obstétricien et médecine de la reproduction - Paris

Mr François Besnier, Association Prader-Willi - Nantes

Dr Olivier Bonnot, pédo-psychiatre - Paris

Dr Maryvonne Bouchard, groupe français d'auxologie - Ecully

Pr Bertrand Chevallier, endocrino-pédiatre – Paris

Pr Régis Coutant, pédiatre - Angers

Dr Franck Launay, chirurgien orthopédique - Marseille

Pr Juliane Leger, endocrino-pédiatre – Paris

Dr Dominique Leroyer, gynécologue - Paris

Pr Anne Lienhardt-Roussie, endocrino-pédiatre - Limoges

Dr Agnès Linglart, endocrino-pédiatre – Paris

Dr Arlette Meyer, Direction de la sécurité sociale – Paris

Dr Mira Pavlovic, adjoint au directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique - HAS

Dr Anne Périllat, Direction générale de la santé- Paris

Mr Jean-Pierre Salles, endocrino-pédiatre – Toulouse

Dr Franck Stora, chef de projet, direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique – HAS

Mme Sandy Tubeuf, économiste – Leeds (Royaume Uni)

Dr Jacques Weill, endocrino-pédiatre – Lille

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes ayant participé aux groupes de travail et de lecture ainsi que Mr Jean-Claude K Dupont, Mr Gilles Gaebel, Mme le Dr Nicole Garret-Gloanec et Mme Catherine Le Galès, membres de la Commission évaluation économique et santé publique de la HAS, Claire Le Jeune et Elisabeth Autret Leca, membres de la Commission de la transparence pour leur relecture attentive du rapport long d'évaluation et du présent document court.

## Fiche descriptive

<b>TITRE</b>	<b>L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire : évaluation du service rendu à la collectivité</b>
<b>Méthode de travail</b>	Evaluation des technologies de santé
<b>Date de mise en ligne</b>	Décembre 2011
<b>Date d'édition</b>	Uniquement disponible sous format électronique
<b>Objectif(s)</b>	<p>L'évaluation a pour objectif de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>répondre aux interrogations de la Commission de la transparence portant sur l'amélioration de la taille adulte, la tolérance à long terme et sur le caractère pathologique de la petite taille et, ainsi de l'éclairer sur les avis qu'elle pourra émettre ;</li> <li>de documenter les dimensions du SeRC afin d'éclairer le Collège de la HAS sur l'avis qu'il pourra émettre.</li> </ul>
<b>Professionnel(s) concerné(s)</b>	Endocrinologues, pédiatres, médecins généralistes
<b>Demandeur</b>	Commission de la Transparence
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Pilotage du projet</b>	<p>Coordination : Catherine Rumeau-Pichon, Dr Anne d'Andon, Stéphanie Barré, Dr Françoise F. Hamers, Dr Marie Pénicaud</p> <p>Secrétariat : Martine Caron</p> <p>Recherche documentaire : Mireille Cecchin, avec l'aide de Sylvie Lascols (chef de service : Frédérique Pagès)</p>
<b>Participants</b>	Collèges, sociétés, associations, institutions, groupe de travail, groupe de lecture, cf. liste de participants. Les participants au groupe de travail ont communiqué leur déclaration d'intérêts à la HAS.
<b>Recherche documentaire</b>	<p>Janv. 2002 à juil. 2009 (initiale) ; juin 2011 (veille)</p> <p>4 791 articles identifiés, 1 485 articles retenus dont 482 cités</p>



<b>Auteurs</b>	Stéphanie Barré, Dr Françoise F. Hamers, Dr Marie Pénicaud
<b>Validation</b>	Avis de la Commission évaluation économique et santé publique du 1 <sup>er</sup> Février 2011. Validation par le Collège de la HAS le 6 juillet 2011.
<b>Autres formats</b>	Rapport d'évaluation des technologies de santé « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire : évaluation du service rendu à la collectivité » Téléchargeables gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
<b>Documents d'accompagnement</b>	Avis de la Commission de la Transparence relatifs aux spécialités Génotonorm, Maxomat, Norditropine, Nutropinaq, Saizen, Umatrope, Zomacton et Omnitrope Téléchargeables gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>



HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

N° ISBN 978-2 -11 -128546-0