

**EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

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

Evaluation du Service Rendu à la Collectivité

**DOCUMENT LONG**

**décembre 2011**

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

Le rapport d'évaluation ainsi que le texte court sont téléchargeables 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

Tableaux .....	9
Figures .....	10
L'équipe .....	12
Collèges, sociétés, associations et institutions sollicitées .....	12
Comité d'organisation .....	13
Groupe de travail .....	14
Groupe de lecture .....	14
Remerciements .....	15
<b>1. Méthode de travail .....</b>	<b>16</b>
1.1. Méthode d'évaluation .....	16
1.1.1. Choix du thème de travail .....	16
1.1.2. Cadrage du sujet .....	16
1.1.3. Comité d'organisation .....	17
1.1.4. Travail interne à la HAS .....	17
1.1.5. Groupe de travail .....	18
1.1.6. Groupe de lecture .....	18
1.1.7. Version finale du rapport d'évaluation .....	18
1.1.8. Validation par le Collège de la HAS .....	18
1.1.9. Diffusion .....	18
1.2. Déroulement des travaux .....	19
1.3. Gestion des conflits d'intérêt .....	20
1.4. Recherche documentaire .....	24
1.4.1. Source d'informations .....	24
1.4.2. Stratégie de recherche .....	24
<b>2. Argumentaire .....</b>	<b>25</b>
2.1. Introduction .....	25
2.2. Eléments de contexte .....	27
2.2.1. Description de la problématique sous jacente .....	27
2.2.1.1. Définition du retard de croissance statural .....	27
2.2.1.2. Principales causes du retard de croissance .....	29
2.2.1.3. Taille adulte en l'absence de prise en charge .....	30
2.2.1.4. Prise en charge médicale du retard de croissance .....	30
2.2.2. Traitement par hormone de croissance biosynthétique .....	30
2.2.2.1. Rôle de l'hormone de croissance humaine .....	30
2.2.2.2. Historique des traitements par hormone de croissance .....	31
2.2.2.3. Spécialités commercialisées, indications, modalités de prescription et de suivi en France .....	32
2.2.2.4. Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie .....	37
2.3. Champ et méthodologie de l'évaluation .....	41
2.3.1. Demande initiale .....	41
2.3.2. Comité d'organisation et questions retenues .....	42
2.3.3. Service rendu à la collectivité (SeRC) .....	43
2.3.4. Elargissement du champ de l'évaluation .....	44
2.3.5. Méta-analyse .....	44
2.3.6. Méthodologie d'évaluation économique .....	48
2.4. Evaluation, cadre commun .....	54
2.4.1. Introduction .....	54
2.4.2. La petite taille : une pathologie ? .....	54
2.4.3. Petite taille et affections médicales .....	61
2.4.4. La petite taille, quelle place de la prise en charge médicale ? .....	62
2.4.5. L'éclairage des éthiciens .....	69

2.4.6.	Une évaluation rendue complexe .....	78
2.4.7.	Tolérance et impacts des traitements.....	87
2.4.8.	Aspects économiques et équité.....	98
2.4.9.	Conclusion .....	103
2.5.	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel .....	106
2.5.1.	Histoire naturelle et données épidémiologiques.....	106
2.5.2.	Aspects psychologiques et qualité de vie.....	108
2.5.3.	Recommandations internationales et conférences de consensus .....	109
2.5.4.	Efficacité des traitements.....	110
2.5.4.1.	Bénéfices sur la croissance et en termes de taille .....	110
2.5.4.2.	Bénéfices au plan psychologique et social et de la qualité de vie.....	122
2.5.4.3.	Autres bénéfices cliniques .....	124
2.5.5.	Tolérance, spécificités dans l'indication .....	124
2.5.6.	Autres impacts des traitements .....	125
2.5.7.	Impact sur l'IGF1 .....	125
2.5.8.	Evaluation économique .....	126
2.5.8.1.	Rapport coût-efficacité.....	126
2.5.8.2.	Analyse budgétaire .....	133
2.5.9.	Données d'utilisation et études post inscription.....	134
2.5.9.1.	Enquête nationale inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance .....	134
2.5.9.2.	Études post inscription disponibles .....	136
2.5.9.3.	Résultats définitifs de l'étude Zomacton .....	141
2.5.9.4.	Résultats définitifs de l'étude Maxomat .....	141
2.5.10.	Conclusion .....	144
2.6.	Syndrome de Turner .....	147
2.6.1.	Histoire naturelle et données épidémiologiques.....	147
2.6.2.	Aspects psychologiques et qualité de vie.....	149
2.6.3.	Recommandations internationales et conférences de consensus .....	153
2.6.4.	Efficacité des traitements.....	155
2.6.4.1.	Bénéfices sur la croissance et en termes de taille .....	155
2.6.4.2.	Bénéfices au plan psychologique et de la qualité de vie.....	170
2.6.4.3.	Autres bénéfices cliniques .....	172
2.6.5.	Tolérance, spécificités dans l'indication .....	172
2.6.6.	Autres impacts des traitements .....	173
2.6.7.	Evaluation économique .....	174
2.6.7.1.	Rapport coût-efficacité.....	174
2.6.7.2.	Analyse budgétaire .....	181
2.6.8.	Données d'utilisation et études post inscription.....	183
2.6.8.1.	Enquête nationale inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance .....	183
2.6.8.2.	Études post inscription en cours.....	183
2.6.9.	Conclusion .....	184
2.7.	Syndrome de Prader-Willi .....	187
2.7.1.	Histoire naturelle et données épidémiologiques.....	187
2.7.2.	Aspects psychologiques et qualité de vie.....	188
2.7.3.	Recommandations internationales et conférences de consensus .....	190
2.7.4.	Efficacité des traitements.....	191
2.7.4.1.	Bénéfices sur la croissance et en termes de taille .....	191
2.7.4.2.	Bénéfices en termes psychologique et sur la qualité de vie.....	197
2.7.4.3.	Autres bénéfices cliniques .....	199
2.7.5.	Tolérance, spécificités dans l'indication .....	201
2.7.6.	Impacts des traitements.....	202
2.7.7.	Evaluation économique .....	203
2.7.7.1.	Rapport coût/efficacité .....	203
2.7.7.2.	Analyse budgétaire .....	211
2.7.8.	Données d'utilisation et études post inscription.....	212
2.7.9.	Conclusion .....	213

2.8.	Insuffisance rénale chronique .....	216
2.8.1.	Histoire naturelle et données épidémiologiques .....	216
2.8.2.	Aspects psychologiques et qualité de vie .....	220
2.8.3.	Recommandations internationales et conférences de consensus .....	222
2.8.4.	Efficacité des traitements .....	223
2.8.4.1.	Bénéfices sur la croissance en termes de taille .....	223
2.8.4.2.	Bénéfices au plan psychologique et de la qualité de vie .....	236
2.8.4.3.	Autres bénéfices cliniques .....	237
2.8.5.	Tolérance, spécificités dans l'indication .....	237
2.8.6.	Autres impacts des traitements .....	238
2.8.7.	Evaluation économique .....	239
2.8.7.1.	Rapport coût/efficacité .....	239
2.8.7.2.	Analyse budgétaire .....	245
2.8.8.	Données d'utilisation et études post inscription .....	246
2.8.8.1.	Enquête nationale inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance .....	246
2.8.8.2.	Etudes post inscription en cours .....	247
2.8.9.	Conclusion .....	248
2.9.	Anomalie du gène SHOX .....	251
2.9.1.	Histoire naturelle et données épidémiologiques .....	251
2.9.2.	Impact psychologique et qualité de vie .....	252
2.9.3.	Recommandations internationales et conférences de consensus .....	252
2.9.4.	Efficacité des traitements .....	253
2.9.4.1.	Bénéfices en termes de croissance et de taille .....	253
2.9.4.2.	Bénéfices en termes psychologique et de qualité de vie .....	256
2.9.4.3.	Autres bénéfices cliniques .....	256
2.9.5.	Tolérance, spécificités dans l'indication .....	256
2.9.6.	Autres impacts des traitements .....	256
2.9.7.	Evaluation économique .....	257
2.9.7.1.	Rapport coût/efficacité .....	257
2.9.7.2.	Analyse/impact budgétaire .....	258
2.9.7.3.	Etudes post inscription en cours .....	259
2.9.8.	Conclusion .....	260
2.10.	Réponses aux questions du comité d'organisation .....	262
<b>3.</b>	<b>Appréciation du Service Rendu à la collectivité par l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire .....</b>	<b>278</b>
	Préambule .....	278
	Préalable : Evaluation de la dimension médicale individuelle (critères efficacité et sécurité) .....	278
	Critères d'évaluation du service rendu à la collectivité .....	280
	Avis de de la commission évaluation économique et santé publique de la HAS .....	286
<b>4.</b>	<b>Avis de synthèse du collège de la HAS sur l'hormone de croissance chez les enfants non déficients .....</b>	<b>288</b>
<b>5.</b>	<b>Perspectives et pistes de recherche .....</b>	<b>289</b>
	<b>Annexe 1. Recherche documentaire .....</b>	<b>290</b>
	<b>Annexe 2. Courbes de croissance de référence en France .....</b>	<b>308</b>
	<b>Annexe 4. Analyse critique de la littérature éthique .....</b>	<b>313</b>
	<b>Annexe 5. Prix des spécialités .....</b>	<b>330</b>
	<b>Annexe 7. Estimation des populations cibles .....</b>	<b>332</b>
	<b>Annexe 6. Analyses budgétaires .....</b>	<b>335</b>
	<b>Annexe 8. Etudes observationnelles .....</b>	<b>343</b>

<b>Annexe 9. Courbe de croissance des enfants ayant un syndrome de Turner .....</b>	<b>353</b>
<b>Annexe 10. Références bibliographiques.....</b>	<b>354</b>

## Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

<b>Mots</b>	<b>Abréviation</b>
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
Déviations 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 médical rendu	SMR
Small for gestational age (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)	SGA

Short Stature HOrmeoboX- Containing gene	SHOX
Syndrome de Prader Willi	SPW
Syndrome de Turner	ST
Taille	T
Tyroid stimulating hormone	TSH



## Tableaux et figures

### Tableaux

Tableau 1. Récapitulatif des indications de l'hormone de croissance dans les retards de croissance chez l'enfant en France.....	33
Tableau 2. SMR des spécialités d'hormone de croissance (retard de croissance chez l'enfant).....	37
Tableau 3. Niveau d'ASMR des spécialités d'hormone de croissance (retard de croissance chez l'enfant).....	38
Tableau 4. Prise en charge et modalités de remboursement en Europe de l'hormone de croissance.....	40
Tableau 5. Synthèse des points de vue éthique en fonction des approches (1/3).....	75
Tableau 6. Principales caractéristiques des études - Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (1/2).....	112
Tableau 7. Principales caractéristiques des patients - enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (1/2).....	115
Tableau 8. Analyse de la qualité méthodologique des essais (enfants nés petits pour l'âge gestationnel).....	117
Tableau 9. Valeurs des paramètres du scénario de référence - SGA.....	130
Tableau 10. Coûts annuels de traitement actualisés selon le sexe, scénario de référence SGA – hors arrêt de traitement.....	131
Tableau 11. Analyse incrémentale (somatotropine <i>versus</i> absence de traitement) – <i>scenario</i> de référence SGA.....	131
Tableau 12. Analyses de sensibilité univariées - SGA.....	132
Tableau 13. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » pour l'Assurance Maladie en 2008.....	134
Tableau 14. Récapitulatif des études post inscription en cours dans les indications enfants nés petits pour l'âge gestationnel et RCIU (1/4).....	137
Tableau 15. Principales caractéristiques des études – Syndrome de Turner (1/3).....	156
Tableau 16. Principales caractéristiques des patients – Syndrome de Turner (1/2).....	159
Tableau 17. Analyse de la qualité méthodologique des essais (Syndrome de Turner).....	161
Tableau 18. Essais non inclus (Syndrome de Turner).....	162
Tableau 19. Valeurs des paramètres du scénario de référence – Syndrome de Turner.....	179
Tableau 20. Coûts annuels de traitement actualisés, scénario de référence Syndrome de Turner – hors arrêt de traitement.....	180
Tableau 21. Analyse incrémentale (somatotropine <i>versus</i> absence de traitement) – <i>scenario</i> de référence Syndrome de Turner.....	180
Tableau 22. Analyses de sensibilité univariées - Syndrome de Turner.....	181
Tableau 23. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « Syndrome de Turner » pour l'Assurance Maladie en 2008.....	182
Tableau 24. Principales caractéristiques des études – Syndrome de Prader-Willi.....	193
Tableau 25. Principales caractéristiques des patients– Syndrome de Prader-Willi.....	194
Tableau 26. Analyse de la qualité méthodologique des essais (Syndrome de Prader-Willi).....	195
Tableau 27. Valeurs des paramètres du scénario de référence.....	206
Tableau 28. Coûts annuels de traitement actualisés selon le sexe, scénario 1, syndrome de Prader-Willi – hors arrêt de traitement.....	207
Tableau 29. Coûts annuels de traitement actualisés selon le sexe, scénario 2, syndrome de Prader-Willi – hors arrêt de traitement.....	208
Tableau 30. Analyse incrémentale (somatotropine <i>versus</i> absence de traitement) – <i>scenario</i> de référence syndrome de Prader-Willi.....	208
Tableau 31. Analyses de sensibilité univariées – syndrome de Prader-Willi – <i>scenario</i> 1.....	209
Tableau 32. Analyses de sensibilité univariées – syndrome de Prader-Willi – <i>scenario</i> 2.....	209
Tableau 33. Analyse de sensibilité, d'après Angulo <i>et al.</i> , 2007 (gain +2,8 SDS).....	210
Tableau 34. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « Syndrome de Prader-Willi » pour l'Assurance Maladie en 2008.....	212
Tableau 35. Principales caractéristiques des études – Insuffisance rénale chronique (1/3).....	225

Tableau 36. Principales caractéristiques des patients– Insuffisance rénale chronique (1/3) .....	228
Tableau 37. Analyse de la qualité méthodologique des essais (Insuffisance rénale chronique).....	231
Tableau 38. Valeurs des paramètres du scénario de référence.....	242
Tableau 39. Coûts annuels de traitement actualisés, Insuffisance rénale chronique – hors arrêt de traitement .....	243
Tableau 40. Analyse incrémentale (somatotropine <i>versus</i> absence de traitement) – <i>scenario</i> de référence Insuffisance rénale chronique .....	243
Tableau 41. Analyses de sensibilité univariées – Insuffisance rénale chronique .....	244
Tableau 42. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « insuffisance rénale chronique » pour l'Assurance Maladie en 2008 .....	246
Tableau 43. Principales caractéristiques de l'étude - retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.....	253
Tableau 44. Principales caractéristiques des patients- retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.....	254
Tableau 45. Analyse de la qualité méthodologique des essais - retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.....	254
Tableau 46. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX » pour l'Assurance Maladie en 2008.....	259
Tableau 47. Population cible : Enfants petits nés petits pour l'âge gestationnel .....	332
Tableau 48. Population cible : Syndrome de Turner .....	332
Tableau 49. Population cible : Syndrome de Prader-Willi .....	333
Tableau 50. Population cible : Insuffisance rénale chronique (IRC).....	333
Tableau 51. : Déficit en gène SHOX.....	334

## Figures

Figure 1. Historique des extensions d'indication de l'hormone de croissance en France depuis 1988 .....	67
Figure 2. Présentation simplifiée de la typologie des positions identifiées au plan éthique .....	73
Figure 3. Relations entre les différentes étiologies de petite taille dans lesquelles un traitement par l'hormone de croissance est indiqué chez l'enfant.....	78
Figure 4. Montants annuels des remboursements d'hormone de croissance par l'Assurance Maladie entre 2006 et 2008 (en millions €), données SNIIR-AM.....	99
Figure 5. Répartition par âge des remboursements d'hormone de croissance par l'Assurance Maladie en 2008 (en %), données SNIIR-AM.....	99
Figure 6. Répartition par âge et par sexe des remboursements d'hormone de croissance par l'Assurance Maladie en 2008 chez les enfants de moins de 20 ans, données SNIIR-AM .....	100
Figure 7. Taille définitive SDS (enfants nés petits pour l'âge gestationnel) .....	119
Figure 8. Taille en fin d'essai (cm) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel).....	119
Figure 9. Taille en fin d'essai (SDS) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel) .....	120
Figure 10. Changement de taille (cm) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel).....	120
Figure 11. vitesse de croissance (1 an) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel).....	121
Figure 12. vitesse de croissance SDS (enfants nés petits pour l'âge gestationnel).....	121
Figure 13 Taille définitive SDS (syndrome de Turner) .....	164
Figure 14 Taille définitive (cm) (syndrome de Turner) .....	164
Figure 15 Taille en fin d'essai (cm) (syndrome de Turner).....	164
Figure 16 Taille en fin d'essai (SDS) (syndrome de Turner) .....	164
Figure 17 Changement de taille (cm) (syndrome de Turner) .....	166
Figure 18 Changement de taille SDS (syndrome de Turner) .....	166
Figure 19 vitesse de croissance (1 an) (syndrome de Turner).....	167
Figure 20 vitesse de croissance SDS (syndrome de Turner).....	167
Figure 21 changement vitesse de croissance (cm/an) (syndrome de Turner) .....	168
Figure 22 changement vitesse de croissance SDS (syndrome de Turner) .....	168
Figure 23 Taille en fin d'essai (SDS) (syndrome de Prader-Willi) .....	196

Figure 24 changement de taille (cm) (syndrome de Prader-Willi) .....	196
Figure 25 vitesse de croissance SDS (syndrome de Prader-Willi).....	196
Figure 26 Taille en fin d'essai (SDS) (Insuffisance rénale chronique).....	233
Figure 27 Changement de taille (cm) (Insuffisance rénale chronique).....	233
Figure 28 Changement de taille SDS(Insuffisance rénale chronique).....	234
Figure 29 vitesse de croissance (1 an) (Insuffisance rénale chronique) .....	234
Figure 30 vitesse de croissance SDS(Insuffisance rénale chronique) .....	235
Figure 31 changement vitesse de croissance SDS (Insuffisance rénale chronique).....	235
Figure 32 changement vitesse de croissance (cm/an) (Insuffisance rénale chronique).....	235
Figure 33 Taille en fin d'essai (SDS) (déficit du gène SHOX) .....	255
Figure 34 Changement de taille (cm) (déficit du gène SHOX) .....	255
Figure 35 vitesse de croissance (SDS) (déficit du gène SHOX) .....	255

## 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 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

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de cette évaluation :

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)

## Comité d'organisation

Elisabeth Autret-Leca, membre de la  
Commission de la Transparence

Stéphanie Barré, chef de Projet SEESP –  
HAS

Cécile Delval, HAS

Isabelle Deloffre, Direction générale de la  
santé

Elisabeth Girardin, Afssaps

Caroline Laborde, chef de Projet SEM –  
HAS

Jacques Massol, membre de la Commission  
de la Transparence

Philippe Maugendre, Adjoint au chef de  
service Appui Scientifique et Rédaction  
Médicale, études post-inscriptions et bases  
de données - HAS

Leïla Nordman, chef de Projet SEM – HAS

Catherine Rey–Quinio, responsable d'unité  
– Afssaps

Arlette Meyer, Direction de la Sécurité  
Sociale

Catherine Rumeau-Pichon, Chef du Service  
évaluation économique et santé publique -  
HAS

Bertrand XERRI, Chef du Service  
évaluation des médicaments -HAS

## Groupe de travail

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

Stéphanie Barré, chef de Projet service évaluation économique et de santé publique – 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 Hamers – chef de projet service évaluation économique et de santé publique - HAS

Dr Grégoire Moutel, endocrinologue / éthique médicale - Paris

Dr Patrick Niaudet, néphrologue pédiatre – Paris

Dr Marie Pénicaud, chef de Projet Service évaluation des médicaments – HAS

Mr Alain Perraudin, Association GRANDIR – Troyes

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

Catherine Rumeau Pichon, adjointe du directeur de la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique - 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 Jeunne et Elisabeth Autret Leca, membres de la Commission de la transparence pour leur relecture attentive du présent rapport d'évaluation et du document court.

# 1. Méthode de travail

## 1.1. Méthode d'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.

Les dimensions du SeRC, de nature collective, sont l'efficacité (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 vise à éclairer en premier lieu la décision publique. Néanmoins, elle contient également des données scientifiques nécessaires à l'élaboration de documents destinés au prescripteur.

Enfin, cette évaluation s'est effectuée selon la méthode d'évaluation des technologies de santé, c'est-à-dire qu'elle 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).

### 1.1.1. Choix du thème de travail

Les thèmes de travail sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Il peut également retenir un thème proposé par une des commissions de la HAS dans le cadre d'une auto saisine. S'agissant de la présente évaluation, elle fait suite à une auto saisine en 2007 de la Commission de la transparence (CT).

Le Collège de la HAS peut enfin retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### 1.1.2. Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet est réalisé par les chefs de projet de la HAS afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.



Selon le thème, une note détaillée est présentée à la/aux commission(s) spécialisée(s) concernée(s) de la HAS pour validation.

La présente évaluation n'a pas fait l'objet d'un cadrage.

### **1.1.3. Comité d'organisation**

Un comité d'organisation peut être réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'utilisateurs. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents existants, notamment les recommandations. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il est amené à participer au groupe de lecture.

S'agissant de la présente évaluation, un Comité d'organisation a été réuni par la HAS en février 2008. Il était composé de représentants des sociétés savantes, de l'administration (Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale et Afssaps) ainsi que de membres de la Commission de la transparence. Il a rappelé le contexte de la demande et précisé le champ et les questions de l'évaluation. Il a, en outre, précisé qu'au-delà de l'efficacité et de la tolérance des traitements, une démarche globale d'évaluation du service rendu à la collectivité était nécessaire.

### **1.1.4. Travail interne à la HAS**

Les chefs de projet de la HAS assurent la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire le rapport long d'évaluation. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

S'agissant de la présente évaluation, trois chefs de projet ont sélectionné, analysé et synthétisé la littérature médicale, économique et scientifique pertinente et coordonné le travail du groupe. Ils ont ensuite rédigé le présent rapport d'évaluation (texte long) ainsi qu'une synthèse de ce rapport. Enfin, ils ont rédigé un texte court comprenant les réponses aux questions d'évaluation définies par le comité d'organisation, l'évaluation des dimensions

du SeRC ainsi que les perspectives et pistes de recherche et la synthèse du rapport d'évaluation.

### **1.1.5. Groupe de travail**

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Les experts de ce groupe complètent une déclaration d'intérêt. Le groupe de travail est le garant scientifique de l'évaluation et de sa cohérence avec la pratique. Il s'est réuni à quatre reprises entre septembre 2008 et juillet 2010.

### **1.1.6. Groupe de lecture**

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Les experts de ce groupe ne complètent pas de déclaration d'intérêt.

Le groupe de lecture est complété par des relecteurs de la/des commission(s) spécialisée(s) de la HAS ainsi que, le cas échéant, par les membres du comité d'organisation.

Le rôle du groupe de lecture 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. Les remarques du groupe de lecture sont analysées par la HAS et discutées avec le groupe de travail à l'occasion de la dernière réunion de ce groupe qui a eu lieu en juillet 2010.

Le groupe de lecture externe s'est prononcé sur la qualité du rapport long d'évaluation sur le fond et dans la forme (du 27 mai 2010 au 1<sup>er</sup> juillet 2010).

### **1.1.7. Version finale du rapport d'évaluation**

La version finale des documents d'évaluation (rapport long et texte court) et le processus de réalisation sont discutés par la/les commission(s) spécialisée(s) de la HAS. À leurs demandes, les rapport d'évaluation et document court peuvent être revus par le groupe de travail. La/les commission(s) rend(ent) son/leur avis au Collège de la HAS.

### **1.1.8. Validation par le Collège de la HAS**

Sur proposition de la/les commission(s) spécialisée(s), le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

### **1.1.9. Diffusion**

La HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) l'intégralité du rapport long d'évaluation ainsi que le texte court. Ces documents peuvent être édités par la HAS.

## 1.2. Déroulement des travaux

L'analyse et la synthèse critiques de la littérature ont été effectuées par la HAS qui a rédigé un rapport d'évaluation scientifique (document long) ainsi qu'une synthèse (annexe 2 du document court).

Le groupe de travail a été consulté tout au long du processus de rédaction du présent rapport d'évaluation dans le cadre de réunions de travail au cours desquelles 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.). La synthèse des données disponibles ainsi que la synthèse des avis du groupe de travail 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 au groupe de lecture.

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>1</sup>. L'Agence européenne du médicament (EMA - European Medicines Agency) a été saisie par l'Afssaps pour une réévaluation de la balance bénéfice risque.

En mai 2011, l'EMA a conclu à l'absence d'inquiétude immédiate tout en recommandant aux prescripteurs de respecter strictement les indications et les doses de l'AMM. La dose de 50µg/kg/jour ne devant pas être dépassée. Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a rendu public son analyse du rapport bénéfice risque en avril 2011.

Ces éléments nouveaux relatifs à la tolérance ont été intégrés au rapport d'évaluation (documents 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 les commissions spécialisées de la HAS qui ont rendu leur avis au Collège de la HAS.

Ainsi, les documents ont été examinés à la HAS les 5 janvier 2011, 2 février 2011 et 27 avril 2011 par la Commission de la transparence (CT) et les 18 janvier 2011 et 1<sup>er</sup> février 2011 par la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). L'avis de la CEESP a été transmis au Collège de la HAS le 16 février 2011.

Les documents d'évaluation (rapport long et texte court) ont fait l'objet d'un 1<sup>er</sup> examen par le Collège de la HAS au cours de sa séance du 6 juillet 2011. 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.

Le Collège de la HAS a validé les documents finaux d'évaluation au cours de sa séance du 21 décembre 2011 et a autorisé leur diffusion.

---

<sup>1</sup> Premiers résultats de l'étude SAGHE « Santé Adulte GH Enfant », étude épidémiologique sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance.

### 1.3. Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte ; elles sont consultables en ligne sur le site Internet de la HAS.

Les déclarations d'intérêts de l'ensemble des membres 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. Elles sont consultables sur le site Internet de la HAS.

Parmi les membres du groupe de travail, des experts avaient des conflits majeurs au moment de l'évaluation.

Il a toutefois été décidé, à titre exceptionnel, d'avoir recours à leur expertise 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

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.

Un résumé des liens de ces membres est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau des liens déclarés par les membres du groupe de travail

	Liens déclarés	Date de la DPI	Type d'intérêts
BAUMSTARK Luc	ID : - Centre Léon Bérard, département cancer et environnement – contrat en cours	5 mai 2009, actualisée le 15 juin 2010	Autre intérêt
BENAMOUZIG Daniel	Déclaration d'absence de lien	2 sept 2008, actualisée le 15 sept 2010	Sans objet
CAREL Jean-Claude	ID : (sans rémunération personnelle) - Pfizer (Génotonorm, 2005 – en cours) - Lilly (Umatrope, 1999- 2006)  IP : investigateur principal - Lilly coordonateur pour Umatrope et Enantone (étude Phoenix), en cours  IP : essais co-investigateur - Lilly étude Génesis en cours - Umatrope étude post inscription SHOX en cours - Pfizer : étude post inscription KIGS - en cours  IP : intervenant	15 sept 2008, actualisée 1er juil 2010	Majeur

L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire :  
évaluation du Service Rendu à la Collectivité

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pfizer : modérateur journée KIGS</li> <li>- Ferring : puberté précoce</li> </ul> <p>IP : congrès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lilly (congrès Orlando, <i>American Diabetes Association</i>)</li> <li>- Pfizer (congrès New York et Istanbul, <i>European Society for Pediatric Endocrinology</i>)</li> </ul>		
CRET Liliane	<p>IP: essais co-investigateur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nestlé : lait infantile 2008</li> <li>- Association ACTIV : observatoire du portage des streptocoques</li> <li>- Observatoire de la coqueluche</li> </ul> <p>IP : participation à congrès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wyeth à Paris 2009, vaccination</li> <li>- MSD à Paris, 2010, atelier de l'asthme</li> </ul>	28 mai 2008, actualisée le 1 <sup>er</sup> juin 2010	Autre intérêt
DEMARET Béatrice	<p>VI : association GRANDIR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lilly 2% du budget de l'association</li> <li>- Merck Serono 4% du budget de l'association</li> <li>- Sandoz : 7% du budget de l'association</li> <li>- Pfizer 4% du budget de l'association</li> </ul>	10 octobre 2010	Majeur
DE WARREN Marguerite	<p>VI : Association Groupes Amitiés Turner (AGAT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sandoz, Lilly, Novodordisk, Ipsen, Pfizer (pourcentage du budget de l'association non précisé)</li> </ul>	9 juil 2007 et 2 sep 2009, actualisée le 11 juin 2010	Majeur
DURANTEAU Lise	<p>LD :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HRA pharma : CDI – jusqu'à 2006</li> <li>- Celogos : membre du directoire jusqu'à 2007</li> </ul> <p>IP : co-investigateur (non rémunéré)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipsen (Décapeptyl)</li> </ul> <p>IP : conseil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipsen 2007-2009</li> <li>- Chemo&amp;Effik 2008-2009</li> </ul> <p>IP : intervention lors d'un congrès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Novodordisk, 2008, réunion européenne d'endocrinologie pédiatrique</li> </ul> <p>IP : participation à un congrès en tant qu'auditeur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipsen, Washington, 2009, Endocrine Society</li> <li>- Novo Nordisk, Nice, 2009, réunion européenne d'endocrinologie pédiatrique)</li> </ul> <p>Autre : proche parent consultant pour l'industrie pharmaceutique</p>	12 décembre 2007, actualisée le 15 janv 2009 et le 15 janv 2010	Autre intérêt
LEHEUZEY Marie-France	<p>IP : essais cliniques investigateur principal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lilly (2 essais : 2008 Strattera et en cours Duloxétine)</li> <li>- Uργο (Oméga 3, en cours)</li> </ul> <p>IP : co-investigateur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Boiron – en cours</li> </ul> <p>IP : intervenant congrès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Shire, Bordeaux, 2010, sujet non précisé</li> </ul>	18 juin 2008, actualisée le 3 juin 2010	Autre intérêt
MOUTEL Grégoire	<p>LD : responsable du groupe de réflexion de l'INCA sur l'éthique du dépistage des cancers en France.</p>	15 sep 2008, actualisée le 13 mars 2010	Autre intérêt

L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire :  
évaluation du Service Rendu à la Collectivité

NIAUDET Patrick	LD: conseil - Novartis (en cours) - Servier (en cours)  IP: investigateur principal - Novartis/Tareg (2006-2009) - Servier/Coversyl (2001-2009) - Orphan/Cystadrops (en cours depuis 2006)  IP : intervenant congrès - Orphan, Birmingham, 2009, <i>European Society of Pediatric Nephrology</i>	27 oct 2009	Autre intérêt
PERRAUDIN Alain	VI : association GRANDIR (en pourcentage du budget de l'association en 2007) - Merck Serono (4 %), - Sandoz (7 %), - Lilly (2 %), - Pfizer (4 %),	3 juillet 2008	Majeur
REY-QUINIO Catherine	Déclaration d'absence de lien	1er juin 2010 Actualisant le DPI de :	Sans objet
SIBERTIN- BLANC Daniel	Déclaration d'absence de lien	16 sept 2008, Actualisée le 6 juin 2010	Sans objet
SIMEONI Marie-Claude	IP : conseil - Novartis Pharma : étude post AMM ESCAPADE / Exjade - GSK : validation d'une échelle dans la BPCO - Merck Serono : échelle de qualité de vie dans la SEP  VI : OREP (Observatoire régional d'épidémiologie PACA, en % du budget de l'institution) - Novartis 1 % en 2010 (conseil scientifique) et 7 % en 2007 (subvention formation recherche) - Serono : 10 % en 2010 (conseil scientifique) - Roche : 1 % en 2007 - L'Oréal : 1 % en 2007 - Ethicon Endo-surgery : 3 % en 2007 -2008	21 sept 2008, Actualisée le 21 juin 2010	Autre intérêt
SIMONIN Gilbert	IP: co-investigateur - Pfizer : étude KIGS post inscription - en cours - Lilly : étude Génésis post inscription (en cours), étude Phoenix (Umatrope/agoniste LH-RH) - en cours - Pfizer : Genotonorm et affections chroniques - en cours  IP : congrès /participant - Lilly, New York, 2010, <i>European Society for Pediatric Endocrinology</i> - Pfizer, Gordes, 2010, Club croissance – endocrinologie pédiatrique - Sandoz, Nice, 2010, Société française d'endocrinologie - Ipsen, Montpellier, 2010, <i>World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology</i> - Sandoz, Lisbonne, 2010, GPCR et protéines G - Roche, Lille, 2010, Société française du diabète	5 juin 2008, actualisée les 5 mai 2009 et 3 juin 2010	Majeur
TAUBER Maïthé	IP : investigateur principal : - PHRC 2008, sensibilité à la GH des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi  IP : Co-investigateur : - Lilly, étude SHOX et GHRh/étude Phoenix, Umatrope	14 avril 2009, actualisée le 30 juillet 2010	Majeur

L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire :  
évaluation du Service Rendu à la Collectivité

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Novodordisk, 2009-2011, hormone de croissance d'action prolongée</li> <li>- Pfizer, étude post inscription KIGS et essais cliniques, Génotonorm</li> <li>- Merck Serono, Saizen</li> <li>- Sandoz, étude post inscription, Omnitrope</li> <li>- Sanofi, Maxomat</li> </ul> <p>IP : intervenant congrès :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipsen, 2009, Nutropin, Paris/Barcelone</li> <li>- Lilly, 2009, Umatrope, étude SHOX</li> <li>- Pfizer, 2010, Paris, atelier sur l'hormone de croissance</li> </ul> <p>VI : Association pour le Développement en Médecine de la Recherche sur la Croissance et les Facteurs de Croissance (ADRC), % du budget non précisé, le financement est majoritairement universitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pfizer : contrat de recherche</li> <li>- NOVO : contrat de recherche</li> <li>- Financement direct de Pfizer, Ipsen et Serono</li> </ul>		
WONG Olivier	<p>ID :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- responsable de la gouvernance scientifique du collège parisien des médecins de famille, membre coordinateur de réseau jusqu'à 2006, formation grippe aviaire</li> <li>- revue du praticien MG groupe Huveaux : membre de la gouvernance scientifique pour l'EPP</li> <li>- Afssaps : membre du comité de validation des recommandations (jusqu'à 2009)</li> </ul> <p>IP : investigateur principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pfizer et Aventis : comité scientifique / Exubera (changement de propriétaire des droits)</li> </ul> <p>IP : expertise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GIP – DMP audit sur les fonctionnalités</li> <li>- Filieris sécurité sociale dans les mines : besoin en « conseil santé »</li> </ul> <p>IP : conseil :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 consultations ponctuelles en 2009 et 2010 pour 10 sociétés différentes.</li> </ul> <p>IP formation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- WONCA entre 2001 et 2006</li> </ul>	6 févr 2008, actualisée les 3 mars 2009 et 8 fév 2010	Autre intérêt

ID : intervention durable ; IP : intervention ponctuelle ; VI : versement à une institution



## 1.4. Recherche documentaire

### 1.4.1. Source d'informations

#### ► Bases de données bibliographiques

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France).

#### ► Autres sources

- *Cochrane Library* ;
- sites Internet d'organismes publics du domaine de la santé ;
- sites référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- articles et documents indiqués par les experts consultés ;
- bibliographies des articles et documents sélectionnés.

### 1.4.2. Stratégie de recherche

La recherche dans les bases de données bibliographiques a porté sur les types d'étude et les thèmes définis avec les chefs de projet (cf stratégie de recherche de l'annexe 1). Les publications en langue française, anglaise, espagnole et italienne ont été recherchées.

La recherche initiale a couvert la période janvier 2002 – juillet 2009. Une veille a été réalisée jusqu'en juin 2011. La recherche a été complétée par une recherche manuelle à partir des listes bibliographiques des articles sélectionnés. Les publications proposées par les membres du groupe de travail et de lecture ont également été analysées et, le cas échéant, retenues et citées.

Pour la méta-analyse d'essais randomisés contrôlés (cf 2.3.5, Méta-analyse), pour les données éthiques (cf Annexe 4), la recherche documentaire a été réalisée sans limite de date de début.

Au total, 4 791 articles scientifiques ont été identifiés, 1 485 articles ont été retenus et analysés, dont 482 cités.

Le tableau présenté en annexe 1 reprend les étapes successives de la recherche documentaire dans les bases de données : la stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé. Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens. Ce tableau présente les résultats en termes de nombre de références obtenues selon le thème de recherche.

L'annexe 1 présente également la liste des sites Internet consultés.



## 2. Argumentaire

### 2.1. Introduction

L'évaluation de l'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire est une évaluation du service rendu à la collectivité. Cette évaluation vise à éclairer en premier lieu la décision publique. Il contient aussi des données scientifiques nécessaires à l'élaboration de documents destinés au prescripteur.

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 ». 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 pris 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.

Un Comité d'organisation a été réuni par la Haute Autorité de Santé (HAS) en février 2008 qui a défini les questions à traiter :

1. Est-ce une pathologie ?
2. Que sait-on sur l'image sociétale de ce type de « pathologie » ?
3. Les données concernant les petites tailles idiopathiques peuvent-elles être extrapolées à l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel » ?
4. Histoire naturelle de la « maladie »
5. Efficacité à long terme de l'hormone de croissance et après arrêt du traitement ?
6. Quelle est la pertinence clinique de la quantité d'effet observée dans les études ?
7. Tolérance à long terme ?
8. Durée optimale de traitement ?
9. Doit-on maintenir le seuil de -3DS comme critère de remboursement ?
10. Quelles sont les données d'utilisation dont nous pouvons disposer (durée d'utilisation, motifs d'arrêt, observance) ?
11. Doit-on réviser les critères d'arrêt du traitement ?
12. Quel est l'impact du retard de croissance sur la qualité de vie (QdV) des patients ?
13. Quel est l'impact du mode d'administration sur la QdV ?
14. Aspects éthiques et sociaux du traitement ?
15. Impact économique du traitement et prise en charge.

Le Comité d'organisation a, en outre, précisé qu'au-delà de l'efficacité et de la tolérance des traitements, une démarche globale d'évaluation du service rendu à la collectivité était nécessaire.

Après une première analyse de la littérature et une première réunion du groupe de travail en septembre 2008, la HAS, en accord avec le Comité d'organisation, a décidé d'étendre l'évaluation à l'ensemble des indications de l'AMM qui concernent des enfants non déficients. Les raisons de cette extension du champ de l'évaluation sont les 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 les indications de l'hormone de croissance chez des enfants ayant un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-Willi, une insuffisance rénale chronique (IRC) ou un déficit du gène SHOX (*Short Stature HOmeoboX- Containing gene*) confirmé par un test ADN ont été incluses. Les indications « petite taille idiopathique (PTI)<sup>2</sup> » et le syndrome de Noonan, ayant l'AMM aux Etats Unis, mais pas en Europe n'ont pas été incluses.

Ce travail s'appuie sur une recherche documentaire systématique réalisée jusqu'en mai 2010 (cf Annexe 1, pour la stratégie de recherche) concernant l'impact de l'hormone de croissance dans les 5 indications. L'évaluation de l'efficacité est notamment centrée sur l'impact de l'hormone de croissance sur la taille. Dans les indications concernées par l'évaluation, une méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements ainsi qu'une modélisation permettant d'évaluer l'efficacité et des analyses d'impact budgétaire ont été réalisées<sup>3</sup>. Selon la méthode définie par la HAS, le rapport rédigé par la HAS a été discuté par un groupe de travail et soumis pour avis sur le fond et la forme à un groupe de lecture.

Afin de répondre à chacune des questions posées le rapport aborde, dans une première partie les éléments d'évaluation communs à chacun des indications puis, pour chaque indication, son 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 résultats des données d'efficacité et d'efficacité, de tolérance, d'utilisation et de suivi post-inscription ainsi que l'impact budgétaire.

Le présent rapport d'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

Enfin, sont présentés dans un document court les réponses aux 15 questions du comité d'organisation, l'appréciation du service rendu à la collectivité par l'hormone de croissance, l'avis de la HAS, la synthèse générale des données scientifiques, l'avis des experts du groupe de travail, ainsi que des propositions et perspectives suggérées par cette évaluation.

---

<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 (1) 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 (2). 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 (3).

<sup>3</sup> : Méta-analyse des essais cliniques : données – évaluation économique : données disponibles en mai 2010 et impact budgétaire : disponibles en janvier 2009.

## 2.2. Eléments de contexte

### 2.2.1. Description de la problématique sous jacente

La réévaluation du traitement par l'hormone de croissance est conduite dans les indications qui concernent les enfants non déficitaires en hormones de croissance et selon les indications de l'AMM : 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.

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 (DSE) ;
- chez l'adulte : traitement substitutif d'un déficit somatotrope sévère.

Dans chacune de ces indications, lorsqu'il y a une petite taille, elle est associée ou non à d'autres symptômes et/ou atteintes organiques, variables selon les maladies concernées.

#### 2.2.1.1. Définition du retard de croissance statural

La taille varie naturellement au sein de la population générale et s'apprécie relativement à des valeurs de référence par sexe et par âge. Certaines sous populations (géographiques et/ou ethniques par exemple) peuvent être caractérisées par des distributions différentes de celle de la population générale en termes de taille. Par ailleurs, un certain nombre de pathologies ont un impact sur la taille des individus.

Ainsi, la petite taille fait référence à des individus qui sont significativement plus petits que la moyenne des individus du même âge et du même sexe, le critère utilisé étant généralement de deux déviations standards (DS) en dessous de la moyenne. Poser un diagnostic de petite taille suppose de disposer de données anthropométriques de référence provenant d'une population appropriée.

#### ► Croissance staturale

La croissance staturale est le reflet de l'état de santé de l'enfant, de ses conditions de vie et de son potentiel génétique (4). La croissance staturale, liée à l'allongement des os longs et à la croissance vertébrale, est le résultat de phénomènes complexes intriqués parmi lesquels et sans ordre hiérarchique, on reconnaît essentiellement (4) :

- les facteurs nutritionnels (malnutrition ou à l'inverse excès), psychologiques et d'environnement géographique (altitude, etc.) et/ou socio économique ;
- les facteurs hormonaux : hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, hormones sexuelles, glucocorticoïdes (rôle négatif sur la croissance en cas d'excès) ;
- les déterminants génétiques : hérédité, héritabilité, anomalies chromosomiques, gènes de la croissance staturale, accroissement séculaire de la taille<sup>4</sup> ;

La croissance staturale d'un enfant s'évalue au moyen de sa courbe de taille selon l'âge qui permet de préciser le niveau statural actuel de l'enfant et d'estimer sa vitesse de croissance.

---

<sup>4</sup> : On enregistre une accélération de la croissance par rapport aux générations précédentes. Il s'agit d'un phénomène d'évolution de l'espèce qui renvoie à un mécanisme constant d'adaptation du potentiel génétique à l'environnement.

### ► Taille cible parentale et prédiction de la taille finale

La génétique a une grande influence sur la croissance staturale et la taille adulte, les proportions corporelles, la cinétique de croissance et le rythme de maturation. L'importance de l'hérédité rend compte des tentatives d'estimation de la taille adulte d'un individu. Ainsi, la taille cible se définit comme étant le niveau auquel on projette ce que devrait être la taille adulte d'un individu en fonction de son potentiel génétique, à l'exclusion de tout autre facteur (4). Elle se calcule à l'aide de la formule de Tanner :

- taille cible d'un garçon en cm = (taille du père en cm + taille en cm de la mère + 13) divisé par 2.
- taille cible d'une fille en cm = (taille en cm du père + taille en cm de la mère - 13) divisé par 2.

La taille finale prédite est le niveau auquel on projette la taille adulte de l'enfant à partir d'éléments actuels ou recueillis antérieurement ; on peut y répondre de manière assez précise lorsque la croissance se déroule de façon normale, mais de manière moins nette lorsque la croissance se déroule hors des normes, en situation pathologique (4)

### ► Courbes de croissance de référence

En France, les courbes de croissance de référence utilisées sont des courbes de poids et de taille selon l'âge, spécifiques pour les filles et pour les garçons, établies à partir d'une population d'enfants nés vers 1955 en région parisienne et suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge de 20 ans (4,5) (voir annexe 2 pour les courbes de référence). D'après ces données, la taille moyenne à 18 ans est de 1m75 pour les garçons et de 1m63 pour les filles. Du fait de l'accroissement séculaire de la taille, ces valeurs « normales » sont en réalité inférieures de quelques centimètres aux tailles moyennes de la génération actuelle (4). Les données des enquêtes décennales de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) montrent une augmentation de la taille des générations (plus rapide chez l'homme) entre 1970 et 2001. Ainsi, sur une période de 30 ans, la taille moyenne des individus âgés de 20-29 ans est passée de 1m72,5 cm à 1m77 chez les hommes et de 1m62 à 1m65 chez les femmes (6). Une autre étude, auprès de 278 enfants recrutés à l'âge de 10 mois en région parisienne et suivis jusqu'à l'âge de 18 ans entre 1985 et 2003 (7), a montré que, comparés aux enfants nés 30 ans plus tôt, ces enfants avaient une vitesse de croissance plus rapide jusqu'à l'âge de 12 ans et atteignaient une taille plus élevée à l'âge de 18 ans (taille moyenne, garçons : 179 cm ; filles ; 164 cm).

Il est par ailleurs utile de rappeler la différence entre standard de croissance et courbe de croissance de référence ainsi que la diversité des standards utilisés dans les différents pays. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 2006 de nouveaux standards permettant d'évaluer la croissance des enfants de la naissance à l'âge de 5 ans (8). Ces nouveaux standards montrent comment doit évoluer la croissance des enfants lorsqu'ils sont élevés dans de bonnes conditions (indemnes de maladie, nourris au sein et élevés dans de bonnes conditions d'hygiène). Par opposition à ces standards, les courbes de référence décrivent simplement la croissance des enfants à un moment donné pendant une période donnée. Ces courbes de référence sont cependant souvent utilisées comme standards. Il existe de nombreuses courbes de référence, qui sont soit des courbes internationales (utilisées dans un grand nombre de pays en particulier ceux ne disposant pas de courbes locales), soit des courbes locales, nationales ou régionales.

Le choix des standards ou des courbes de croissance de référence aura nécessairement des conséquences sur l'interprétation des mesures. Une comparaison entre les courbes de référence française et les nouveaux standards OMS montrent que les valeurs françaises pour la taille restent toujours inférieures aux standards et l'utilisation des standards OMS à la place des références françaises conduirait à une augmentation du nombre d'enfants classés dans la catégorie petite taille (9).

Comparé au nombre d'études longitudinales sur la croissance après la naissance, il existe nettement moins de données sur la croissance fœtale. Il existe des courbes de référence de croissance fœtale françaises (10). Cependant, les courbes de croissance fœtale (nécessaire au diagnostic d'enfant né petit pour l'âge gestationnel) actuellement utilisées en France comme dans beaucoup de pays sont des courbes de croissance fœtale établies chez des nouveaux nés caucasiens aux Etats Unis dans les années 60 (11).

#### ► Petite taille

La taille pour un âge chronologique donné se distribue selon une courbe de Gauss. Par convention, la zone de « normalité » se définit comme la zone allant de la valeur moyenne diminuée ou augmentée de deux écarts-types ou déviations standards (DS) et dans laquelle se situent 95 % de la population. Ainsi la taille normale à l'âge adulte en France s'étend de 1,63 m à 1,87 m chez les hommes et de 1,52 m à 1,74 m chez les femmes. La petite taille se définit comme une taille inférieure de deux DS (c'est à dire inférieure au percentile 2,3) par rapport à la taille moyenne pour l'âge et le sexe.

### 2.2.1.2. Principales causes du retard de croissance

La recherche de la cause d'un retard de croissance est essentielle pour établir un pronostic de taille à l'âge adulte et éventuellement pour le choix des modalités thérapeutiques à appliquer. Cette recherche repose dans un premier temps sur les données cliniques (antécédents et examen), la courbe de croissance (début du retard et vitesse du retard de croissance exprimée en cm/an) et l'âge osseux (évalué par radiographie).

Dans un second temps, des examens complémentaires peuvent s'imposer comme la numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatininémie, TSH et T4 libre.

Les principales causes de retard de croissance sont les :

- retards de croissance constitutionnels
  - o aberrations chromosomiques (syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi) ;
  - o chondrodysplasies<sup>5</sup> ;
  - o retard de croissance intra utérin (RCIU) ;
  - o petite taille idiopathique (ou essentielle)
- retards de croissance secondaires à une pathologie chronique
  - o rénale (insuffisance rénale, tubulopathie, syndrome néphrotique) ;
  - o cardiaque ou pulmonaire (asthme, mucoviscidose) ;
  - o digestive (intolérance au gluten, maladie de Crohn) ;
  - o métabolique héréditaire ou acquise ;
  - o inflammatoire chronique (arthrite juvénile, etc.) ;
  - o hématologiques (thalassémie) ;
  - o malnutrition
- maladies endocriniennes
  - o hypothyroïdies ;
  - o insuffisance ou déficit somatotrope (hors champ de la présente évaluation) ;
  - o hypercorticisme<sup>6</sup>
- autres causes
  - o retard pubertaire simple ;

---

<sup>5</sup> : regroupent un ensemble de maladies osseuses constitutionnelles génotypiques, héréditaires, liées essentiellement à des troubles du développement des cartilages de conjugaison des os longs et des vertèbres.

<sup>6</sup> : fréquemment iatrogènes, secondaires à une corticothérapie prolongée.

- psychogènes (carence psychoaffective, anorexie mentale).

### 2.2.1.3. Taille adulte en l'absence de prise en charge

La taille adulte standard est propre à chaque pays. En France, comme mentionné plus haut, la zone de « normalité » s'étend de 1m63 à 1m87 chez les hommes et de 1m52 à 1m74 chez les femmes si l'on considère les valeurs moyennes diminuées ou augmentées de 2 DS (4).

En l'absence de traitement, la littérature épidémiologique indique que la taille adulte moyenne, pour les différentes indications de la GH concernées par ce rapport, est :

- syndrome de Turner : 1m43 (3) ;
- syndrome de Prader-Willi : 1m54 pour les hommes et 1m45-1m49 pour les femmes (3) ;
- insuffisance rénale chronique : 1m56 pour les hommes et 1m52 pour les femmes (3)<sup>7</sup> ;
- enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard statural à l'âge de 4 ans : 1m65 pour les hommes et 1m54 pour les femmes (estimation HAS<sup>8</sup>) ;
- déficit en gène SHOX : étant donné que ce déficit peut entraîner des tableaux cliniques très hétérogènes et le manque de données, aucune taille moyenne pour ces patients ne peut être donnée.

Il est à noter que pour la petite taille idiopathique (PTI), indication non concernée par ce rapport, la taille adulte moyenne est de 1m57-1m70 pour les hommes et de 1m37-1m56 pour les femmes (3).

### 2.2.1.4. Prise en charge médicale du retard de croissance

La prise en charge médicale d'un retard de croissance commence par le traitement de la cause lorsqu'il est possible. C'est souvent le cas des retards de croissance secondaires à une pathologie chronique, une atteinte endocrinienne ou une carence psychoaffective. En revanche, un traitement étiologique des retards constitutionnels de croissance n'est qu'exceptionnellement possible.

Outre le traitement de la cause, les thérapeutiques peuvent être en fonction des cas :

- le traitement par hormone de croissance biosynthétique ;
- la mécasermine destinée au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en *insulin like growth factor 1* (IGF-1) (13) ;
- l'allongement chirurgical des os des membres inférieurs ;
- la prise en charge psychologique en vue d'aider à l'intégration d'un schéma corporel avec une petite taille ;
- certains médicaments utilisés hors AMM tels que la metformine et l'inhibiteur de l'aromatase.

## 2.2.2. Traitement par hormone de croissance biosynthétique

### 2.2.2.1. Rôle de l'hormone de croissance humaine

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. Les quantités

---

<sup>7</sup> : les estimations sont fondées sur de faibles effectifs de patients relativement âgés au moment de la prise en charge thérapeutique.

<sup>8</sup> Cette estimation est basée sur les données d'une cohorte suédoise incluant 3 650 enfants suivis jusqu'à l'âge adulte qui a montré que les individus nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard statural (-2 SDS) à l'âge de 2 ans avaient une taille moyenne à l'âge adulte de -1,7 SDS (12). Ces résultats ont ensuite été appliqués aux courbes de référence de Sempé, en usage en France (5).



libérées sont toutefois variables selon l'âge et la production est surtout élevée la nuit. 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. La sécrétion est maximale en période postnatale et au cours de la puberté puis diminue avec l'âge. 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 produit principalement par le foie. La majorité des actions de la GH se fait par l'IGF-1 (4). En particulier, l'IGF-1, stimule la croissance et la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée)<sup>9</sup>.

### 2.2.2.2. Historique des traitements par hormone de croissance

Jusqu'en 1987, l'hormone de croissance utilisée en thérapeutique était extraite à partir d'hypophyses de cadavres. Cette récolte, coordonnée en France par l'Association France-Hypophyse, permettait de traiter un certain nombre d'enfants ayant un nanisme hypophysaire mais conduisait à restreindre les indications en raison de la pénurie. Ce traitement comportait un risque majeur de contamination par agents infectieux et, en 1985, les premiers cas de patients adultes atteints de la maladie de Creutzfeld-Jacob et ayant antérieurement été traités par hormone extractive apparaissaient.

Depuis 1985, l'hormone de croissance est produite par génie génétique (technique de l'ADN recombinant). Cette hormone biosynthétique est identique à l'hormone de croissance humaine. Le terme somatotropine fait référence à l'hormone de croissance synthétique et celui de somatotropine à l'hormone naturelle.

A partir de 1987, l'hormone de croissance extractive a été complètement remplacée par l'hormone biosynthétique dépourvue de risque infectieux. Jusqu'en 1996, la prescription d'hormone de croissance était encadrée par une procédure médicale nationale préalable : les prescripteurs soumettaient leur dossier à une commission médicale nationale d'experts médicaux. Depuis 1997, l'hormone de croissance est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques, disponibles à l'hôpital et en pharmacie de ville et identifiée comme médicament d'exception.

---

<sup>9</sup> L'IGF-1 est le principal médiateur hormonal de la croissance staturale. Dans des circonstances normales, l'hormone de croissance se fixe normalement 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 entre autres choses 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.

### 2.2.2.3. Spécialités commercialisées, indications, modalités de prescription et de suivi en France

L'hormone de croissance biosynthétique est une spécialité à base de somatotropine. 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). Seule Omnitrope a le statut de biosimilaire<sup>10</sup>. La spécialité Maxomat n'est plus commercialisée depuis le 31-12-2010.

#### ► Indications

Aujourd'hui, les indications de l'hormone de croissance biosynthétique sont les suivantes :

- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner ;
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique ;
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS)<sup>11</sup> chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus<sup>12</sup> ;
- Retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (*Short Stature HOmeoboX-Containing gene*) confirmé par un test ADN ;
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

En France, chez l'adulte, les indications concernent le traitement substitutif chez les personnes présentant un déficit somatotrope sévère (acquis à l'âge adulte ou dans l'enfance).

Toutes les spécialités n'ont pas les mêmes indications (Tableau 1). En effet, les indications sont demandées par les laboratoires selon des stratégies diverses puis octroyées par l'agence d'enregistrement suite à l'examen du dossier à l'appui de la demande. Lorsque spécialités ont obtenu la même indication, pour des raisons historiques ou de procédure administrative (AMM nationale ou de reconnaissance mutuelle), la formulation du libellé d'indication n'est pas toujours parfaitement superposable. Il existe également de légères variations des fourchettes posologiques retenues dans les AMM, compte tenu des essais cliniques présentés dans les dossiers d'enregistrement.

---

<sup>10</sup> Un médicament biosimilaire peut être développé lorsque le brevet d'un médicament issu des biotechnologies tombe dans le domaine public. La reproduction exacte du médicament comme un générique est techniquement impossible. Il s'agit d'une nouvelle version, similaire au produit de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. L'autorisation de mise sur le marché est accordée sur la base d'une équivalence clinique de résultats thérapeutiques. Un biosimilaire n'est pas substituable.

<sup>11</sup> La taille parentale ajustée exprimée en score de déviation standard (SDS) se définit comme suit : taille actuelle en SDS – taille cible en SDS. La taille cible est une estimation de la taille adulte que l'on peut logiquement attendre en fonction du potentiel génétique d'une famille. Elle se calcule selon la formule suivante : taille cible d'un garçon en cm = (taille du père en cm + taille en cm de la mère + 13) divisé par 2 ; taille cible d'une fille en cm = (taille en cm du père + taille en cm de la mère - 13) divisé par 2.

<sup>12</sup> La spécialité MAXOMAT (14) a obtenu la première l'indication « Retard de croissance intra utérin (taille de naissance inférieure ou égale à -2 DS pour le terme) chez les enfants ayant une taille inférieure ou égale à -2,5 DS (chez les filles âgées de 3 à 8 ans et les garçons âgés de 3 à 10 ans) », uniquement en France. Cette indication recouvre approximativement la notion d'« enfant né petit pour l'âge gestationnel (SGA) » (les autres causes de petite taille à la naissance ne sont pas incluses), mais le libellé n'a jamais été harmonisé avec celui des autres hormones de croissance.



Tableau 1. Récapitulatif des indications de l'hormone de croissance dans les retards de croissance chez l'enfant en France

	Lié à un déficit en hormone de croissance	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou Retard de croissance intra utérin
Génotonorm (15)	+	+	+	+	+	non	+
Maxomat *(14)	+	+	non	non	non	non	+
Norditropine (16)	+	+	+	non	non	non	+
Nutropinaq (17)	+	+	+	non	non	non	non
Saizen (18)	+	+	+	non	non	non	+
Umatrope (19)	+	+	+	non	non	+	+
Zomacton (20)	+	+	non	non	non	non	non
Omnitrope (21)	+	+	+	+	+	non	+

\* : arrêt de commercialisation au 31-12-2010.

#### ► Modalités de prescription et de suivi

L'AMM précise que le traitement doit être instauré à l'hôpital par des spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Les fiches d'information thérapeutique (FIT) en vigueur actuellement recommandent des modalités de prescription et de suivi décrites ci-dessous. Ces FIT ont peu évolué depuis 1997, bien qu'elles aient été mises à jour à l'occasion d'extensions d'indications. Les recommandations qui y sont faites sont parfois éloignées des recommandations internationales et des pratiques actuelles. Elles seront actualisées après finalisation de ce rapport.

Les FIT précisent que tous les ans, l'intérêt du traitement doit être réévalué à l'hôpital par les mêmes spécialistes que ceux qui peuvent prescrire. Le renouvellement de la prescription initiale à la même posologie est possible, dans les périodes intermédiaires, par tout médecin. Il existe des cas de patients non répondeurs, pour lesquels aucun facteur prédictif n'a été identifié à ce jour, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Pour permettre un meilleur suivi des patients, le changement d'hormone de croissance n'est pas recommandé au cours du traitement, sauf si le prescripteur hospitalier qui a initié le traitement l'estime justifié. L'arrêt du traitement est impératif en cas d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral (19,22).

Toujours d'après les FIT, les enfants traités par GH doivent être suivis tous les 3 à 6 mois en consultation avec au minimum un examen clinique (taille, poids, pression artérielle, vitesse de croissance, signes pubertaires...). L'âge osseux sera déterminé tous les ans, surtout autour des âges de la puberté. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas, en

fonction de l'observance, de la tolérance au traitement et du rattrapage statural. La posologie doit être adaptée tous les trimestres en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant (19).

#### ► Contre indications

D'après les AMM des différents produits, les contre indications sont les suivantes :

- Processus tumoral connu et évolutif (tout traitement anti tumoral doit être terminé avant de commencer le traitement par hormone de croissance) ;
- Utilisation pour amélioration de la croissance chez des enfants dont les épiphyses sont soudées ;
- Etat critique aigu, comme par exemple une complication secondaire à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un poly traumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ;
- Hypersensibilité.

#### ► Mise sous traitement

Les paragraphes ci dessous sont documentés d'après les libellés des fiches d'information thérapeutique (22-24).

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

L'expérience de l'instauration d'un traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il est recommandé de traiter bien avant la puberté.

Les critères pour débiter un traitement par GH sont :

- Poids et/ou taille de naissance inférieure à - 2 DS pour l'âge gestationnel et,
- taille au moment de l'instauration du traitement  $\leq - 3$  DS<sup>13</sup> pour l'âge chronologique et,
- enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance<sup>14</sup>  $< 0$  DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus et,
- taille parentale ajustée  $< - 1$  DS.

#### Syndrome de Turner

Le diagnostic est fondé sur le caryotype qui retrouve une monosomie 45,X dans environ 50 % des cas, les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque (45,X/46,XX,etc.) et plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X.

Il n'y a pas de limite inférieure d'âge de mise sous traitement mais la limite supérieure de mise sous traitement est un âge osseux de 12 ans.

Un traitement substitutif estrogénique devra être instauré tardivement à posologie progressive afin de ne pas perdre le bénéfice induit par l'hormone de croissance.

#### Syndrome de Prader-Willi

Le diagnostic du syndrome de Prader-Willi est difficile à affirmer cliniquement. C'est pourquoi un

---

<sup>13</sup> Il s'agit de la limite à -3SDS fixée pour l'accès au remboursement, celle-ci est différente de l'AMM qui fixe la limite à - 2,5 SDS

<sup>14</sup> vitesse de croissance en SDS = (vitesse de croissance-vitesse de croissance moyenne)/ DS

test génétique doit être pratiqué.

L'âge de début de traitement n'est pas précisé dans les Fiches d'intérêt thérapeutique (FIT) de l'hormone de croissance.

En l'absence de données sur le patient de plus de 12 ans et d'informations sur la tolérance à long terme, il est recommandé de limiter la prescription d'hormone de croissance à l'enfant de moins de 12 ans.

### Insuffisance rénale chronique

Lorsque le traitement conservateur ne suffit pas à maintenir une vitesse de croissance adéquate pour l'âge, le traitement par l'hormone de croissance peut être indiqué. La fonction rénale, déterminée par la mesure de la clairance de la créatinine, doit être inférieure à 60ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> (normale 120 ± 20 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>).

Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement.

Les critères pour débiter un traitement hormonal par l'hormone de croissance sont :

- taille ≤ - 2 DS selon les données de référence françaises ;
- vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ;
- âge chronologique > 2 ans ;
- âge osseux < 13 ans chez la fille et < 14 ans chez le garçon ;
- enfants prépubères ou en début de puberté (volume testiculaire inférieur à 10 ml ou stade de développement mammaire ≤ S3).

Le traitement symptomatique dit conservateur de l'insuffisance rénale chronique (correction de la déshydratation et de l'acidose, prévention de l'ostéodystrophie rénale et optimisation des apports nutritionnels) devra avoir été instauré au préalable (au moins un an) et sera maintenu pendant toute la durée du traitement par hormone de croissance.

### Déficit du gène SHOX

Avant mise sous traitement, le déficit du gène SHOX doit être confirmé par un test ADN.

Aucune limite d'âge n'a été fixée, cependant, la stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses.

#### ► Modalités d'arrêt définitif du traitement

D'après les FIT, pour chacune des indications ci-dessous les modalités d'arrêt définitif du traitement sont les suivantes :

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

- après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS ; si la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm/an ;
- si l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

#### Syndrome de Turner

- vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille.

#### Syndrome de Prader-Willi

- après l'âge de 14 ans ou une vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux > 15 ans ou taille > 170 cm chez le garçon ; > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille.

#### Insuffisance rénale chronique

- vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux > 15 ans ou taille > 170 cm chez le garçon ; > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille ;
- transplantation rénale.

#### Déficit du gène SHOX

- En cas de soudure des épiphyses.

#### ► Posologie

D'après les AMM, selon les spécialités, les posologies peuvent légèrement varier dans les intervalles suivants :

*Enfants nés petits pour l'âge gestationnel* : la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous cutanée (soit 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement, si la vitesse de croissance est inférieure à +1,0 SDS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm par an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison.

Pour Maxomat (14) dans l'indication de retard de croissance intra utérin (RCIU), la posologie et la durée de traitement sont différentes :

- la posologie recommandée est de 0,06 mg/kg/jour ;
- pour les enfants revenus dans la zone normale avec une taille au delà de la 2e DS : arrêt de 1 an avec réévaluation à 6 mois et reprise éventuelle du traitement à 1 an en cas de ralentissement de la vitesse de croissance, la reprise du traitement s'effectuant à la dose de 0,03 mg/kg/jour, administré de façon continue ou discontinue (0,06mg/kg/jour pendant 6 mois sur 12) ;
- pour les enfants dont la taille demeure inférieure à -2 DS, poursuite du traitement à la posologie de 0,20 mg/kg/semaine (soit 0,03 mg/kg/jour sur 7 jours).

*Patientes ayant un syndrome de Turner* : la posologie de somatotropine recommandée varie entre 0,035 à 0,067 mg/kg/jour, par voie sous cutanée, à raison de 6 à 7 injections par semaine de préférence le soir.

*Enfants pré pubères atteints d'insuffisance rénale chronique* : la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrée en injection sous cutanée.

*Syndrome de Prader-Willi* : en général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.

*Déficit du gène SHOX* : la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, en injection sous cutanée.

### 2.2.2.4. Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie

#### ► Service Médical Rendu (SMR) et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Lors de la demande d'inscription des différentes spécialités d'hormone de croissance sur la liste des médicaments remboursables, par les laboratoires qui les commercialisent, la Commission de la transparence a émis un avis qui comporte :

- le service médical rendu (SMR) qui évalue l'intérêt du médicament en fonction en particulier, de la gravité de la maladie et du rapport efficacité/effets indésirables ;
- et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui évalue l'apport du médicament par rapport à l'existant. Dans le cas particulier de l'hormone de croissance, les comparateurs sont les autres spécialités d'hormone de croissance déjà sur le marché.

De ce fait, la première fois qu'un remboursement est demandé pour une indication, le produit est comparé à l'absence de traitement, alors que les autres produits de la classe seront ensuite comparés à leurs concurrents. Cependant lorsque deux produits demandent le remboursement à la même période et que le développement s'est fait en parallèle, la Commission en tient compte dans son évaluation.

**Tableau 2. SMR des spécialités d'hormone de croissance (retard de croissance chez l'enfant)**

SMR	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Lié à un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou à un retard de croissance intra utérin
Génotonorm	important	important	important	modéré	-	modéré
Maxomat*	important	-	-	-	-	modéré
Norditropine	important	important	-	-	-	modéré
Nutropinaq	important	important	-	-	-	-
Saizen	important	important	-	-	-	modéré
Umatrope	important	important	-	-	modéré	modéré
Zomacton	important	-	-	-	-	-
Omnitrope	important	important	important	modéré	-	modéré

\* : arrêt de commercialisation au 31-12-2010.

Les indications des différentes spécialités de somatotropine diffèrent selon les demandes d'autorisation de mise sur le marché faites par les laboratoires.

**Tableau 3. Niveau d'ASMR des spécialités d'hormone de croissance (retard de croissance chez l'enfant)**

ASMR (date d'obtention)	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Lié à un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou à un retard de croissance intra utérin
Génotonorm	II (oct 1996)	II (oct 1996)		III (sept 2001)	-	V (juil 2004)
Maxomat*	II (oct 1996)	-	-	-	-	II (octobre 1996)
Norditropine	II (sept 1996)	II (sept 1996)	-	-	-	V (juil 2004)
Nutropinaq	V (sept 2004)	V (sept 2004)	-	-	-	-
Saizen	II (oct 1996)	II (nov 1998)	-	-	-	V (mars 2006)
Umatrope	II (oct 1996)	II (mai 2000)	-	-	IV (juil 2008)	V (juil 2007)
Zomacton	V (oct 2001)	-	-	-	-	-
Omnitrope	V (janv 2007)	V (janv 2007)		V (janv 2007)	-	V (janv 2007)

\* : arrêt de commercialisation au 31-12-2010.

## ► Remboursement

### En France

#### Taux de remboursement

Le taux de remboursement est de 100 % dans toutes les indications, indépendamment du 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 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 toute la classe pour éviter toute distorsion de concurrence et à toutes les indications de ces spécialités.

Dans tous ses avis (14-21), et dans toutes les indications, la Commission de la transparence précise que les spécialités d'hormones de croissance bénéficient du statut de médicament d'exception<sup>15</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 remboursement mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique (FIT) de chaque spécialité (22-24). 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 de l'hormone de croissance.

<sup>15</sup> La notion de médicament d'exception répond à un principe économique. Elle s'applique généralement à des médicaments coûteux et d'indications précises. La prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée à la conformité de la prescription avec une Fiche d'information thérapeutique (qui précise les conditions de mise sous traitement ouvrant droit au remboursement). La vignette des médicaments d'exception est bordée par un liseré vert.

### Périmètre de remboursement

Le périmètre de remboursement est limité par rapport aux indications de l'AMM pour la seule indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans ou plus ».

En effet, l'AMM précise que les traitements sont indiqués en cas de retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Mais, la Commission de la transparence a limité le périmètre de remboursement à une taille actuelle de l'enfant  $\leq$  - 3 DS.

### *A l'étranger*

Le tableau ci dessous précise, pour chacune des spécialités commercialisées en France, les pays européens dans lesquels elles sont remboursées (dans quelles indications, et à quel taux) ainsi que les conditions particulières d'accès au remboursement. D'après ces informations, il semblerait que :

- Tous les pays européen prennent en charge le traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Turner et l'insuffisance rénale.
- Mais les indications SHOX, SGA et syndrome de Prader Willi ne sont pas toujours prises en charge. .
- Lorsqu'il y a prise en charge, elle prend en compte intégralement le cout du traitement.

Le tableau suivant synthétise les réponses à un premier questionnaire envoyé en octobre 2009 aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant l'hormone de croissance. Il a été complété en 2011 par les réponses à un deuxième questionnaire adressés à des correspondants du réseau EuNetHTA.

Tableau 4. Prise en charge et modalités de remboursement en Europe de l'hormone de croissance

	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale	SHOX	SGA	PWS	Remarques
Allemagne	100 %	100 %	100%	100 %	100 %	
Autriche	100 %	100 %	0	0	100 %	
Belgique	100 %	100 %	0	100% si T < - 2 SDS	100 %	Limitation des prescripteurs aux spécialistes universitaires
Danemark	100 %	100%			100%	
Espagne	100 % si T<-2 SDS âge≥2ans	100 % si : T<-2 SDS âge≥2ans	100%	100% si T < - 2.5 SDS et VC = 0	100 %	
Estonie	100 %	100 %	0	100 %	100 %	Limitée aux enfants dont la croissance n'est pas terminée.
Finlande	42%	100 %	0	42%	42 %	
Grèce	100 % si âge ≥ 2ans	100 % si âge ≥ 2ans			100 %	
Irlande	100 %	100 %	0	100 %	100 %	Pas de contrôle du respect des indications
Italie	100 %	100 %	0	100 %	100 % si : 1/déficit, 2/ âge prépubère, 3/ IMC<25, 4/ fonction respiratoire normale	Remboursement pour 2 ans, prolongé sur avis d'une commission régionale
Luxembourg	100 %	100 %				
Lettonie	100 %	100 %	0	100 %	100 %	
Malte	100%	100%	0	100%	0	
Norvège	remboursement au cas par cas	remboursement au cas par cas			si déficit	36 %, avec plafond à charge de 56 euros/T)
Pays Bas	100 % si : T<-1,5 SDS âge≥6ans	100 % si : 1/T<-1,3 SDS de la taille parentale 2/Baisse de la VC≥0,25SDS/ an			100%	
Pologne	100 %	100 %			100 %	
Portugal	100 %	100 %	0	100%	100 %	(évaluation du dossier de chaque patient par une commission)
R Tchèque	100 %	100 %	100%	100%	100%	
Roumanie	50 % T<-2,5 SDS	100 %				
Royaume Uni	100 %	100 %	100%	100 %	100 %	
Suède	100 %	100 %	100%	100 %	100 %	
Slovaquie	100 %	100 %	100%	100 %	100 %	
Slovénie	100 %	100 %	100%	100 %	100 %	Indications remboursées non définies, un seul lieu de prescription dans le pays



## 2.3. Champ et méthodologie de l'évaluation

### 2.3.1. Demande initiale

L'évaluation fait suite à une auto saisine de la Commission de la transparence (CT) en 2007 qui concernait initialement 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 ». Dans cette indication, les enfants ne sont pas déficitaires en hormone de croissance.

En effet, la CT soulignait dans ces avis que, chez les enfants non déficitaires :

- d'une part, le bénéfice du traitement par hormone de croissance n'était pas démontré en termes d'amélioration de la taille définitive ;
- d'autre part, 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 pris 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. 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.

Compte tenu de ces incertitudes, la CT a souhaité réévaluer le Service médical rendu (SMR) de l'hormone de croissance dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus ». Elle précisait en effet dans ses avis, pour les spécialités bénéficiant de l'indication, que le SMR rendu était provisoire.

De plus, dans cette indication, la CT a subordonné une éventuelle confirmation de ses avis à la mise en place d'études de suivi et à leurs résultats. Ces études devraient permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement ;
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt ;
- l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants ;
- la survenue d'effets indésirables.

Enfin, dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel », le Service médical rendu (SMR) était établi sur les bases suivantes :

- « le retard de croissance chez les enfants nés petits n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus peut dégrader la qualité de vie ;
- le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;
- il s'agit d'un traitement symptomatique ;
- il s'agit d'un traitement de première intention ;
- intérêt de santé publique :

Le retentissement psychosocial et l'altération de la qualité de vie associés à un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont mal établis et très variables d'un patient à l'autre. En conséquence, le fardeau de la maladie ne peut être quantifié et le besoin thérapeutique ne peut être établi.

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant l'effet de l'hormone de croissance biosynthétique sur la taille et la composition corporelle définitive, l'amélioration des paramètres psychosociaux ou la qualité de vie des enfants traités, l'appréciation de l'impact de santé publique de cette spécialité est impossible.

De plus, il existe une incertitude sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez des enfants non déficients qui ne permet pas d'exclure un impact négatif en termes de santé publique. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Le SMR dans cette indication est modéré. »

### **2.3.2. Comité d'organisation et questions retenues**

Un Comité d'organisation a été réuni par la HAS en février 2008. Il était composé de représentants des sociétés savantes, de l'administration (Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale et Afssaps) ainsi que de membres de la Commission de la transparence. Il a rappelé le contexte de la demande ainsi que les questions à traiter :

1. Est-ce une pathologie ?
2. Que sait-on sur l'image sociétale de ce type de « pathologie » ?
3. Les données concernant les petites tailles idiopathiques peuvent-elles être extrapolées à l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel » ?
4. Histoire naturelle de la « maladie »
5. Efficacité à long terme de l'hormone de croissance et après arrêt du traitement ?
6. Quelle est la pertinence clinique de la quantité d'effet observée dans les études ?
7. Tolérance à long terme ?
8. Durée optimale de traitement ?
9. Doit-on maintenir le seuil de -3DS comme critère de remboursement ?
10. Quelles sont les données d'utilisation dont nous pouvons disposer (durée d'utilisation, motifs d'arrêt, observance) ?
11. Doit-on réviser les critères d'arrêt du traitement ?
12. Quel est l'impact du retard de croissance sur la qualité de vie (QdV) des patients ?
13. Quel est l'impact du mode d'administration sur la QdV ?
14. Aspects éthiques et sociaux du traitement ?
15. Impact économique du traitement et prise en charge.

Le Comité d'organisation a, en outre, précisé qu'au delà de l'efficacité et de la tolérance des traitements, une démarche globale d'évaluation du service rendu à la collectivité était nécessaire.

### 2.3.3. Service rendu à la collectivité (SeRC)

En 2007, le collège de la HAS a souhaité la mise en place d'un groupe de travail, intitulé « service rendu à la collectivité » (Décision du 20 avril 2007 du collège de la HAS, Bulletin Officiel n°2007-7) (25) dont l'objectif est de porter une réflexion globale sur :

- l'harmonisation de la réflexion relative à l'Intérêt de santé publique (ISP) dans les travaux des différentes commissions de la HAS ;
- l'élargissement du concept d'ISP pour prendre en compte les dimensions extra médicales.

Dans le cadre de son mandat, le groupe a, notamment, été invité à réfléchir aux dimensions extra médicales pouvant être renseignées dans le cadre d'une évaluation globale des technologies de santé. Les termes « service rendu à la collectivité » ont été choisis par le groupe pour exprimer une approche d'évaluation plus large que celle actuelle de l'ISP.

Dans cette logique d'élargissement du champ d'évaluation des technologies de santé, plusieurs dimensions de nature collective ont été identifiées dans un premier temps par le groupe :

- efficacité (rapport coût/efficacité), coût d'opportunité et coût global pour la collectivité ;
- équité, égalité d'accès aux soins ;
- aspects organisationnels et professionnels ;
- effets allant au delà de la personne traitée (externalités)<sup>16</sup> ;
- cohérence avec la politique de santé publique ;
- aspects sociaux ;
- aspects éthiques et moraux ;
- aspects réglementaires/juridiques.

L'évaluation de ces dimensions appelle plusieurs considérations liminaires. D'une part, la qualité de cette évaluation est conditionnée par la robustesse de l'évaluation médicale de l'intérêt au plan individuel des technologies ou programmes de santé à partir des données d'efficacité et de sécurité. D'autre part, les dimensions collectives ne doivent pas être traitées de façon séparée, ni différée dans le temps, par rapport aux analyses de l'efficacité et de la sécurité qu'elles viennent compléter. Enfin, les méthodologies d'évaluation des différentes dimensions du SeRC n'ont pas toutes le même degré de maturité et d'opérationnalité.

Outre l'identification des dimensions collectives sus citées, le groupe SeRC a énoncé quelques principes dont une démarche d'évaluation globale appellerait la mise en œuvre :

- replacer le produit ou l'acte à évaluer dans une stratégie de prise en charge d'une pathologie dans une population donnée et d'identifier les stratégies alternatives, y compris non médicales, en les considérant de la façon la plus exhaustive possible : autres stratégies de prise en charge, intégrant tout type d'élément financé de façon privée ou collectivement par des fonds alloués à la santé ou non ;
- s'interroger sur les effets médicaux et non médicaux d'une technologie de santé, à court terme et surtout à long terme (exemple : impact des implants cochléaires sur la scolarisation, l'insertion dans la vie familiale et professionnelle) ;
- systématiser l'utilisation d'une approche de type « *benchmarking* » pour comparer la technologie de santé évaluée, les conséquences de sa diffusion et de son utilisation en France, à ce qui se passe dans d'autres pays.

---

<sup>16</sup> Ces externalités pouvant être médicales ou non.

Une grille de sélection des sujets/thèmes pour lesquels la prise en compte de dimensions extra médicales serait nécessaire et pertinente a donc été élaborée (Cf. Annexe 3). Cette grille comporte plusieurs questions destinées à sensibiliser/alerter les personnes impliquées dans l'évaluation d'un sujet sur l'existence d'une problématique relevant des dimensions collectives susmentionnées.

### 2.3.4. Elargissement du champ de l'évaluation

Après une première analyse de la littérature et une première réunion du groupe de travail en septembre 2008, la HAS en accord avec le Comité d'organisation a décidé d'étendre l'évaluation à l'ensemble des indications qui concernent des enfants 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.

L'évaluation a été restreinte aux seules indications de l'hormone de croissance en France qui concernent les enfants non déficitaires. Elle n'a pas concerné la petite taille idiopathique (PTI)<sup>17</sup> et le syndrome de Noonan (indications ayant l'AMM aux Etats Unis).

### 2.3.5. Méta-analyse

Une méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements dans les indications concernées par l'évaluation a été mise en œuvre. Ce travail, supervisé par un chef de projet du Service évaluation économique et santé publique de la HAS, a été externalisé dans le cadre de l'appel d'offre 2008-16 de la HAS visant à référencer des prestataires en évaluation économique et de santé publique.

#### 2.3.5.1. Généralités

Une méta-analyse permet de synthétiser les résultats des essais thérapeutiques répondant à une question thérapeutique donnée (26). Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer l'impartialité de la synthèse et sa reproductibilité (27).

La méta-analyse est une synthèse systématique et quantifiée. Elle est systématique car elle implique une recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés. Elle est quantifiée car elle se base sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet du traitement. L'utilisation des statistiques permet de prendre en compte le fait que les conclusions d'un essai thérapeutique se basent sur des tests statistiques et que les résultats obtenus dans plusieurs essais peuvent être différents, uniquement du fait du hasard.

Elle permet entre autres de (26) :

---

<sup>17</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 (1) 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 (2). 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 (3).

- augmenter la puissance statistique (la probabilité de trouver un résultat significatif) de la recherche d'un effet traitement. La méta-analyse est alors utilisée pour mettre en évidence l'effet du traitement dans une situation où les essais déjà réalisés pris individuellement ne permettent pas de conclure car aucun n'a donné de résultat statistiquement significatif ;
- réconcilier des résultats apparemment discordants et de lever le doute ;
- augmenter la précision de l'estimation de la taille de l'effet du traitement, en la basant sur une plus grande quantité d'informations, consécutive à l'augmentation du nombre de sujets prenant part à la comparaison ;
- synthétiser une somme d'informations parfois très importante ;
- tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients ;
- expliquer la variabilité des résultats entre essais (notamment par suite de biais dans certains essais) ;
- réaliser des analyses en sous groupes et d'effectuer une recherche des groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement, ou au contraire ne pas en bénéficier (la prise en compte simultanée de plusieurs essais apporte une plus grande variété dans les caractéristiques de base des patients étudiés et aussi des effectifs accrus dans les sous groupes ; elle permet aussi de vérifier qu'un résultat d'un sous groupe se retrouve sur l'ensemble des essais) ;
- mettre un essai en perspective en le confrontant aux autres essais du domaine ;
- constater le manque de données fiables dans un domaine et mettre en place un essai ;
- répondre à une question non initialement posée par les essais.

Les calculs de méta-analyse se réalisent à partir des effectifs et les nombres d'événements des essais inclus dans la méta-analyse. A partir de ces données, un indice d'efficacité est calculé pour chaque essai. Cet indice d'efficacité quantifie l'intensité de l'effet. Les indices d'efficacité de chaque essai sont ensuite combinés entre eux afin de produire un seul indice, résumant l'ensemble des essais. Cet indice global est appelé indice d'efficacité commun.

Une hypothèse fondamentale est cependant nécessaire pour donner un sens au principe de la méta-analyse. En effet, il n'est possible d'envisager de méta-analyse, c'est à dire de regrouper plusieurs essais pour estimer l'efficacité d'un traitement, que si l'on considère que la quantité d'effet de ce traitement est une constante, et donc que chaque essai thérapeutique mesure cette même constante. Les irrégularités obtenues dans la réalité, entre plusieurs essais thérapeutiques, ne devraient résulter que de fluctuations aléatoires. Ainsi, il serait possible de modéliser une série d'essais comme une série de mesures d'un même effet traitement, soumises à des fluctuations d'échantillonnages. Les calculs de méta-analyse cherchent alors la meilleure estimation possible de cet effet traitement commun. Ce modèle de base peut être compliqué en considérant un modèle aléatoire où l'effet traitement réel que cherche à estimer un essai varie lui aussi d'un essai à l'autre, du fait des différences entre essais (patients étudiés ou modalités thérapeutiques). Ces variations sont néanmoins uniformément distribuées autour d'une valeur moyenne, valeur que cherche à estimer la méta-analyse.

### 2.3.5.2. Méthodes

La méta-analyse a été effectuée conformément à un protocole établi avant la recherche formelle des essais et l'analyse des données. Elle a été réalisée et rapportée suivant les recommandations QUOROM : *Quality of Reporting of Meta-analyses* (28) quand celles-ci s'appliquaient. Les principaux éléments de méthode sont rappelés ci-dessous.

### 2.3.5.3. Objectif de la méta-analyse

Évaluer l'efficacité clinique des traitements par l'hormone de croissance dans les retards de croissance chez l'enfant non déficitaire par la méta-analyse des études de plus haut niveau de preuve (essais randomisés).

### 2.3.5.4. Recherche des essais

Recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés en utilisant :

1. les bases bibliographiques Pubmed (de 1996 à janvier 2009), Embase (jusqu'en janvier 2009), CDSR (*Cochrane Controlled Trials Register*) (base interrogée en janvier 2009) ;
2. la bibliographie des essais trouvés ;
3. les *abstracts* de congrès (en utilisant la base ISI) ;
4. les registres d'essais interrogés en janvier 2009 (*ClinicalTrials.gov*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform*) et les sources d'informations sur les essais disponibles sur Internet (*ClinicalStudy-Results.org*, IFPMA).

Les sites suivants, susceptibles de comporter des informations sur des essais cliniques pouvant être inclus dans la méta-analyse ont été consultés : *The US Food and Drug Administration* (FDA) web site, Medscape, EMA, Google scholar.

### 2.3.5.5. Critères de sélection des essais éligibles

Les critères de sélection des essais éligibles étaient les suivants :

- essais prospectifs, contrôlés, randomisés en double aveugle ou en ouvert ;
- essais comparant un traitement par hormone de croissance (quelle que soit la spécialité et la dose) au placebo (ou à l'absence de traitement) ou à un autre traitement actif ;
- essais incluant des patients présentant une des situations cliniques suivantes :
  1. retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ;
  2. retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi ;
  3. retard de croissance lié à une insuffisance rénale ;
  4. retard de croissance lié à un syndrome de Turner ;
  5. retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.

### 2.3.5.6. Évaluation de la qualité des essais

La qualité méthodologique de tous les essais pouvant potentiellement être inclus a été évaluée en analysant l'imprévisibilité de la randomisation (29,30), l'attrition<sup>18</sup> et sa description, et l'adéquation de la méthode d'insu.

---

<sup>18</sup> Attrition : différences entre les groupes initiaux et les groupes finaux, liés à des sorties d'essai ou des interruptions de traitement.



### 2.3.5.7. Critères de jugement et méthodes statistiques

Les critères de jugement suivants ont été systématiquement recherchés dans les publications des essais :

1. taille définitive en cm
2. taille définitive en SDS
3. taille en cm (à la fin de la période de suivi de l'essai)
4. taille en SDS (à la fin de la période de suivi de l'essai)
5. changement de taille en cm (entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi)
6. changement de taille en SDS (entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi)
7. vitesse de croissance en cm/an calculé sur l'ensemble de l'essai
8. vitesse de croissance en cm/an calculé sur la 1<sup>ère</sup> année du suivi
9. vitesse de croissance en SDS calculé sur l'ensemble de l'essai
10. changement dans la vitesse de croissance en cm/an (à 1 an en général ou entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi)
11. changement dans la vitesse de croissance en SDS (à 1 an en général ou entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi)
12. succès thérapeutique (défini comme la fréquence d'obtention d'une taille adulte considérée comme "normale" ou satisfaisante).

Les calculs de méta-analyse ont été effectués pour les critères de jugement continus en employant la différence des moyennes pondérées (*Weighted Mean Difference* : WMD) comme mesure de l'efficacité du traitement évalué (par rapport à son contrôle). L'estimation globale de la taille de l'effet a été obtenue en utilisant un modèle d'effet fixe et une méthode de combinaison basée sur la moyenne pondérée par l'inverse de la variance. L'hétérogénéité a été estimée à l'aide du test d'hétérogénéité de Cochran et par la statistique I<sup>2</sup>. En cas d'hétérogénéité, celle-ci a été explorée afin de tenter de l'expliquer. Le recours à un modèle aléatoire a été évité car cette approche, en prenant en compte l'hétérogénéité sans l'expliquer, fait courir le risque de méconnaître ce point et conduit à une synthèse réductionniste. En effet, une hétérogénéité non explicable doit toujours faire émettre des réserves sur l'interprétation du résultat de la méta-analyse (même lors de l'utilisation d'un modèle aléatoire).

Les résultats des méta-analyses ont été représentés graphiquement à l'aide du *Forest plot*. Sur ce graphique, apparaissent les effets traitements de chaque essai, suivi par le résultat global de la méta-analyse. Les effets traitements sont représentés par un petit trait vertical entouré par un segment de droite horizontal matérialisant l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation. Un trait vertical matérialise sur le graphique l'effet nul. Il s'agit pour les différences comme la WMD de la valeur 0 et pour les risques relatifs (et autres mesures multiplicatives) de la valeur 1. Ce trait sépare verticalement le graphique en 2 zones : celle des effets bénéfiques et celle des effets délétères, en fonction du sens de la comparaison et de la direction du critère de jugement. Avec les différences traitement étudié - traitement contrôle, les effets bénéfiques se situent dans la zone des différences négatives pour les critères continus dont une augmentation de valeur à une valeur péjorative. Par contre avec les critères où une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration, les effets bénéfiques se situent dans la zone des différences positives. Lorsqu'un intervalle de confiance englobe la valeur d'absence d'effet, cela correspond à une différence non statistiquement significative. L'équivalent graphique d'une différence statistiquement significative correspond à un intervalle de confiance à 95 % qui n'englobe pas l'effet nul. Pour démontrer statistiquement un effet bénéfique, il faut un intervalle de confiance entièrement dans la zone des effets bénéfiques.

## 2.3.6. Méthodologie d'évaluation économique

### 2.3.6.1. Rapport coût-efficacité

#### ► Généralités et objectif

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'études évaluant l'efficacité des traitements dans le contexte du système de santé français dans les indications retenues dans la présente réévaluation de classe thérapeutique.

Les évaluations économiques mises en œuvre se sont fondées sur une représentation schématique de la réalité des traitements et visaient à confronter les coûts des traitements à leurs bénéfices. Cette représentation intègre les 2 contraintes antagonistes classiques de toute modélisation : représentativité (capacité suffisante à rendre compte de la réalité) et applicabilité (capacité à être confronté à la réalité). Représentativité et applicabilité sont en concurrence : plus un modèle est représentatif (et donc complexe), moins il est applicable en raison du détail de données nécessaire.

Les objectifs de la démarche visaient à :

- synthétiser l'information provenant de différentes sources (essais cliniques, études observationnelles, données épidémiologiques, etc.) ;
- intégrer la dimension temporelle de la prise en charge thérapeutique (évaluation jusqu'à l'âge adulte, actualisation des paramètres, etc.) ;
- prendre en compte l'incertitude relative à l'efficacité des traitements (en particulier compte tenu du caractère hétérogène des données disponibles) ;
- prendre en compte l'incertitude relative à l'ensemble des autres paramètres de l'évaluation et identifier les paramètres clés.

De façon générale, une analyse coût-efficacité compare le coût nécessaire à la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique (coût exprimé en unités monétaires) à son efficacité médicale (efficacité exprimée en unités physiques) par rapport une situation de référence (i.e. à une technologie de santé en place ou à l'absence de technologie). Elle est synthétisée sous forme d'un ratio coût/efficacité.

L'objectif de la présente évaluation économique était d'estimer le rapport coût/efficacité d'un traitement par hormone de croissance par rapport à l'absence de traitement et à en identifier les principaux déterminants dans chacune des indications<sup>19</sup>.

#### ► Choix de l'indicateur d'efficacité et horizon temporel de l'évaluation

La question centrale de l'évaluation du rapport coût/efficacité des traitements réside dans le choix des indicateurs de conséquences. Dans le cas de l'hormone de croissance, chez l'enfant, l'objectif principal des traitements consiste en une normalisation de la taille adulte. La mesure la plus robuste de cet effet (dans les études et les données des industriels) était la taille finale, c'est à dire la taille à la fin de la croissance exprimée en cm ou relativement à la norme adulte. Les autres indicateurs de bénéfice clinique étaient des indicateurs intermédiaires : taille atteinte à l'issue du traitement, vitesse de croissance, taille normée en fonction de l'âge. D'autres impacts ont également été mesurés dans les études : énergie, indice de masse corporelle, de masse graisseuse, etc.

---

<sup>19</sup> Excepté l'indication concernant les enfants petits présentant une mutation du gène SHOX qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation économique (cf. 9.7).



Au delà de la taille finale adulte, l'hormone de croissance vise à améliorer la qualité de vie des patients et peut avoir un impact sur tout ou partie des dimensions mesurées, les principales étant le comportement, l'intégration sociale, l'anxiété et la dépression. Toutefois, compte tenu de l'absence d'études de bonne qualité méthodologique évaluant la qualité de vie, la construction d'un modèle évaluant le rapport coût/utilité des traitements n'a pas été possible<sup>20</sup>.

L'approche retenue a donc consisté à évaluer le rapport coût/efficacité incrémental, i.e. coût moyen incrémental par cm gagné sur la taille finale dans chacune des indications.

#### Méthode et principales hypothèses<sup>21</sup>

L'évaluation reposait sur l'estimation du coût total des traitements et de leur efficacité à partir de l'âge de début de traitement, des coûts annuels de traitement (en fonction de l'âge et du poids du patient ainsi que le coût moyen de la somatotropine), de la durée totale de traitement ainsi que des bénéfices en termes de taille adulte atteinte.

Compte tenu des variations de taille et de poids en fonction du sexe, les rapports coût/efficacité ont été estimés séparément chez les garçons et chez les filles quand l'indication concernait les 2 sexes.

L'impact de l'observance au traitement a été pris en compte en termes de coût de traitement et d'efficacité. Mais les coûts des événements indésirables graves ne l'ont pas été.

L'analyse des coûts a été effectuée du point de vue de l'Assurance Maladie. Seuls les coûts des traitements ont été pris en compte. En effet, la littérature indiquait que les autres coûts directs, en particulier les coûts associés au suivi représentaient moins de 4 % des coûts directs (3). Ces autres coûts directs liés au suivi pouvaient comprendre les coûts des consultations, les coûts infirmiers liés aux injections le cas échéant ainsi que les coûts des examens complémentaires (suivi biologique et radiologique). Les coûts indirects, tels que les pertes de revenus et les coûts de transport induits pour les parents n'ont également pas été pris en compte.

L'efficacité des traitements a été évaluée à partir de la taille adulte finale atteinte *versus* l'absence de traitement. Elle reposait sur la taille adulte atteinte (i.e. taille à 20 ans) en cm. Les résultats de la méta-analyse ont été privilégiés.

Il a été fait l'hypothèse d'une répartition uniforme des gains sur la taille finale sur la durée du traitement. Il a été considéré que les patients non répondeurs au cours de la première année de traitement ne tiraient pas de bénéfice (absence de gains acquis sur la taille finale). Il a également été supposé que chez les patients ayant arrêté prématurément le traitement, les gains acquis sous hormone de croissance étaient conservés (hypothèse de persistance des gains). L'hypothèse de non persistance des gains chez les patients non observants a été testée dans les analyses de sensibilité.

Les bénéfices ainsi que les coûts de traitement ont fait l'objet d'une actualisation (taux identique de 4 %<sup>22</sup>). L'absence d'actualisation ou des actualisations à des taux différents (1,5 % et 5 %) sont présentées dans les analyses de sensibilité.

---

<sup>20</sup> : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé dans un rapport d'évaluation technologique du traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner a effectué une analyse coût-utilité. Cette analyse qui présente des limites importantes au plan méthodologique est décrite dans la partie du présent rapport d'évaluation relative au Syndrome de Turner (cf. 6 Syndrome de Turner).

<sup>21</sup> Les évaluations ont été réalisées en 2009-2010, c'est-à-dire antérieurement à la publication du guide méthodologique de la HAS « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ».

<sup>22</sup> Préconisations Commission Evaluation Economique et Santé Publique de la HAS (cf. note de bas de page ci-dessus).

Afin de tester la robustesse de l'évaluation et d'identifier les zones importantes d'incertitudes, des analyses de sensibilité ont été conduites sur l'ensemble des paramètres.

Les simulations ont été réalisées avec le logiciel Microsoft Excel 2000.

#### ► Paramètres de l'évaluation

Excepté le prix des spécialités et le taux de remboursement des spécialités, tous les autres paramètres de l'évaluation étaient spécifiques de chacune des indications et les hypothèses et modalités fondant leurs évaluations sont rapportées dans les chapitres spécifiquement consacrés aux différentes indications. Seules les caractéristiques principales des paramètres sont décrites ci-dessous.

L'estimation du coût des traitements s'est fondée sur le coût moyen de traitement journalier. Ce coût a été estimé à partir des prix public TTC des spécialités commercialisées au 1<sup>er</sup> septembre 2008 (d'après la Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)) (cf. Annexe 6).

Les prix des spécialités variaient en fonction des présentations (multi doses ou mono doses, avec ou sans dispositif d'injection). Le prix d'1 mg de somatotropine était compris entre 24,17 € et 36,65 € selon les spécialités et entre 29,49 € et 33,35 € respectivement pour les formes multi doses avec dispositif d'injection et les formes multi doses sans dispositif.

Les formes multi doses avec dispositif permettent une meilleure adaptation de dose (sans erreur de manipulation ni gâchis). Le coût moyen d'1 mg de somatotropine pour ces formes était par ailleurs le coût moyen le moins élevé. Ce coût moyen a été retenu dans l'analyse pour le scénario de référence, i.e. 29,49 €/mg de somatotropine. L'estimation du coût du traitement se fondait sur les posologies journalières (mg/kg de poids corporel) de chacune des indications.

La fréquence des injections a été supposée quotidienne.

Le taux de remboursement des spécialités était de 100 %.

L'estimation des paramètres a reposé sur les données issues de la méta-analyse des essais cliniques, ainsi que, pour ce qui concerne les analyses de sensibilité sur les données fournies par les industriels (essais cliniques et études observationnelles) et, le cas échéant sur les données de la littérature et l'avis du groupe de travail.

Ces paramètres étaient les suivants :

- bénéfices du traitement en termes de taille finale atteinte ;
- âge moyen des patients en début de traitement ;
- durée totale de traitement ;
- taille moyenne en début de traitement ;
- poids pour l'âge ;
- variation du poids au cours du traitement ;
- taille finale atteinte en l'absence de traitement.

#### ► Hypothèses principales

Les données d'efficacité en termes de taille finale atteinte ont été prises en compte que les résultats aient été obtenus après traitement à la dose quotidienne de l'AMM ou pour des doses supérieures (choix favorisant *a priori* les traitements).

L'estimation du coût des traitements est dépendante de l'estimation du poids du patient. Peu de données étaient disponibles quant au poids des enfants dans l'indication au moment de l'initiation du traitement et à son évolution durant le traitement.

L'hypothèse d'un rapport poids/taille constant durant le traitement a été retenue pour les indications « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » et « syndrome de Turner » (soit des poids de – 3 SDS la 1<sup>ère</sup> année de traitement puis de – 2 SDS jusqu'à la fin du traitement). Dans le syndrome de Prader-Willi, les estimations se sont fondées sur un rapport poids pour âge moyen constant durant le traitement, correspondant au 50<sup>e</sup> percentile et à une hypothèse de surpoids par rapport à la taille dans cette indication. Enfin, dans l'indication « insuffisance rénale chronique », l'hypothèse d'un poids de – 3 SDS en début de traitement puis d'un poids au 9<sup>e</sup> percentile par âge et par sexe a été retenue. Compte tenu des incertitudes sur ce paramètre, des hypothèses alternatives relatives au poids des patients ont été testées dans les analyses de sensibilités pour chacune des indications.

La durée de traitement dépend de l'âge au début du traitement et de l'âge à l'arrêt du traitement. La survenue d'effets indésirables graves n'ayant pas été prise en compte dans l'évaluation et le patient ayant été considéré comme répondeur au traitement, ce dernier ne dépend plus que du ralentissement de la vitesse de croissance et de l'âge osseux. Le choix de la durée de traitement s'est fondé sur les durées des essais et des études observationnelles, l'âge de fin de la puberté selon le sexe (données de la littérature et avis du groupe de travail).

#### ► Scénario de référence

Les valeurs des paramètres du scénario de référence sont données pour chacune des indications et concernent :

- paramètres économiques (coût d'1 mg de somatotropine, taux de remboursement, taux d'actualisation) ;
- paramètres d'efficacité (dose mg/kg de poids corporel/jour, taille en début de suivi (absence de traitement) ou en début de traitement, taille adulte atteinte (fin de suivi), gain de taille en l'absence de traitement) ;
- autres paramètres cliniques (poids, âge de début du traitement, durée de traitement).

#### ► Résultats

Les résultats présentés pour chacune des indications concernaient :

- le coût annuel de traitement par patient par sexe et par âge ;
- le coût total de traitement pour un patient par sexe ;
- l'efficacité incrémentale des traitements (cm) selon le sexe ;
- le rapport coût/efficacité des traitements (coût/cm gagné) selon le sexe.

#### ► Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité ont porté sur les valeurs des paramètres suivants :

- coût d'1 mg de somatotropine ;
- efficacité des traitements ;
- taille finale atteinte en l'absence de traitement ;
- dose ;
- âge de début de traitement (en fonction des indications) ;
- poids de l'enfant (en fonction des indications) ;
- gain sur la taille chez les patients ayant arrêté le traitement ;
- taux d'actualisation.

#### ► Limites de l'évaluation

L'approche s'est limitée à une évaluation des rapports coût/efficacité incrémentaux dans chacune des indications. Il n'a pas été possible de construire un modèle évaluant les rapports coût/utilité des traitements compte tenu de la qualité des études évaluant la qualité de vie quand elles étaient

disponibles. Ainsi, les rapports coûts/efficacité sont exprimés en coûts moyens incrémentaux par cm gagné sur la taille adulte atteinte dans chacune des indications. Il n'est donc pas possible d'en apprécier le caractère coût efficace en les comparant par exemple aux seuils généralement admis au plan international et exprimés en coût/années de vie ajustées sur la qualité de vie.

Compte tenu des incertitudes relatives à l'efficacité des traitements sur des indicateurs autres que ceux de la taille, l'évaluation n'a pas intégré les bénéfices potentiels au plan économique liés par exemple à une éventuelle meilleure insertion scolaire ou professionnelle.

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 différentielle des gains relativement à la taille adulte est de nature à sous estimer le rapport coût/efficacité des traitements.

On peut également 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.

A l'inverse, la non prise en compte des éléments suivants conduit à une surestimation de l'efficacité des traitements et potentiellement à une sous estimation des coûts :

- complications (augmentation des coûts principalement) ;
- inobservance (diminution de l'efficacité à coût constant) ;
- variation de l'efficacité en fonction de la durée de traitement ;
- relation dose-effet

Enfin, les incertitudes relatives à l'efficacité des traitements (généralement fondée sur 1 étude de très faible qualité méthodologique), à l'histoire naturelle des pathologies (en particulier, taille adulte atteinte et croissance en l'absence de traitement) ainsi qu'aux modalités de prises en charge (âge en début de traitement, durée de traitement, âge d'arrêt des traitements) ont conduit à fonder l'évaluation sur un certain nombre d'hypothèses après analyse d'études épidémiologiques (pouvant ne pas être transposables à la situation française) et avis des experts du groupe de travail. Ce point limite très fortement la validité des résultats qui néanmoins en l'absence de données alternatives disponibles peuvent permettre d'éclairer la décision au plan économique.

### **2.3.6.2. Analyse budgétaire**

#### **► Généralités et méthodologie générale**

L'objet de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est d'estimer l'incidence financière sur le budget d'un acteur du système de santé, de l'introduction, du retrait ou de la modification de stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une modification réglementaire (32). Elle aide ainsi à déterminer les besoins ou les opportunités de financement de l'acteur ou des acteurs concerné(s). Elle fournit en outre un cadre synthétisant les connaissances disponibles, à un moment donné et pour un payeur donné, sur l'état d'une pathologie, sur ses traitements usuels et sur l'effet d'une modification de ces derniers (32).

L'objet de l'AIB est différent de celui de l'évaluation économique qui évalue les coûts et les résultats d'une nouvelle stratégie pour en estimer par exemple le ratio coût/efficacité. En particulier, ce ratio est net d'effets d'échelle, c'est à dire qu'un traitement coût-efficace à l'échelle individuelle restera coût-efficace quelque soit le nombre de patients traités. L'impact budgétaire d'un traitement est directement proportionnel à la taille de la population rejointe (32).

L'AIB est une analyse limitée aux coûts devant être perçue comme un outil d'analyse complémentaire destiné à aider la prise de décision en matière d'utilisation, de financement, de remboursement d'un bien ou d'un service médical. Sa question n'est pas celle de l'efficacité mais de la capacité à payer (« *affordability* ») du financeur<sup>23</sup> (32).

Les principaux facteurs intervenant dans le calcul d'une AIB sont les suivants (32) :

- la taille de la population cible déterminée à partir de la population totale, de la prévalence et de l'incidence de la pathologie dans le périmètre géographique du payeur et des restrictions de l'accès au traitement (et/ou au remboursement) définies par le payeur ;
- la taille de la population rejointe (part de la population cible diagnostiquée et traitée) ;
- les schémas de traitements ;
- les coûts unitaires de chaque ressource utilisée.

#### ► Analyse budgétaire de l'hormone de croissance

L'AIB procède d'une analyse différentielle visant à déterminer l'impact pour une pathologie d'une modification de prise en charge, généralement par comparaison des coûts avant et après l'introduction de la nouvelle thérapie (32). La présente analyse budgétaire s'inscrit dans le cadre d'une réévaluation de classe thérapeutique et vise uniquement à évaluer les budgets annuels de ces traitements pour chacune des indications concernant des enfants non déficients (pour l'Assurance Maladie), ces informations n'étant pas directement disponibles dans les systèmes d'information de l'Assurance Maladie.

L'estimation de l'impact budgétaire des traitements par l'hormone de croissance a consisté à évaluer, en 2008, le coût des traitements dans la population estimée des enfants traités dans chacune des indications en tenant compte du taux d'acceptation du traitement, ainsi que des taux d'arrêt à 1 an (inobservance et non réponse).

Les populations ont été déterminées à partir des données INSEE (33) et des données de prévalence et d'incidence des différentes conditions pour lesquelles le traitement est indiqué, estimées d'après la littérature ou le cas échéant après avis du groupe de travail.

La part des patients non répondeurs au traitement et/ou non observants a été estimée sur avis des experts du groupe de travail et/ou le cas échéant d'après la littérature.

Les principaux paramètres de l'évaluation étaient les suivants :

- dose (mg/kg/jour)
- Taux de remboursement
- coût moyen des traitements (€/mg) ;
- prévalence à la naissance ou données épidémiologiques spécifiques le cas échéant (enfants nés petits pour l'âge gestationnel, insuffisance rénale chronique) ;
- % de patients diagnostiqués et traités (garçons) ;
- % de patients diagnostiqués et traités (filles) ;
- répartition population traitée (filles/garçons).

#### ► Limites de l'analyse budgétaire

L'analyse se fonde pour une part importante sur l'évaluation économique menée dans chacune des indications dont la validité limitée des résultats réduit de fait celle de l'analyse budgétaire.

---

<sup>23</sup> : En toute logique, l'AIB devrait suivre une évaluation économique de type coût-efficacité ou coût-utilité. Il serait en effet paradoxal d'étudier une stratégie dont on n'aurait préalablement pas démontré l'intérêt médico économique. La question de la capacité à payer suit logiquement celle de l'efficacité (32).

## 2.4. Evaluation, cadre commun

### 2.4.1. Introduction

Il existe, dans la littérature internationale, une controverse au sujet de l'utilisation de l'hormone de croissance. Cette controverse a émergé quand il a été possible de produire de l'hormone par génie génétique (technique de l'ADN recombinant) et que les indications se sont élargies aux enfants non déficitaires. Elle porte sur :

- le caractère pathologique de la petite taille ;
- le dilemme clinique des traitements (balance bénéfice risque) et ;
- le dilemme éthique qui leur est associé, en particulier, au delà des 2 principes de bienfaisance et de non malfeasance, les questions liées à l'autonomie du patient et de justice.

Elle s'inscrit dans un cadre historique d'évolution du champ de la médecine et dans un contexte d'incertitude au plan de l'évaluation des traitements en termes d'efficacité et de tolérance.

Un certain nombre de ces éléments sont communs à l'ensemble des indications concernant les enfants non déficitaires. C'est la raison pour laquelle ils sont présentés dans le présent chapitre qui vise à fournir un cadre commun d'évaluation. En particulier, ce cadre commun s'attache à faire le point des données scientifiques disponibles concernant l'hormone de croissance sur les thématiques suivantes :

- controverse liée au caractère pathologique de la petite taille (cadre théorique, stéréotypes sociaux ainsi qu'impact psychologique et en termes de qualité de vie de la petite taille) ;
- place de la prise en charge médicale : intérêts des différentes parties prenantes et retentissement sociétal ;
- efficacité des traitements : bénéfices des traitements, controverse en matière d'appréciation des bénéfices, et externalités positives ;
- risques et autres impacts : tolérance, observance, données d'usage, externalités négatives pour le patient, sa famille et la population non traitée ;
- autonomie de la personne traitée et responsabilité médicale ;
- capacité de financement des systèmes de santé et équité.

### 2.4.2. La petite taille : une pathologie ?

#### 2.4.2.1. Cadres théoriques

Au sens général, la médecine vise à prévenir et à éliminer les pathologies, à soulager la souffrance qui leur est associée et à restaurer un état de santé satisfaisant (34). La prise en charge médicale des enfants de petite taille ne présentant pas de déficit en hormone de croissance s'intègre dans les objectifs généraux de la médecine si la petite taille est considérée comme un état pathologique ou si favoriser la croissance contribue pour eux à un meilleur état de santé (34).

Le caractère pathologique de la petite taille dépend des perspectives théoriques retenues, de la façon dont est définie la santé, des normes de la société ainsi que des stéréotypes associés à la petite taille et de leur caractère potentiellement délétère.



### ► Cadre théorique défavorable au caractère pathologique

La théorie analytique retient la pathologie comme concept de base et définit la santé comme l'absence de pathologie. La pathologie est vue comme un état dans lequel le fonctionnement organique ou mental est perturbé (34-36).

Dans l'approche analytique, la petite taille (en l'absence de déficit avéré en hormone de croissance) ne peut constituer une pathologie dans la mesure où aucun dysfonctionnement organique ou mental n'est identifié.

### ► Cadres théoriques et réflexions favorables au caractère pathologique

La théorie holistique retient comme concept de base la santé et la pathologie est définie par rapport à la santé dans le sens où elle constitue le processus physique ou mental qui tend à affecter la santé (34).

Dans l'approche holistique, la petite taille peut être considérée comme pathologique si elle est de nature à compromettre la bonne santé de l'individu au sens de sa capacité à agir et à se réaliser dans son environnement. Aucune des 2 approches ne permet donc de définir de façon systématique la petite taille, en tant que telle, comme une pathologie.

Par ailleurs, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a retenu, en 1946, dans le préambule de sa constitution, la définition suivante de la santé : « La santé est un état de complet bien être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. » (37). Cette définition n'a pas été modifiée depuis. Elle implique que tous les besoins fondamentaux de la personne soient satisfaits, qu'ils soient affectifs, sanitaires, nutritionnels, sociaux ou culturels. La santé s'inscrit de ce point de vue dans le cadre d'un développement global et, si possible, équilibré et harmonieux.

Baxter rappelait que normalité et anormalité se définissaient conformément à un standard défini par rapport à une ou des valeurs moyennes (38). Ainsi, pour une variable dont la distribution suit la loi Normale<sup>24</sup> dans la population, par convention, la mesure dite normale se trouve dans un intervalle de  $\pm 2$  déviations standards autour de la moyenne, soit 95 % de la population, ce qui conduit à considérer 5 % de la population comme anormale pour cette mesure (38).

En ce sens, Canguilhem (39) indiquait que lorsqu'on examinait le fait pathologique, il existait de nombreux cas où le normal et le pathologique apparaissaient comme de simples variations quantitatives d'une variable continue (la glycémie dans le diabète, par exemple, mais c'est également le cas de la taille). Toutefois pour revêtir un caractère pathologique toute différence au plan quantitatif devait être considérée d'un point de vue qualitatif.

En effet, Canguilhem (39) établissait une distinction entre les concepts, proches mais non identiques, d'anomalie et de pathologie. Pour lui, une anomalie ne s'assimile pas toujours à une pathologie. Ainsi, une anomalie morphologique doit être évaluée du point de vue de ses conséquences : si elle ne perturbe ni les fonctions vitales, ni la vie avec tout ce que celle-ci peut comporter de relations sociales, elle ne saurait être considérée comme « pathologique ». L'anomalie n'est pathologique que si elle est ressentie comme telle : c'est le sujet qui détermine la frontière entre le normal et le pathologique dès lors qu'il éprouve un *pathos*, c'est à dire un sentiment d'anormalité, la sensation d'un écart par rapport aux autres ou à ses normes habituelles.

---

<sup>24</sup> : Si une distribution est gaussienne, 68 % de la population se situe dans l'intervalle de  $\pm 1$  SD autour de la moyenne, 95 % dans l'intervalle de  $\pm 2$  SD et 99,7 % dans l'intervalle de  $\pm 3$  SD.

En ce sens, le pathologique induit un sentiment de diminution « Pathologique implique un *pathos*, sentiment direct et concret de souffrance et d'impuissance, sentiment de vie contrariée » (39).

En 1990, Kelnar (40) distinguait également les plans quantitatifs et qualitatifs pour définir la normalité. Il rappelait que la médecine se place du point de vue quantitatif pour définir la normalité dans le sens où elle fixe des bornes limites pour la plupart des variables biologiques continues. Il lui paraissait plus approprié de définir la normalité sur un plan qualitatif (fonctionnement physiologique et psychologique correcte). Pour Kelnar, on doit permettre à un enfant normal, i.e. ne souffrant d'aucune pathologie, correctement nourri et en sécurité d'un point de vue affectif, de grandir normalement et d'atteindre son potentiel en termes psychologique et de taille. Un enfant peut être « normal » d'un point de vue physiologique mais être contrarié dans son développement psychologique par son contexte social, en fonction de la façon dont ses besoins rejoignent ou non les attentes de sa famille et de la société dans laquelle il évolue (40).

En conclusion pour ces auteurs (39,40) et selon l'OMS (37), au sens théorique, la seule petite taille ne paraît pas devoir être considérée de façon systématique comme une pathologie. Elle deviendrait pathologique dès lors qu'elle affecterait l'individu au point de le perturber dans son développement au sens global, en termes physique, psychologique et social.

#### **2.4.2.2. Taille et stéréotypes sociaux**

Aux deux extrêmes, les tailles inhabituelles sont associées à des stéréotypes sociaux (41). La littérature suggère que les stéréotypes relatifs à la taille (positifs pour les grandes et négatifs pour les petites) sont déjà présents chez les très jeunes enfants (42-44). Des études expérimentales ont montré que taille et statut se confondaient : chez de jeunes adultes, les hommes grands se voyant attribuer des qualités associées à la réussite et les individus exerçant des métiers valorisés socialement s'estimaient plus grands que ceux exerçant des métiers à faible statut social (45). Dans le monde du travail, des études ont montré que la petite taille était considérée comme un désavantage en termes d'avancement ou de mobilité professionnelle, même si pour certaines professions une petite taille pouvait constituer un avantage (46,47). Aux Etats-Unis, Persico et Postlewaite (48) ont montré dans une étude publiée en 2004 que les salariés les plus grands bénéficiaient d'une prime en terme salarial par rapport aux autres. A partir de données d'une enquête menée par l'INSEE, Herpin en 2003 indiquait qu'une taille élevée constituait un atout économique pour l'homme en termes de carrière professionnelle (avancement, postes d'encadrement, etc.) (6). Néanmoins, certaines études internationales ont montré que l'influence de la taille était réduite quand des facteurs tels que le niveau d'éducation ou d'autres caractéristiques individuelles étaient prises en compte : l'association entre niveau de revenu et taille étant faible quand les facteurs confondants étaient contrôlés (niveau d'éducation, statut marital et origine ethnique) (44,45).

Au plan de la vie personnelle, Herpin (6) indiquait que la vie de couple était moins fréquente parmi les hommes de petite taille, cette situation n'étant pas due à leur condition sociale et, bien que les ouvriers soient en moyenne plus petits que les cadres, les effets de la taille sur la mise en couple étaient de même intensité quelque soit le milieu social. Dans la littérature, les hommes de grande taille étaient moins souvent célibataires (6). Herpin précisait que la petite taille chez l'homme rendait plus difficile la mise en couple du fait de l'existence d'une convention sociale d'écart de taille dans le couple en faveur de l'homme. Dans l'enquête INSEE, cet écart de taille entre homme et femme était en moyenne de +12 cm ± 8cm (6).

Enfin, en 2005, Grimberg *et al.* ont montré qu'il existait un biais en termes de distribution par sexe chez les enfants adressés en consultation médicale en raison de leur petite taille (49). Cette surreprésentation masculine (2 fois plus de garçons que de filles alors qu'ils ne sont pas plus susceptibles d'être petits) conduisait Grimberg *et al.* à suggérer une difficulté plus grande d'un point de vue culturel et social à accepter une petite taille chez les garçons (49).

#### **2.4.2.3. Impact au plan psychologique de la petite taille**



### ► Un impact identifié dans les premières études publiées

La littérature rapporte que, pour une majorité de praticiens la petite taille, chez un enfant en bonne santé même si elle constitue une caractéristique isolée, est perçue comme un désavantage pour l'enfant. Une étude américaine a montré que 56 % des médecins estimait qu'en deçà du 3<sup>e</sup> percentile, la taille pouvait affecter le bien être émotionnel d'un enfant (50).

L'évaluation de l'impact psychologique de la petite taille a historiquement reposé sur des études évaluant cet impact dans des populations d'enfants adressés en consultation médicale. En particulier, une étude américaine menée par Stabler *et al.* auprès de 166 enfants petits adressés en consultation montraient que ces enfants présentaient des troubles du comportement (intérieurisation et extériorisation), une moindre réussite au plan scolaire, et des difficultés au plan social (51).

A l'instar de Stabler *et al.* les études anciennes concluaient à des problèmes d'adaptation sociale liés à une stigmatisation, une immaturité, un manque d'assurance, une anxiété ou à un caractère introverti (51). Mais ces études se fondaient sur des populations pouvant souffrir d'une pathologie spécifique associée à la petite taille ou dont le motif de consultation était précisément la petite taille (45,52).

Néanmoins, la plupart de ces études ont été critiquées méthodologiquement, principalement en raison du caractère hétérogène des populations incluses en termes de diagnostic et d'âge, une surreprésentation du sexe masculin, de leurs faibles effectifs et de l'absence de groupe contrôle ou de comparaison appropriée (45). Les différences s'expliquaient également méthodologiquement par : des différences de sensibilité des outils de mesure utilisés, une invalidation de certains résultats confondant variables psychologiques et sociales et généralisation à partir d'un état psychologique, et absence de contrôle par l'état psychologique initial (53).

### ► Un impact contesté dans les études plus récentes

Des études plus récentes et/ou méthodologiquement plus acceptables ont remis en cause les conclusions des premières études (44,45,54-56).

Skuse *et al.* (57,58) ont cherché à évaluer dans quelle mesure les enfants de petite taille et en bonne santé étaient appréciés et acceptés par leurs camarades (44 enfants âgés de 6 à 11 ans). L'étude était limitée à des enfants adressés en consultation médicale. Néanmoins, elle montrait qu'il n'y avait pas de différence significative d'estime de soi ou d'aptitude sociale en termes d'acceptation par leurs pairs, entre des enfants petits et leurs camarades de classe. La petite taille ne constituait pas le meilleur facteur associé à une moindre adaptation sociale.

En 2000, Kranzler *et al.* (59) ont comparé de façon directe 2 groupes d'enfants de petite taille adressés et non adressés en consultation médicale à un groupe contrôle d'enfants de taille moyenne (90 enfants âgés de 6 à 12 ans, âge moyen 9,6 ans). Les évaluations des enfants petits des 2 groupes (adressés ou non) en termes de niveau intellectuel et de réussite scolaire correspondaient à la moyenne. Les parents des enfants de petite taille adressés en consultation rapportaient significativement plus de troubles du comportement (ensemble des composantes et composante extériorisation : agressivité, hyperactivité et problèmes de conduite) que le groupe des enfants non adressés, qui ne présentait pas de différence avec le groupe contrôle. Les parents des enfants adressés rapportaient également plus de troubles de l'attention. Les auteurs concluaient que les enfants petits non adressés avaient un fonctionnement psychologique et social comparable à celui des enfants de taille normale.

Ross *et al.* en 2004, dans une étude évaluant les bénéfices des traitements en termes psychologique et social, indiquaient que, à l'inclusion, les scores des patients des groupes traités et contrôle étaient comparables à ceux de la population générale en termes d'estime de soi (évaluation par les patients eux-mêmes : acceptation sociale, compétence scolaire, performance

sportive, apparence physique, comportement) et comportementaux (évaluation par les parents). Les auteurs en concluaient que la petite taille n'était pas associée avec une mauvaise image de soi ou des difficultés sur le plan émotionnel ou comportemental (60).

En 2004, Sandberg *et al.* (61), ont évalué chez 956 enfants la relation entre taille, adaptation sociale et relations avec les pairs dans une population générale d'enfants scolarisés. Ils indiquaient que les statures extrêmes avaient un impact minime en termes de fonctionnement social. Ils ne trouvaient aucune association significative entre la taille et les mesures des items relatifs à l'amitié, la popularité, l'acceptation par les pairs et les comportements sociaux. Sandberg *et al.* estimaient que ces résultats ne permettaient pas de justifier des interventions *a priori* destinées à prévenir un risque potentiellement négatif au plan social lié à la taille. Néanmoins, cette étude montrait que les enfants petits étaient perçus comme paraissant plus jeunes, ce qui était corrélé avec une émotivité plus forte et un comportement de repli, de passivité et de victimisation ainsi qu'avec des comportements dominants et agressifs (verbaux et physiques) moindres. Toutefois, compte tenu de la faiblesse des associations au plan statistique, les auteurs indiquaient que les répercussions au plan social, du fait de paraître plus jeune étaient minimes (61).

Visser-van Balen *et al.* (62) ont examiné les points de vue de jeunes adultes, présentant une petite taille idiopathique ou nés petits pour l'âge gestationnel, traités ou non par l'hormone de croissance durant leur adolescence et de ceux leurs parents. Ils n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative au plan psychologique et social entre les groupes traités et non traités mais, le groupe traité rapportait plus de problèmes en relation avec la taille ayant un retentissement psychologique et social durant l'adolescence (62).

Des revues de la littérature ont examiné les résultats des études évaluant les répercussions de la petite taille au plan psychologique et social (44,45,53-56,63,64).

Ces revues s'accordaient sur le fait que les études menées en population générale montraient que les enfants et les adolescents, en tant que groupe, ne souffraient pas de troubles d'ordre psychologique ou social, même s'ils avaient pu souffrir de leur petite taille à un moment donné (44,55,56). En particulier, Sandberg et Voss (54) rappelaient que les données issues de la cohorte prospective *Wessex Growth Cohort* (65), qui avait inclus des enfants de petite taille et en bonne santé, avait permis de mettre en évidence l'absence de troubles d'ordre psychologique et social ou de désavantage au niveau scolaire chez les enfants très petits.

Néanmoins, ces revues concluaient que ces enfants petits adressés en consultation médicale, en moyenne et d'après leurs parents, avaient plus de problèmes psychologiques (estime de soi, apprentissage, comportement, socialisation) que les enfants dont la taille était dans les limites de la normale et que les enfants de petite taille non adressés en consultation (64).

Elles confirmaient en outre que les facteurs socio économiques constituaient de meilleurs facteurs de prédiction que la taille en termes de réussite scolaire ou psycho social (54,65). Une revue systématique de la littérature a identifié les facteurs de risque d'une mauvaise adaptation sociale chez les enfants petits (64). Ces facteurs étaient : être puéril, être un garçon, se faire taquiner, avoir un moindre niveau intellectuel, avoir un frère ou une sœur plus jeune mais de plus grand(e) taille, faire partie d'une famille dont le niveau socio économique est faible.

Enfin, aucune des études analysées dans les revues de la littérature ne permettait de mettre en évidence un effet de l'ampleur de la petite taille et aucune étude ne permettait d'isoler l'effet de la taille perçue (64)

## ► Conclusion

Les revues de la littérature et les études récentes s'accordaient sur le fait que l'intégration, l'adaptation sociale et les caractéristiques psychologiques des enfants petits étaient comparables à celles des enfants de leur âge en population générale.

De plus, la littérature indiquait que chez les enfants petits, la taille ne constituait pas le meilleur facteur associé aux difficultés au plan psychologique et social. Néanmoins, elle s'accordait sur le fait que, dans les études, les enfants adressés en consultations spécialisées et/ou traités par l'hormone de croissance constituaient une population différente de celles des enfants non pris en charge, ceux-ci pouvant être affectés au plan psychologique et social de façon marquée par les conséquences de leur petite taille.

#### **2.4.2.4. Qualité de vie et petite taille**

Une revue de la littérature (66) et 4 études (67-70) permettent d'apprécier l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des enfants (évaluée à l'âge adulte) ou des adolescents petits.

Busschbach *et al.* (67) ont comparé des adultes présentant une petite taille ayant été adressés en consultation pédiatrique durant leur enfance, à des individus de même taille issue de la population générale. L'objectif de l'étude était de savoir si le fait d'être de petite taille à l'âge adulte réduisait la qualité de vie. Busschbach *et al.* ont testé cette hypothèse auprès de 4 groupes d'adultes suivis durant leur enfance (25 adultes présentant un déficit en hormone de croissance, 25 femmes présentant un syndrome de Turner, 26 petite taille idiopathique, et 17 insuffisants rénaux) et 1 groupe d'adulte de petite taille issus de la population générale. La qualité de vie était évaluée au moyen du *Nottingham Health Profile* (NHP) et d'une échelle unidimensionnelle de mesure de l'impact de la petite taille sur la qualité de vie (*Impact of Short Stature on Quality of Life* (ISSQOL)). Les tailles moyennes des individus présentant un déficit en hormone de croissance, des enfants ayant une petite taille idiopathique et de ceux petits dans la population générale n'étaient pas significativement différentes. Les tailles moyennes des femmes ayant un syndrome de Turner et celles des individus souffrant d'insuffisance rénale étaient significativement inférieures à celles des autres groupes. Sur le score total du NHP, il n'y avait pas de différence statistiquement significative, quel que soit le sous groupe de patients, avec le score de référence de la population générale des Pays Bas. Busschbach *et al.* (67) concluaient que l'impact de la petite taille sur la qualité de vie était minime, mais pouvait varier considérablement d'un individu à un autre et vraisemblablement résulter (quand cet 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*). Sur l'ISSQOL, une large majorité des individus aurait souhaité être plus grand qu'il ne l'était. Les auteurs montraient que les individus des groupes suivis médicalement dans l'enfance avaient souffert des inconvénients de leur taille au plan social. Ces inconvénients qui avaient affecté leur vie sociale étant enfant les affectaient à l'âge adulte.

Johansen *et al.* (70) ont comparé la qualité de vie d'adultes présentant une petite taille à celle d'adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et à celle de la population générale. L'évaluation reposait sur le *Short Form 36 health survey* (SF-36) version 2. L'étude était transversale et a inclus 72 individus présentant une petite taille, 88 personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et 264 adultes en population générale. Le groupe des individus de petite taille était hétérogène en termes de diagnostic et les individus de sexe masculin étaient sous représentés. Au total, les sujets inclus étaient âgés de 16 à 61 ans (âge moyen 44 ans). Par rapport aux résultats obtenus, chez les adultes en population générale, l'étude montrait que la petite taille affectait significativement la qualité de vie sur l'ensemble des domaines du SF-36, et plus particulièrement les domaines physiques (état de santé en général, douleur, capacités physiques). Par rapport aux adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'étude mettait en évidence des différences sur les scores de chacun des domaines du SF-36 (les différences étaient significatives pour la santé mentale, le fonctionnement social et la vitalité mais de faible quantité). Les auteurs indiquaient qu'il existait une variabilité inter individuelle importante des scores de qualité de vie au sein du groupe des individus de petite taille.

Deux études (68,69) visant à valider des échelles de qualité de vie fournissaient des éléments de comparaison en termes de qualité de vie entre adolescents présentant une petite taille, traités ou non, et adolescents souffrant d'autres pathologies.

Cramer *et al.* (68) ont comparé la qualité de vie d'adolescents traités par l'hormone de croissance à celle d'adolescents souffrant d'autres pathologies ou de troubles d'ordre médical, chirurgical ou psychiatrique. L'objectif de l'étude était de valider une échelle d'évaluation de la qualité de vie (Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent Malade (VSP-AM)) chez des adolescents traités par l'hormone de croissance (âgés de 11 à 19 ans, traités depuis en moyenne 4 ans). La population étudiée était hétérogène du point de vue des diagnostics (125 déficit en hormones de croissance, 19 petites tailles idiopathiques, 17 syndromes de Turner et 9 autres pathologies). Néanmoins, l'étude indiquait que, sur l'échelle VSP-AM, les scores des adolescents traités par l'hormone de croissance étaient significativement différents de ceux du groupe de comparaison (sur le score total, et sur chacun des domaines, i.e. bien être psychologique, bien être physique, estime de soi, vitalité, amitié et vie personnelle, relations familiales, relations avec les enseignants et relations avec le personnel médical). Les adolescents traités avaient des scores supérieurs dans chacun des domaines excepté l'estime de soi (pas de différence avec les adolescents souffrant de troubles psychiatriques) et les relations familiales (pas de différence avec les adolescents traités chirurgicalement). Les auteurs concluaient que dans la mesure où l'effet de la petite taille était plus marqué sur l'estime de soi que sur les autres domaines de la qualité de vie, le recours à un simple instrument de mesure de l'estime de soi ne permettait pas d'évaluer la qualité de vie des individus traités par l'hormone de croissance.

Norrby *et al.* (69), dans une étude dont l'objectif principal consistait à valider la version suédoise d'une échelle de qualité de vie (*Child Health Questionnaire* (CHQ,2)), ont comparé la qualité de vie de 51 adolescents présentant une petite taille idiopathique à celle de 53 adolescents asthmatiques, 48 adolescents diabétiques et 47 adolescents souffrant d'arthrite juvénile chronique. Les domaines évalués comprenaient les activités physiques, le retentissement social, la perception générale de la santé, la douleur, le retentissement émotionnel, l'estime de soi, le bien être psychologique, le comportement, les modifications de l'état de santé. Norrby *et al.* constataient des différences statistiquement significatives entre les groupes pour 4 des domaines évalués (activités physiques, douleur, estime de soi, perception générale de la santé). Les enfants présentant une petite taille idiopathique avaient les scores de qualité de vie les plus élevés sur le score total et sur chacun des domaines excepté l'estime de soi (score supérieur à celui des adolescents souffrant d'arthrite juvénile chronique, du même ordre que celui des adolescents asthmatiques mais inférieur à ceux des adolescents diabétiques).

En 2003, Hull et Harvey (66) dans une revue de la littérature générale relative à la qualité de vie et à l'hormone de croissance indiquaient que dans la petite taille idiopathique, les études reposaient sur de faibles effectifs et sur des instruments de mesure de la qualité de vie vraisemblablement insuffisamment précis pour mettre en évidence de petites variations. Ils concluaient néanmoins que d'un point de vue général la petite taille en elle-même n'était pas de nature à diminuer la qualité de vie des individus de façon significative.

En conclusion, les études évaluant la qualité de vie 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 permettait 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'accordaient sur le fait que le domaine le plus affecté était l'estime de soi, en particulier à l'adolescence. Les conclusions convergeaient 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.

### **2.4.3. Petite taille et affections médicales**

Il existe une littérature abondante sur la relation entre la taille et un nombre important d'affections médicales. La nature de ces associations et les mécanismes qui les sous-tendent sont mal connus.

Ainsi, plusieurs études ont montré qu'une petite taille était associée à certaines maladies cardiovasculaires comme les affections coronariennes (71), les accidents vasculaires cérébraux (72) et l'hypertension artérielle (73). Ces associations sont probablement liées à des facteurs physiopathologiques, environnementaux et génétiques. Une association a également été retrouvée entre la petite taille et la résistance à l'insuline (74). Le mécanisme biologique sous-tendant cette association, et en particulier l'influence de l'environnement nutritionnel et hormonal au cours de l'enfance, est mal connu.

Il existe une association positive, de faible amplitude, entre la taille et le risque de cancer, les individus plus grands ayant un risque de 20 % à 60 % supérieur de développer différents types de cancers (75). Cette relation pourrait être expliquée par des facteurs génétiques ou par des facteurs environnementaux (nutrition, infection) pendant la vie fœtale et la petite enfance, ou par des combinaisons complexes entre ces différents facteurs.

**Points clés : La petite taille : une pathologie ?**

- Le caractère pathologique de la petite taille dépend du cadre théorique de référence dans lequel on se place, ce cadre pouvant être favorable ou défavorable au caractère pathologique de la petite taille.
- Des stéréotypes sociaux négatifs sont généralement associés à une petite taille.
- Il existe une association entre la taille et un nombre important d'affections médicales ; la nature de ces associations et les mécanismes qui les sous-tendent sont mal connus.
- 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.
- La qualité de vie des enfants petits demeure supérieure à celle d'enfants souffrant d'autres conditions (pathologies chroniques par exemple). L'estime de soi est le domaine de la qualité de vie le plus affecté chez les enfants petits. Néanmoins, il est difficile de conclure quant à l'ampleur de l'impact de la petite taille sur la qualité de vie des enfants petits.

## **2.4.4. La petite taille, quelle place de la prise en charge médicale ?**

Les différentes parties prenantes (patients et leurs parents, professionnels de santé, industriels et société dans son ensemble) peuvent avoir des intérêts divergents sur le recours à l'hormone de croissance. En ce sens, la perspective adoptée conditionne dans la littérature la réponse à la question « est-il moralement approprié d'augmenter la croissance au moyen de traitements médicamenteux d'un enfant ne présentant pas de dysfonctionnement organique avéré ? » (34).

### **2.4.4.1. Point de vue des prescripteurs**

► **Points de vue favorable au traitement des enfants non déficitaires**

Certains auteurs se fondaient sur l'idée que la médecine consiste à soulager les souffrances et à traiter les individus et non des pathologies (35,45). Ils se fondaient également sur l'idée que la petite taille constituait un désavantage au plan psychologique et social (41). Ainsi, entre autres, Kelnar *et al.*, à partir de la définition de l'OMS et de la présomption d'un effet des traitements sur le plan psychologique, estimaient que traiter par l'hormone de croissance les enfants présentant une petite taille sans déficit avéré en hormones de croissance était acceptable (76).

Dans l'ensemble des essais cliniques réalisés dans les indications non déficitaires, le postulat implicite est que dès lors que l'hormone de croissance est efficace est bien tolérée, il y aurait une perte de chance à ne pas la proposer.



### ► Points de vue défavorable au traitement des enfants non déficitaires

Comme l'indique l'analyse de la littérature relative aux conséquences de la petite taille au plan psychologique et social (cf. 4.1.3), une petite taille n'induit pas systématiquement des problèmes ou des troubles d'ordre psychologique chez tous les enfants. Les études montraient une grande hétérogénéité/variabilité en termes de conséquences délétères et de retentissement au plan psychologique de la petite taille. De ce point de vue, seuls les enfants affectés par les conséquences de leur petite taille au plan psychologique et social seraient potentiellement susceptibles de retirer un bénéfice d'un traitement par l'hormone de croissance, sous réserve que l'impact des traitements sur la taille soit associé à une amélioration de leur bien être, i.e. à un bénéfice en termes psychologique ou au plan de leur qualité de vie.

Et, en ce sens, certains auteurs s'orientaient, pour les enfants de petite taille non déficitaires en hormone de croissance et en bonne santé, vers une prise en charge psychologique (77). Selon eux, la démarche de soins devrait s'orienter vers une réassurance de ces enfants dans la mesure où des études tendaient à associer taille perçue, plutôt que taille effective, et adaptation sociale et psychologique (45,78). Les variations importantes constatées en termes d'impact de la petite taille sur la qualité de vie ou au plan psychologique, résulteraient (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*) (67). La littérature rapportait que la prise en charge par les professionnels de santé devrait avoir pour objectif d'améliorer l'image que les patients avaient d'eux mêmes (en 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 (46,64).

#### 2.4.4.2. Point de vue du patient

### ► Perception des bénéfices et des risques au plan individuel

Dans le cadre de la relation médecin-patient, les effets sont évalués au plan des bénéfices et des risques pour le patient lui-même. La valeur dominante est le bénéfice individuel du patient. L'évaluation des effets en termes de bénéfices concerne la croissance supplémentaire et la diminution du risque de troubles d'ordres psychologiques. L'évaluation des risques comprend : l'impact des injections quotidiennes sur une durée longue (pour le patient et sa famille) ; l'impact psychologique du traitement (l'enfant peut développer une forte conviction que la taille normale est extrêmement importante) ; le risque lié à l'écart entre la taille idéale/idéalisée et la taille réelle (compte tenu du caractère limité de l'effet des traitements) ainsi que les effets indésirables des traitements eux-mêmes.

Dans une étude publiée en 2008, incluant 44 enfants nés petits pour l'âge gestationnel (âgés en moyenne de 5 ans) et leurs parents, Lagrou *et al.* montraient que 85 % des parents se déclaraient préoccupés par la petite taille de leur enfant et un tiers d'entre eux indiquaient que celui-ci était victime de moqueries et de taquineries du fait de sa petite taille (79). Néanmoins, moins de 40 % des enfants rapportaient avoir été ennuyé par rapport à leur taille. Les inquiétudes des parents par rapport à la taille de leur enfant n'étaient pas corrélées aux caractéristiques auxologiques ou cliniques de leur enfant ni aux caractéristiques auxologiques et socio économiques de la mère (79). En termes de perception des bénéfices attendus, cette étude indiquait que près de 80 % des parents attendaient un gain sur la taille adulte supérieur à 10 cm après traitement par hormones de croissance ainsi qu'un impact positif en termes de bien être pour leur enfant. En termes de perception des risques, les appréhensions des parents concernaient le caractère douloureux des injections ainsi que les potentiels effets indésirables des traitements (significativement plus fréquemment chez les mères de statut socio économique favorisé, chez les parents de filles, chez les parents des enfants dont la taille était la plus grande avant traitement). Lagrou *et al.* concluaient que les traitement par l'hormone de croissance induisaient chez les parents des attentes importantes en termes de taille adulte (79).

## ► Place des parents dans la décision

L'âge des patients concernés par les indications, limite fortement l'autoévaluation de son intérêt et un consentement éclairé valide ne peut pas toujours être obtenu du patient lui-même (54). La littérature rapporte que ce sont les parents qui sont demandeurs de prise en charge et, qui, naturellement, mettront en balance les bénéfices et les risques en fonction de leurs propres idéaux en matière de taille et, en particulier de celle que leur enfant devrait atteindre. Il existe donc potentiellement un risque que la demande de traitement soit moins motivée par la demande de l'enfant que par les 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 (54,80). En ce sens, la littérature indiquait que l'image idéale qu'ont les parents de leur enfant ne va pas forcément dans le sens de l'intérêt de l'enfant dans la mesure où la plupart des enfants ne correspondent pas à l'image idéale que leurs parents s'en faisaient. Enfin, toute tentative parentale consistant à modifier l'apparence ou les caractéristiques physiques d'un enfant peut être interprétée par lui comme une désapprobation tacite et induire chez lui le sentiment de ne pas être accepté tel qu'il est par ses parents (54,80).

Plusieurs auteurs faisaient également, l'analogie entre traitement par l'hormone de croissance et chirurgie esthétique. En effet, dans les 2 cas, les traitements visent à soulager une souffrance d'ordre psychologique et à corriger une image corporelle insatisfaisante (81). Hochberg indiquait qu'il était largement accepté (à l'exception des atteintes ou anomalies les plus sévères) de considérer comme inéthique la chirurgie esthétique chez les enfants dans la mesure où ils étaient trop jeunes pour apporter leur consentement éclairé (81).

Néanmoins, la littérature s'accordait pour indiquer que les parents constituaient les meilleurs « proxy » en termes de consentement. Leur demande de traitement repose sur le fait qu'ils sont persuadés que l'hormone va rendre leur enfant plus grand et sur le fait qu'être plus grand va directement bénéficier à leur enfant (80). Le rôle du médecin est de s'assurer que leurs attentes en matière de taille restent raisonnables et de s'accorder avec eux sur le fait que le traitement par l'hormone de croissance est susceptible d'apporter un bénéfice à l'enfant. De ce point de vue, médecin et parents doivent alors se focaliser sur le bien-être général de l'enfant plutôt que sur sa seule croissance. Enfin, la littérature s'accordait sur le fait que le point de vue ou l'avis de l'enfant devrait être pris en compte et évalué en continu durant le traitement, en particulier l'acceptabilité du traitement compte tenu des contraintes engendrées par les injections quotidiennes.

En France, la Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé précise dans son article Art. L. 1111-2 que :

- « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. » ainsi que,
- « Les droits des mineurs <...> mentionnés au présent article sont exercés, selon les cas, par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur. Ceux-ci reçoivent l'information prévue par le présent article ,<...> Les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée <...> à leur degré de maturité s'agissant des mineurs<...> »

La Loi 2002-305 du 4 mars 2002 relative à l'autorité parentale précise également dans son article de 2 que «L'[article 371-1](#) du code civil est ainsi rédigé : L'autorité parentale est un ensemble de droits et de devoirs ayant pour finalité l'intérêt de l'enfant. Elle appartient aux père et mère jusqu'à la majorité ou l'émancipation de l'enfant pour le protéger dans sa sécurité, sa santé et sa moralité, pour assurer son éducation et permettre son développement, dans le respect dû à sa personne. Les parents associent l'enfant aux décisions qui le concernent, selon son âge et son degré de maturité. »



En conclusion, s'agissant de la décision de traiter, les parents en leur qualité de titulaire de l'autorité parentale, doivent consentir aux soins médicaux qui leur sont proposés pour leur enfant, après avoir été informé. Le professionnel de santé doit également rechercher systématiquement le consentement du mineur, quel que soit son âge, si ce dernier est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision.

#### ► Préférences des patients et des parents

En 1998, l'équipe de Singh a cherché à évaluer les préférences des parents quant à un traitement par l'hormone de croissance (82,83). L'étude incluait 159 parents d'enfants consultant pour leur petite taille, non traités par l'hormone de croissance et âgés de 4 à 15 ans. L'analyse conjointe de la structure des préférences des parents vis-à-vis des traitements indiquait que les préférences étaient fortement dépendantes de l'appréciation des effets indésirables, de l'attitude des enfants ainsi que des coûts induits. Singh *et al.* notaient que les données relatives à l'efficacité des traitements (quantité d'effet et degré de certitude d'un effet) conditionnaient moins les préférences parentales. Les modalités d'administration des traitements étaient le facteur le moins important en termes de préférences parentales. Les auteurs construisaient une typologie des approches parentales vis-à-vis des traitements (*Child-focused* (23 % des parents), *risk-conscious* (36 %), *balanced* (23 %), *cost-conscious* (14 %) et *ease-of-use oriented* (4 %)) (82).

### 2.4.4.3. Point de vue ou intérêt des industriels

#### ► Une extension continue des indications

Si la mise à disposition de l'hormone de croissance biosynthétique a constitué un progrès majeur pour les patients et si les développements ultérieurs ont permis d'améliorer leur confort, ainsi que celui des utilisateurs, l'intérêt des industriels s'oriente naturellement vers une extension des indications de l'hormone de croissance.

Avant 1985, les enfants étaient traités avec de l'hormone naturelle disponible en petite quantité. Les indications se limitaient aux seuls patients présentant un déficit avéré en hormone de croissance. Les critères utilisés pour définir ce déficit étaient par ailleurs très restrictifs. Avec la mise à disposition de l'hormone biosynthétique, les critères définissant le déficit en somatotropine se sont assouplis. Puis, l'indication s'est élargie aux enfants dont la petite taille n'était pas strictement liée à un déficit d'hormone ainsi qu'aux enfants ne présentant aucun déficit (45).

Au plan international, les indications de l'hormone de croissance varient d'un pays à l'autre. Aux Etats Unis, elles sont indiquées chez les enfants présentant une petite taille qu'elle soit associée à un déficit en hormone de croissance, une insuffisance rénale chronique (IRC), un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-Willi, un syndrome de Noonan, un déficit du gène SHOX ainsi que chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et les enfants présentant une petite taille idiopathique.

En 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) a délivré à Umatrope une indication de « traitement à long terme des enfants présentant une petite taille idiopathique » (2). La FDA précisait que l'indication était fondée sur une définition de la petite taille plus restrictive que celle de l'*American Association of Clinical Endocrinologist* et de la *Growth Hormone Research Society*, puisque les traitements étaient réservés au 1,2 % d'enfants les plus petits (2,25 DS en deçà de la moyenne par âge et par sexe). La littérature rapporte que la FDA a subi des pressions pour approuver l'hormone de croissance dans l'indication de petite taille idiopathique aux Etats Unis (84). En 2006 Voss (45) indiquait que la petite taille idiopathique représentait aux Etats Unis 1 prescription sur 3 d'hormone de croissance chez les enfants.

Aux Etats Unis en 2007, une des spécialités d'hormone de croissance a obtenu l'indication dans la petite taille liée au syndrome de Noonan.

En Europe, en septembre 2007<sup>25</sup>, l'indication de petite taille idiopathique n'a pas obtenu l'AMM dans un contexte de débats difficiles et d'opinion partagée (50/50).

L'indication « syndrome de Noonan » n'a à ce jour pas été évaluée par l'*European Medicine Agency* (EMA). Néanmoins, les dossiers de Transparence déposés par les industriels dans le cadre de cette évaluation précisait que la petite taille idiopathique ainsi que le syndrome de Noonan constituaient des indications pour lesquelles des développements étaient en cours et qu'une commercialisation en France était envisagée à court terme.

Dans la littérature, les indications pédiatriques en cours de développement étaient la maladie de Crohn, la mucoviscidose et l'arthrite juvénile idiopathique (85,86) ainsi que des applications plus expérimentales chez l'enfant dans l'infirmité motrice cérébrale ou chez les grands brûlés (86). En France, l'hormone de croissance pourrait être prescrite (hors des conditions de l'AMM) dans les situations suivantes : retard de croissance sous corticothérapie, mucoviscidose, pathologie coéliqua, insuffisance cardiaque, réparation des tissus (avis du groupe de travail).

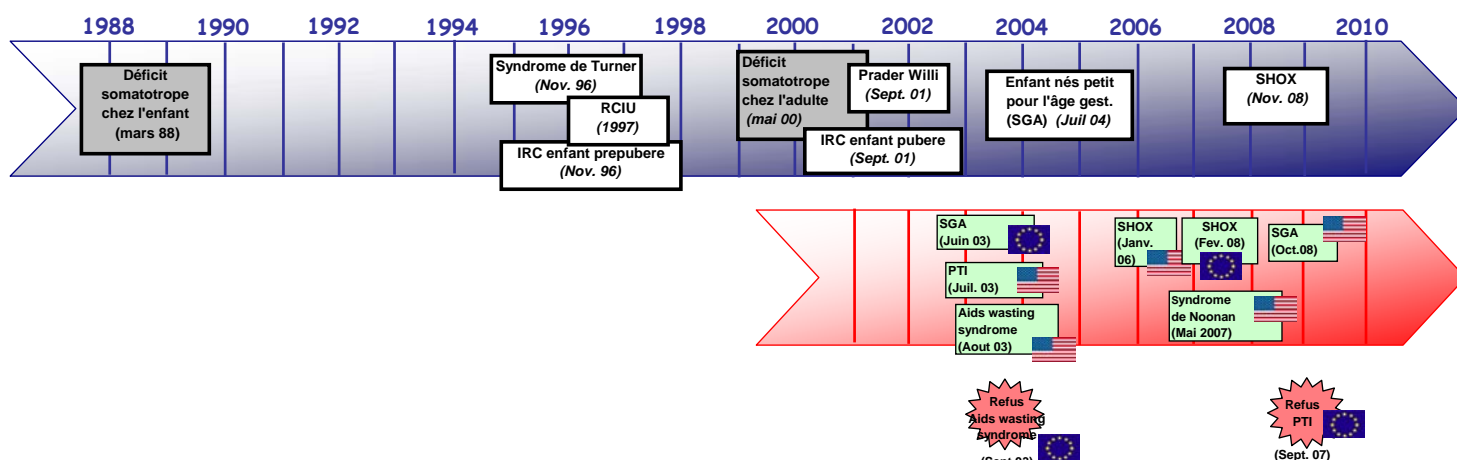
Actuellement au niveau européen, l'hormone de croissance fait l'objet de discussion à l'EMA dans l'indication de l'arthrite juvénile.

La figure ci-après reprend l'historique des indications remboursables de l'hormone de croissance en France (partie du graphique en bleu) ainsi que les autorisations de mise sur le marché récentes approuvées ou non par les agences américaines et européennes (partie du graphique en rouge).

---

<sup>25</sup> EMA septembre 2007 refus d'extension d'indication pour la spécialité NUTROPINAQ  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/nutropinaq/nutropinaqR.htm>

Figure 1. Historique des extensions d'indication de l'hormone de croissance en France depuis 1988\*



\* : Flèche du haut (en bleu) : date du 1<sup>er</sup> avis favorable de la Commission de la transparence.  
Flèche du bas (en rouge) : date d'AMM et/ou d'extension AMM (EMA et FDA)

Note : RCIU : retard de croissance intra utérin ; IRC : insuffisance rénale chronique ; *Aids related wasting syndrome* : syndrome de perte de masse musculaire associé au SIDA.

Source : D'après HAS, AFSSAPS, EMA, FDA.

### ► Des stratégies de médicalisation de la petite taille

Dans un contexte où l'existence d'une offre disponible est susceptible d'induire une demande, la littérature rapporte que la petite taille a commencé à constituer une pathologie quand un traitement est devenu disponible (54). De nombreux auteurs faisaient état de stratégies de dépistage systématique de la petite taille, développées aux Etats Unis par les industriels, en milieu scolaire notamment et des pressions (auprès des autorités et des prescripteurs) des industriels dans le sens d'une médicalisation de plus en plus étendue de situations ne relevant pas jusqu'ici du champ médical (77).

### ► Un marché potentiellement illimité

Enfin, les caractéristiques des populations susceptibles d'être traitées et le coût des traitements confèrent au marché de l'hormone de croissance un caractère potentiellement illimité et rémunérateur (84). En effet, la population cible est définie par rapport à la distribution de la population générale en termes de taille (limite basse) et le traitement d'un nombre significatif de patients éligibles (1 % à 2 % de la population) ainsi que l'augmentation de la taille qui en résulte conduit à créer un nouveau groupe d'individus devenant les 1 % à 2 % les plus petits (81,87).

## 2.4.4.4. Point de vue de la société

### ► Médicalisation des problématiques de petite taille

La médicalisation peut être définie comme le processus social qui consiste à faire relever du domaine de la médecine de plus en plus de thématiques de la vie quotidienne (35).

Bolt et Mul s'interrogeaient quant à la légitimité de la médicalisation à partir du moment où elle résultait en une dépendance de plus en plus forte des individus vis à vis des professionnels de santé, la médicalisation transformant les personnes en patients (35).

Si la médicalisation peut ne pas constituer un problème au plan individuel, considérer un état physique comme une pathologie alors que cet état n'implique pas nécessairement une souffrance

peut, en revanche, être en contradiction avec les valeurs de la société, en particulier si celle-ci considère l'autonomie et l'indépendance comme des valeurs sociétales fortes. De ce point de vue, les objections morales vis-à-vis de la médicalisation concernent plus l'augmentation de la croissance en tant que telle plutôt que la diminution des conséquences psychologiques et sociales d'une petite taille.

Une autre façon de médicaliser la petite taille consiste à considérer que les enfants de petite taille grandissent « pathologiquement » lentement (54). Chez un enfant, une croissance lente peut être facilement établie, compte tenu du caractère imprécis de la mesure de la vitesse de croissance, en particulier à court terme et qui ne permet pas de distinguer de manière fiable entre une croissance normale et une croissance anormale (54). A long terme, les enfants petits auront inévitablement eu une vitesse de croissance plus lente que les autres enfants dans la mesure où la vitesse de croissance conditionne la taille finale atteinte (65). En effet, les variations en termes de taille constatées à l'âge adulte s'expliquent par le caractère non uniforme des vitesses de croissance des individus (54).

#### ► Stigmatisation des individus de petite taille

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 » (35).

En outre, l'impact psychologique et social d'une petite taille, quand il est présent, est, vraisemblablement en grande partie, dû aux préjugés de la société (stigmatisation des personnes en tant qu'individus hors normes, sans importance, etc.) (41).

Par ailleurs, l'environnement physique et social n'est généralement pas adapté aux personnes de petite taille. Certains auteurs considèrent que les interventions devraient être dirigées en premier lieu vers la société plutôt que vers les individus de petite taille eux-mêmes. Ainsi, tant que les interventions continueront de se focaliser sur les individus et non sur la société, la stigmatisation de la petite taille (vue comme anormale et problématique) perdurera. Néanmoins, ces considérations de lutte contre les préjugés sociaux ne devraient pas conduire à s'abstenir d'intervenir médicalement au niveau individuel, les personnes de petite taille pouvant retirer un bénéfice directement concret en termes médicaux et psychologiques à l'inverse d'interventions au niveau sociétal.

**Points clés : La petite taille : quelle place dans la prise en charge médicale ?**

- Pour le prescripteur, la décision de traiter les enfants non déficitaires dépend de son appréciation de l'effet des traitements au plan psychologique et social. De ce point de vue, une prise en charge psychologique peut être préférée à un traitement médicamenteux par certains.
- S'agissant de patient mineur, 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. Enfin, son consentement doit être systématiquement recherché.
- 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.
- Les stratégies industrielles s'orientent vers une extension des indications des traitements. Elles s'accompagnent de la mise en œuvre de stratégies de médicalisation de la petite taille.
- Au plan sociétal, la médicalisation des problématiques de petite taille s'inscrit dans un processus social plus large. Elle peut être de nature à renforcer la stigmatisation des individus petits.

## **2.4.5. L'éclairage des éthiciens<sup>26</sup>**

L'analyse critique de la littérature éthique indique que les traitements par l'hormone de croissance des enfants non déficitaires font l'objet d'une controverse. Elle a permis d'identifier parmi les publications des positions plus ou moins restrictives ou permissives vis-à-vis du traitement de ces populations. Une typologie des approches relevées dans les publications a pu être établie en identifiant les positions en fonction de leur caractère restrictif ou permissif et en fonction des degrés de modération dans l'expression de leur opinion et de tolérance à l'égard des points de vue adverses.

L'intégralité de l'analyse (méthodologies, sources, synthèse critique des argumentations) est présentée en annexe 4.

### **2.4.5.1. Une situation controversée au plan éthique**

Controversé au sein de la communauté médicale et pédiatrique, le traitement par l'hormone de croissance concernant des enfants non déficitaires revêt une dimension spécifiquement éthique (35,88). La disponibilité nouvelle de l'hormone de croissance biosynthétique crée une occasion

---

<sup>26</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.

nouvelle de confrontations et de débats autour de la question de leur utilisation possible et ce, aussi bien d'un point de vue clinique que politique (34,89).

► Controverse suscitée par l'absence de seuil de déficit

En l'absence de seuil de déficit en hormone de croissance clairement délimité, il apparaît un parfait continuum reliant une série de degrés intermédiaires de déficit (43). Pour certains, les indications pour des enfants ayant une faible sécrétion, un rythme de croissance faible peuvent être envisagées (34,36,41,90). Ainsi, la décision de traitement dépend de plus en plus de la prise en compte de la taille de l'enfant, de sa vitesse de croissance, de l'estimation de sa taille finale, et de moins en moins de la mesure de sa production en hormone de croissance (90).

► Progrès dans le domaine biomédical et naissance d'un dilemme entre ce qui est scientifiquement possible et ce qui est moralement souhaitable

Cependant, cette disponibilité nouvelle des traitements n'implique pas nécessairement qu'il soit légitime et responsable de les mettre en œuvre (84) dans la mesure où le *possible* (« what we can do ») n'est pas nécessairement identique au *souhaitable* (« what we may do ») (80). La question des petites tailles soulève des difficultés propres et conduit à adopter une perspective normative (34), ainsi qu'à s'interroger sur la légitimité des actions entreprises, sur le caractère bon ou mauvais des objectifs visés (des fins) et des traitements (des moyens) qui doivent permettre de les poursuivre. Plus encore, quand bien même l'efficacité et l'innocuité du traitement seraient avérées, la question demeure de savoir s'il peut être considéré comme légitime, c'est à dire comme moralement justifié, et s'il correspond à l'intérêt supérieur du patient (34,36). L'intérêt pour le bénéfice à long terme du traitement, distinct du bénéfice à court terme, ou bien la préoccupation pour le respect de l'*intégrité* et de la *dignité* des patients, appréhendés comme personnes humaines, illustrent ce type d'approche (91).

Le traitement par l'hormone de croissance en direction d'enfants déficitaires semble faire l'objet d'un consensus (36). Son efficacité est démontrée et, par conséquent, le fardeau thérapeutique apparaît acceptable. A ce titre, il ne requiert que le consentement des parents, informés par les médecins. A l'inverse, le même traitement administré à des enfants en l'absence de déficit biologique nourrit une interrogation : est-il légitime que les médecins soignent de tels enfants ? (34). En effet, en dépit du processus de médicalisation intrinsèquement inégalitaire observé par les sociologues, qui consacre un système de représentations acquis aux valeurs de la standardisation (*normalization*), de la régénérescence (*repair*) et de la performance (92), l'utilisation de l'hormone de croissance, et plus généralement l'amélioration biomédicale (*enhancement*), demeurent largement un objet de dilemme pour les médecins.

► La spécificité des controverses éthiques liées à l'enfant comme cible du soin

De plus, comme il vise des enfants, le traitement par l'hormone de croissance apparaît encore plus discutable. En effet, la relation de soin entre un médecin et un enfant ajoute un degré de complexité au colloque singulier traditionnel dans la mesure où, à la différence de ceux de l'adulte, le consentement de l'enfant et sa participation à la prise de décision font problème (93). En particulier, l'autorisation de la recherche sur des enfants petits non malades est largement contestée en raison du caractère non médical des problèmes abordés et du non respect des règles qui encadrent la recherche (risque minimal, bénéfice direct) (94). Dans ce cadre, le principe d'autonomie, qui suppose l'existence de fonctions cognitives et volitives propres aux adultes, est remplacé par un principe plus restrictif d'intégrité qui semble plus à même de définir le bien spécifique de l'enfant et de réaliser son intérêt supérieur (91). Pour les éthiciens, l'intégrité mentionnée par les pédiatres s'apparente à la *dignité* caractéristique du kantisme selon lequel tout être humain – et par conséquent tout enfant - doit en premier lieu être considéré comme une fin et jamais simplement comme un moyen (95). De ce fait, il ne peut faire l'objet d'un traitement qui résulterait exclusivement du choix et de la préférence subjective de ses parents.



En même temps, la question se pose de savoir dans quelle mesure il est légitime de s'opposer au choix d'une personne pour laquelle la croissance a une valeur fondamentale, pleinement à même de justifier un lourd fardeau, y compris dans l'hypothèse d'un gain de taille très faible ? (34). Quand bien même son choix ne ferait que reproduire les stéréotypes les plus profondément enracinés (voir la valorisation de la taille dans l'Ancien Testament) (81) et équivaldrait même à une forme d'instrumentalisation du corps, a-t-on, pour autant, le droit de la contraindre d'une quelconque manière à renoncer à sa demande ? Ne porte-t-on pas ainsi profondément atteinte à l'un des principes les plus fondamentaux de nos sociétés libérales contemporaines en empiétant sur la sphère privée ? (96)<sup>27</sup>(97)<sup>28</sup>.

#### ► L'identification d'approches types

En résumé, dans la littérature éthique, les auteurs développent des approches intermédiaires entre une position objectiviste (consistant à aborder la maladie de manière strictement scientifique et impersonnelle) et une position relativiste et casuelle (tendant à rejeter toute règle morale et à s'adapter aux demandes sociales) (81,92). Et chacun se positionne sur un axe « restrictif-permissif » en formulant des positions et des argumentations qui varient en fonction de leur proximité plus ou moins accentuée avec les approches, tantôt restrictive, tantôt permissive, de la situation des enfants de petite taille non déficitaires.

#### 2.4.5.2. Délimitation des solutions mutuellement acceptables

L'analyse des argumentations formulées dans la littérature permet de les classer en deux groupes idéaux typiques : restrictif et permissif (Cf. annexe 4). Le positionnement le plus ancien et qui a donné lieu au volume le plus important de publications concerne la position restrictive. Néanmoins, on note l'émergence de publications éthiques dont le positionnement à l'égard du traitement des enfants non déficitaires est permissif.

En combinant les deux dimensions « restrictif vs permissif » et « pur vs modéré », il est possible de classer (de façon théorique) les argumentations en quatre grands types de positions possibles : « restrictif pur », « permissif pur », « restrictif modéré », « permissif modéré » (Cf. description ci-après et Tableau 5).

#### ► L'approche restrictive pure

Cette approche se caractérise par un rejet inconditionnel du traitement par l'hormone de croissance pour les enfants petits non déficitaires. Dans cette approche, la petite taille des enfants nés petits pour l'âge gestationnel ne constitue pas une pathologie puisqu'elle ne fait apparaître aucun déficit ou dysfonctionnement concernant un organe ou une fonction par rapport au fonctionnement physiologique ou psychologique normal. De ce fait, seuls les enfants déficitaires peuvent bénéficier d'un tel traitement, en fonction de la mesure de la sécrétion d'hormone de croissance. Le traitement par l'hormone de croissance des enfants non déficitaires est identifié à un traitement pour convenance personnelle.

Plus généralement, cette approche définit la médecine comme une science qui a pour objet l'étude, le traitement, la prévention des maladies<sup>29</sup> et la santé comme un état physiologique normal

---

<sup>27</sup> « Que le seul but en vue duquel le pouvoir peut être légitimement exercé à l'encontre de la volonté d'un membre quelconque d'une communauté civilisée est d'empêcher que soit commis un tort envers les autres (...) Il ne peut pas légitimement être forcé à agir ou à ne pas agir sous prétexte que ce serait mieux pour lui, parce que cela le rendrait plus heureux, ou parce que, selon l'opinion des autres, agir ainsi serait plus sage et plus juste. » : (96).

<sup>28</sup> « Il n'y a pas de sacrifice justifié de quelqu'un d'entre nous pour les autres. » (97)

<sup>29</sup> Voir la définition de Pinel reprise par Claude Bernard : « une maladie étant donnée, trouver sa place dans un cadre nosologique (...). On voit donc que la physiologie, la pathologie et la thérapeutique renferment toutes les données des problèmes que le médecin est appelé à résoudre », Claude Bernard *Princ. méd. exp.*, 1878, p.132 (98).

de l'organisme d'un être vivant, en particulier d'un être humain qui fonctionne harmonieusement, régulièrement et dont aucune fonction vitale n'est atteinte. De ce fait, selon cette approche, la maladie définit et prime la santé. Par contre, le social est identifié au domaine de la subjectivité et de l'irrationalité en opposition à la rationalité caractéristique de la science médicale.

Pour l'approche restrictive pure, le patient type est *un patient objectivé* et donc infantilisé, réduit à l'organe malade. Elle privilégie donc le modèle descriptif faisant apparaître une primauté du scientifique et les modèles normatifs proches du *scientisme* ou du *paternalisme* (exclusion du social au profit du médical). Son objectif ultime est la survie et la guérison, c'est à dire la satisfaction des intérêts inaliénables. Concernant les petites tailles, elle témoigne d'une forme d'*indifférentisme* qui privilégie exclusivement la non malfaisance. Les agents qui la mettent en œuvre sont plutôt le chercheur ou le biologiste et les lieux où elle est formulée sont plutôt les organismes publics de recherche.

Cette approche n'est pas souhaitable dans la mesure où elle reflète un empiètement abusif du thérapeutique sur le médical et sur le social. En particulier, elle produit un effet pervers discriminatoire puisque les enfants de petite taille ne sont pas également pris en charge selon qu'ils présentent une anormalité biochimique ou non.

#### ► L'approche permissive pure

L'approche permissive pure se caractérise par une acceptation inconditionnelle de l'indication pour tous les enfants sans déficit, y compris avec une vitesse de croissance normale. Le critère du pathologique dépend donc exclusivement de l'existence d'une situation susceptible de causer un désagrément. Pour l'approche permissive pure, c'est le critère du mal être (opposé au bien être) qui sert à repérer l'existence d'une maladie. L'indication est donc décidée en fonction de la convenance personnelle et de l'existence d'une demande solvable. Dans ce cadre, la situation analogue est la petite taille en général, le traitement analogue est la chirurgie esthétique (« *cosmetic therapy* ») et le patient type est *le client*. Cette approche privilégie le modèle descriptif économique et le modèle normatif caractéristique du *libertarisme* ou *consumérisme* (*commercialism*, ou bien *heightism*) qui écarte radicalement le médical au profit de l'économique et du social. En outre, parce qu'elle vise le bien être et le bonheur maximal, elle peut être justifiée par *l'utilitarisme* qui vise la maximisation du bien être individuel.

Au plan collectif, cette approche défend la liberté inconditionnelle de se soigner et elle se prononce donc en faveur d'une allocation privée et inégalitaire des ressources. Les agents qui la mettent en œuvre sont plutôt les consommateurs et les industriels et les lieux qui l'incarnent sont plutôt le laboratoire et la clinique privée. Toutefois, en affirmant que les valeurs personnelles ou culturelles seules définissent la santé, elle consacre un empiètement arbitraire, et donc non souhaitable, de l'économique sur le médical.

#### ► L'approche restrictive modérée

Cette approche ne reconnaît qu'indirectement le caractère pathologique de la petite taille. En effet, le critère du pathologique qu'elle adopte est l'existence d'une anormalité susceptible de causer un déficit ou un dysfonctionnement physiologique ou psychologique. Selon l'approche restrictive modérée, la médecine est l'art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les conditions de santé et la santé est un état de bien être physique et mental. En ce sens, comme pour l'approche restrictive pure, c'est encore la maladie qui définit la santé. Cependant, le traitement par l'hormone de croissance est surtout rejeté en raison des risques qu'il fait courir au patient. Les effets du traitement sont plutôt présumés toxiques et le fardeau est estimé disproportionné. La recherche médicale est donc souhaitée en vue de démontrer l'efficacité et l'innocuité du traitement.

Par contre, concernant les enfants non déficitaires, un traitement médical est proposé par les tenants de cette approche parce qu'il permet de prendre en charge le trouble psychologique des



enfants nés petits pour l'âge gestationnel. La situation analogue est la petite taille idiopathique, le traitement analogue est celui qui vise les enfants présentant des troubles du comportement et le patient-type est plutôt le patient informé. Le modèle descriptif privilégié fait apparaître une primauté du *clinique* et le modèle normatif propre à cette approche correspond à un déontologisme caractérisé par l'affirmation d'un modèle médical à dominante thérapeutique (hippocratisme ou humanisme). Enfin, conformément à l'approche déontologique libérale suffisantiste (99), la valeur première est la santé minimale et la recherche de la satisfaction des besoins fondamentaux. De ce fait, cette approche se prononce plutôt en faveur d'une allocation publique minimale des ressources. Enfin, l'agent privilégié est plutôt le clinicien et le lieu, l'hôpital.

#### ► L'approche permissive modérée

Selon l'approche permissive modérée, la petite taille constitue une maladie qui relève du pathologique. Le pathologique définit les situations susceptibles de causer un déficit ou un dysfonctionnement dans la vie psychosociale (isolement social, handicap scolaire). La médecine est donc l'art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les meilleures conditions de santé. Conformément à la définition de l'OMS, la santé est pour les permissifs modérés un état de complet bien être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité<sup>30</sup>. Logiquement c'est donc la santé qui définit la maladie.

Dans ce cadre, le traitement par l'hormone de croissance est indiqué pour les enfants petits non déficients en raison du fait qu'ils font apparaître un handicap social substantiel et qu'il vise à permettre à chaque enfant d'atteindre la taille normale. Le traitement est présumé être sans danger. Cependant, le fardeau thérapeutique est estimé important et la recherche est donc valorisée en vue de diminuer sa portée. La situation analogue est la petite taille anormale quelle qu'en soit la cause et le traitement analogue est le traitement des enfants diabétiques. Le patient type est le patient partenaire, partie prenante à la décision qui est appréhendée comme le résultat d'une négociation. Cette approche privilégie le modèle descriptif faisant apparaître une primauté du social et opte pour les modèles normatifs du *welfarism* (modèle médical à dominante sociale et politique) et du *contractualisme* marqué par une primauté du social sur le thérapeutique. Parce qu'elle vise *la santé et le bonheur minimal*, elle peut se fonder sur l'approche téléologique communautarienne ou sur une forme d'utilitarisme (maximisation du bonheur collectif). Logiquement, cette approche se prononce en faveur d'une allocation publique égalitaire des ressources. Enfin, son agent est plutôt le médecin généraliste et son lieu, la médecine de ville.

Elle produit cependant un effet pervers discriminatoire puisque les enfants de petite taille font l'objet d'une médicalisation qui induit un effet de stigmatisation et donc produit une forme d'inégalité de traitement entre enfants petits et grands.

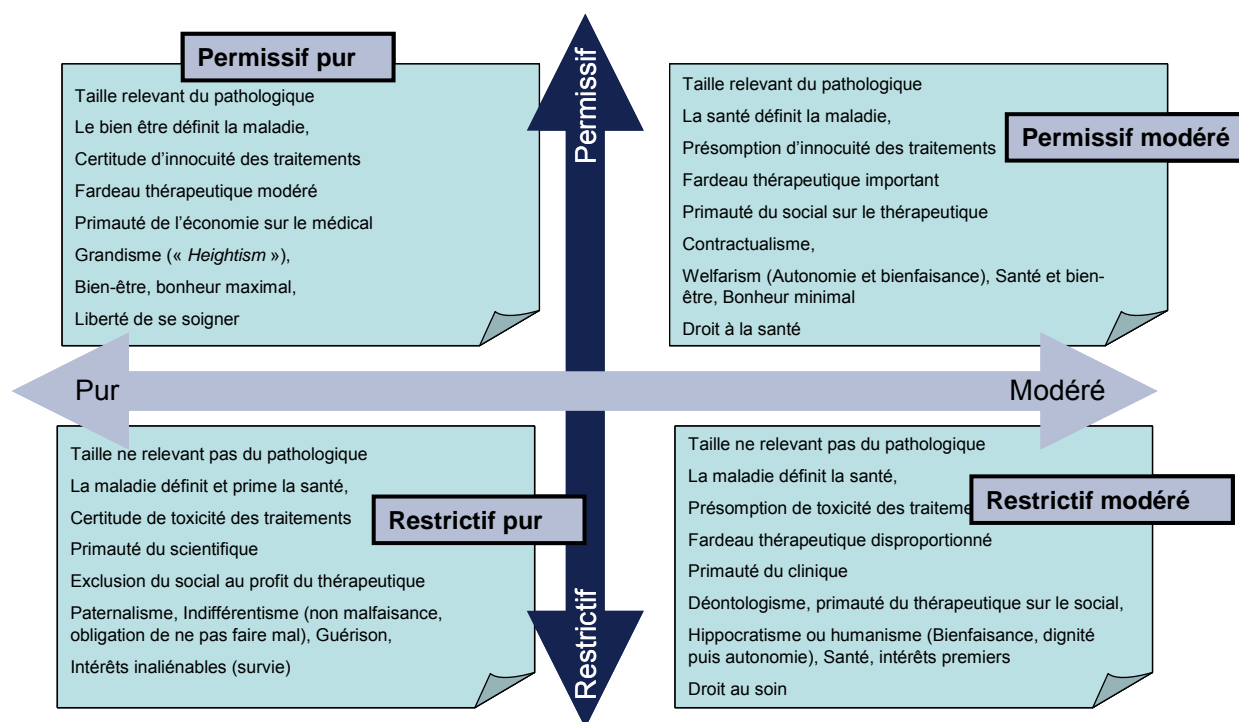
#### ► En conclusion

Les formes pures se caractérisent par la formulation d'une thèse inacceptable par l'auditoire adverse et qui traduit une non participation à la délibération. Les formes modérées se traduisent par la formulation d'une thèse, sinon admise, du moins acceptable par l'auditoire adverse et qui reflète une participation à la délibération et à la construction d'un compromis, mutuellement acceptable. Les 4 positions identifiées sont présentées de façon simplifiées dans la figure 2 (cf. tableau 5 pour la présentation détaillée). Parmi ces 4 positions identifiées, les deux positions extrêmes (positions pures) ne peuvent faire l'objet d'un consentement mutuel. Les deux positions intermédiaires (positions modérées) peuvent chacune être acceptées par l'autre.

Figure 2. Présentation simplifiée de la typologie des positions identifiées au plan éthique

---

<sup>30</sup> Organisation Mondiale de la Santé *Constitution de l'O.M.S.*, 1985, p. 1 (37).



### Points clés : L'éclairage des éthiciens

- **Au plan éthique, dans la communauté médicale, le traitement par hormone de croissance des enfants non déficitaires fait l'objet d'une controverse.**
- **Cette controverse est liée à l'absence de seuil de déficit 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.**
- **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) peuvent chacune être acceptées par l'autre.**

Tableau 5. Synthèse des points de vue éthique en fonction des approches (1/3)

	Permissif pur	Permissif modéré	Restrictif modéré	Restrictif pur
Taille des enfants non déficitaires = maladie relevant du pathologique et de l'anormalité	Oui	Oui	Non	Non
Critères du pathologique	Situation susceptible de causer un désagrément	Situation susceptible de causer un déficit ou un dysfonctionnement physiologique ou dans la vie psychosociale (isolement social, handicap scolaire)	Situation anormale susceptible de causer un déficit ou un dysfonctionnement physiologique ou psychologique (dépression, diminution de l'estime de soi)	Déficit ou dysfonctionnement concernant un organe ou une fonction repérable par rapport au fonctionnement physiologique ou psychologique normal <sup>31</sup>
Définition de la médecine		Art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les meilleures conditions de santé		Science qui a pour objet l'étude, le traitement, la prévention des maladies <sup>32</sup>
Définition de la santé		« La santé est un état de complet bien être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité <sup>33</sup> »		État physiologique normal de l'organisme d'un être vivant, en particulier d'un être humain qui fonctionne harmonieusement, régulièrement, dont aucune fonction vitale n'est atteinte, indépendamment d'anomalies ou d'infirmités dont le sujet peut être affecté
	Le bien être définit la maladie	La santé définit la maladie  Le médico scientifique est identifié au domaine de l'abstraction qui s'impose arbitrairement aux individus malades	La maladie définit la santé	La maladie définit et prime la santé  Le social est identifié au domaine de la subjectivité et de l'irrationalité en opposition à la rationalité caractéristique de la science médicale

Tableau 5. Synthèse des points de vue éthique en fonction des approches (2/3)

<sup>31</sup> Approche biostatistique : la maladie est un état qui s'oppose au fonctionnement normal des organes ou des capacités psychologiques.

*Biostatistical theory of Boorse* : « Health as a theoretical concept » Philosophy of science, 1977 : « Whether a man is healthy or diseased ... is a completely objective affair. The tasks are to find the specific goals of the bodily organs and mental faculties, to calculate the average contribution to these organs in the attachment of the goals, and to study whether a particular organs fulfils this average requirement. » (100)

<sup>32</sup> Voir la définition de Pinel reprise par Claude Bernard : « une maladie étant donnée, trouver sa place dans un cadre nosologique (...). On voit donc que la physiologie, la pathologie et la thérapeutique renferment toutes les données des problèmes que le médecin est appelé à résoudre », Claude Bernard, *Princ. méd. exp.*, 1878, p.132. (98)

<sup>33</sup> Organisation Mondiale de la Santé *Constitution de l'O.M.S.*, 1985, p. 1 (37)

L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire : évaluation du Service Rendu à la Collectivité  
Evaluation, cadre commun

	<b>Permissif pur</b>	<b>Permissif modéré</b>	<b>Restrictif modéré</b>	<b>Restrictif pur</b>
Traitement par HC des enfants non déficients Indications des HC	Oui : en vue de la convenance personnelle Tous les enfants sans déficit avec une vitesse de croissance normale et une taille finale atteinte à l'âge adulte normale	Oui : en vue de la santé Enfants nés petits pour l'âge gestationnel, enfants présentant une petite taille idiopathique, IRC, syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi et anomalie du gène SHOX	Non : à cause des risques Pour IRC, syndrome de Turner et syndrome de Prader-Willi	Non : à cause de la convenance personnelle Pour les enfants déficients, en fonction de la mesure de la sécrétion d'HC dans le sang
Traitement médical	Oui (prise en charge du souhait) « Cosmetic therapy »	Oui (prise en charge du handicap, de l'incapacité) Traitement permettant à chaque enfant d'atteindre la taille normale Effet pervers discriminatoire Les enfants de petite taille font l'objet d'une médicalisation qui induit un effet de stigmatisation et donc produit une forme d'inégalité de traitement entre enfants petits et grands Présomption d'innocuité	Oui (prise en charge du trouble psychologique) Effet pervers discriminatoire Les enfants de petite taille ne sont pas également pris en charge selon qu'ils présentent une anomalie biochimique ou non. Présomption de toxicité	Non Effet pervers discriminatoire Les enfants de petite taille ne sont pas également pris en charge selon qu'ils présentent une anomalie biochimique ou non Certitude de toxicité
Perception des effets du traitement par HC	Certitude d'innocuité			
Définition du seuil de déficit	Indifférente	Indifférente	Lâche	Rigide
Critère général du traitement par HC	Demande solvable	Handicap social substantiel	Déficit approximatif	Déficit exact
Fardeau thérapeutique pour les enfants non déficients (Injections)	Modéré	Important	Disproportionné	Disproportionné
Raisons de la recherche médicale		En vue de diminuer l'importance du fardeau thérapeutique	En vue de démontrer l'efficacité et l'innocuité du traitement	
Situation analogue	Petite taille relative	Petite taille anormale quelle qu'en soit la cause.	Petite taille idiopathique (sécrétion normale en HC)	Petite taille idiopathique (sécrétion normale en HC)
Traitement analogue	Chirurgie esthétique	Traitement des enfants diabétiques	Traitement des enfants présentant des troubles du comportement	
Types de patient	Patient client	Patient partenaire, partie prenante à la décision (négociation)	Patient informé	Patient objectivé et donc infantilisé (réduction à l'organe malade)
Modèles descriptifs	Primauté de l'économique	Primauté du social	Primauté du clinique	Primauté du scientifique

**Tableau 5. Synthèse des points de vue éthique en fonction des approches (3/3)**

	<b>Permissif pur</b>	<b>Permissif modéré</b>	<b>Restrictif modéré</b>	<b>Restrictif pur</b>
Modèles normatifs	<p>Libertarisme (consuérisme, <i>commercialism</i>) (Exclusion du médical au profit de l'économique)</p> <p>Empiètement de l'économique sur le médical (les valeurs personnelles ou culturelles épuisent la signification de la santé)</p> <p>Grandisme (<i>heightism</i>, indépendance et bien être)</p> <p>Utilitarisme de l'acte (maximisation du bien être individuel)</p> <p>Bien être maximal Bonheur Liberté de se soigner</p> <p>Allocation privée et inégalitaire des ressources</p>	<p>Contractualisme (Primauté du social sur le thérapeutique)</p> <p>Médical à dominante sociale et politique</p> <p><i>Welfarism</i> (autonomie et bienfaisance)</p> <p>Téléologique communautarienne égalitarisme</p> <p>Utilitarisme de la règle (maximisation du bonheur, engagement familial)</p> <p>Santé et bien être minimal Bonheur Droit à la santé</p> <p>Allocation publique égalitaire des ressources (primauté de l'appartenance au groupe et de la solidarité)</p>	<p>Déontologisme (primauté du thérapeutique sur le social)</p> <p>Médical à dominante thérapeutique</p> <p>Hippocratism ou humanisme (bienfaisance, dignité puis autonomie)</p> <p>Déontologique libérale (Rawls) suffisantarisme, minimalisme</p> <p>Santé premiers intérêts Droit au soin</p> <p>Allocation publique et équitable des ressources (primauté de la liberté individuelle)</p>	<p>Paternalisme scientiste (exclusion du social au profit du thérapeutique)</p> <p>Empiètement du thérapeutique sur le médical (les valeurs scientifiques épuisent la signification de la santé)</p> <p>Indifférentisme (non malfaisance, obligation de ne pas faire de mal)</p> <p>Guérison Intérêts inaliénables (survie)</p>
Agents	Le consommateur et l'industriel	Le médecin généraliste	Le clinicien	Le chercheur (le biologiste)
Lieux	Les laboratoires et les cliniques privés	La médecine de ville	L'hôpital	Les organismes publics de recherche

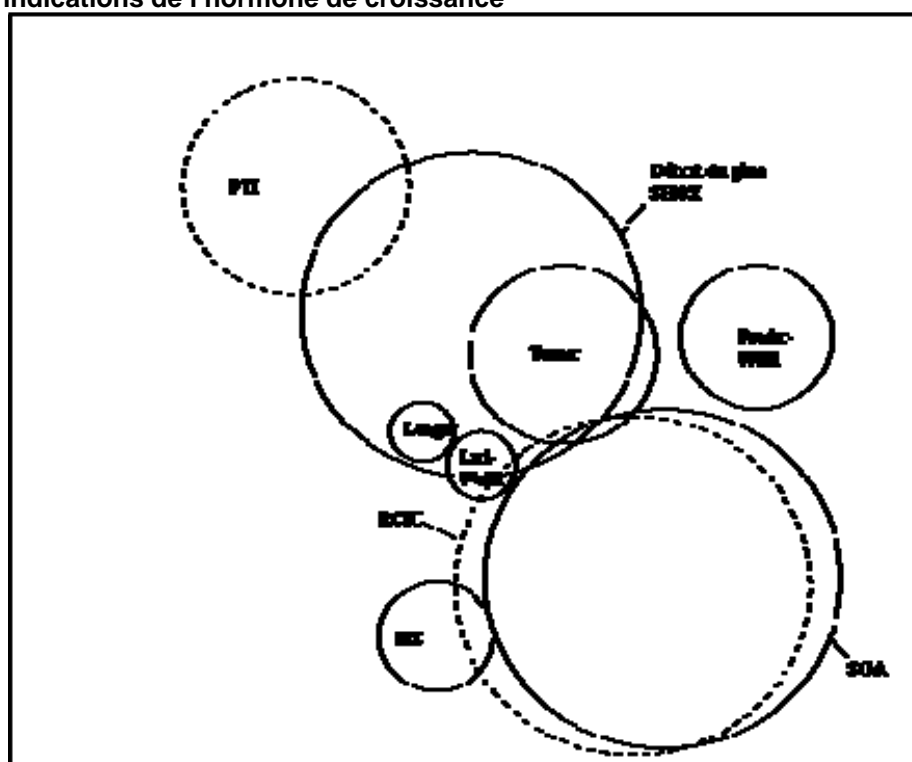
HC : hormone de croissance ; IRC : insuffisance rénale chronique ; SHOX : *Short Stature HOmeoboX- Containing gene*

## 2.4.6. Une évaluation rendue complexe

### 2.4.6.1. Des populations cibles qui se chevauchent

Les indications du traitement par l'hormone de croissance incluses dans cette évaluation couvrent des populations qui se recouvrent partiellement. Les intersections entre les différentes populations cibles sont représentées schématiquement dans la figure ci-dessous. Comparé aux autres problèmes de taille et de croissance, être né petit pour l'âge gestationnel (*small for gestational age*, ou SGA, en anglais) est la condition de loin la plus fréquente (101), les enfants petits nés SGA représentant environ 20 % des enfants et des adolescents de petite taille (102,103).

Figure 3. Recouvrements entre les différentes populations pour les pathologies associées à une petite taille et indications de l'hormone de croissance



Note : - Le déficit classique en hormone de croissance n'est pas représenté sur ce graphique car cette pathologie ne fait pas partie de la présente évaluation.  
- La taille relative des différentes pages ne fournit qu'une indication semi quantitative de la taille des populations concernées.  
- RCIU : retard de croissance intra utérin ; IRC : insuffisance rénale chronique ; SGA : *small for gestational age* ; PTI<sup>34</sup> : petite taille idiopathique (n'est pas une indication de traitement par hormone de croissance en Europe).  
Déficit du gène SHOX : tous les sujets ne sont pas de petite taille.

Des estimations de la taille des populations cibles prévalentes théoriques maximales pour les différentes indications considérées sont indiquées ci-dessous. Ces populations ont été définies comme étant l'ensemble des individus âgés de 5 à 15 ans atteints des pathologies en question ou répondant à l'indication de traitement par la GH. Elles surestiment vraisemblablement les populations susceptibles d'être réellement traitées par l'hormone de croissance dans la mesure où pour certaines indications il est peu probable que les traitements soient donnés au delà de la puberté. En outre, tous les individus ne sont pas diagnostiqués (par ex. Turner). Lorsque des données quantitatives relatives à ces paramètres étaient disponibles, celles-ci ont été prises en

<sup>34</sup> La petite taille idiopathique se définit par une taille inférieure à -2 DS à la moyenne pour l'âge et le sexe chez un individu chez qui aucune pathologie n'a été identifiée. Elle exclut les individus nés SGA (1,104).

compte dans les estimations. Les informations quantitatives nécessaires au calcul de la taille des intersections entre les différentes populations étant limitées, les populations cibles ont été calculées séparément pour chaque indication sans chercher à prendre en compte ces intersections. Les calculs détaillés ayant mené à ces estimations sont fournis dans l'Annexe 5 B.

#### **Encadré. Estimations de la taille des populations cibles prévalentes théoriques maximales**

Nés SGA n'ayant pas rattrapé le retard de croissance (taille en SDS < - 3) à l'âge de 4 ans .....	2 200
Nés SGA n'ayant pas rattrapé le retard de croissance (taille en SDS < - 2,5) à l'âge de 4 ans ....	14 000
Syndrome de Turner.....	1 660
Syndrome de Prader-Willi.....	790
Insuffisance rénale chronique .....	100
Déficit en gène SHOX (enfants de petite taille).....	6 500
<b>Total</b> (selon que le seuil de taille des enfants nés SGA est < -2,5 ou < 3 SDS).....	<b>12 250 – 23 250</b>

#### **2.4.6.2. Une évaluation difficile de l'efficacité**

Dans les populations qui ne présentent pas un déficit en hormone de croissance, l'appréciation de l'efficacité des traitements est liée au choix du critère retenu, selon que l'on se place à un niveau intermédiaire ou final de la taille obtenue, selon les indications étudiées et les stratégies alternatives.

##### **► Quel indicateur d'efficacité serait optimal ?**

*Taille mesurée, taille perçue et qualité de vie...*

La question de l'évaluation des bénéfices, de leur pertinence et de la quantité d'effet réside dans l'appréciation de cet impact positif : mineur ou majeur, cliniquement significatif ou non, de nature à avoir un retentissement en termes de bien être, de qualité de vie, etc.

Bryant *et al.*, indiquaient que le fait d'évaluer les traitements sur la seule base de leurs effets en termes de taille était de nature à biaiser leur évaluation (3). En effet, pour eux, le recours à des indicateurs de taille en cm (taille, vitesse de croissance) orientait l'évaluation de l'impact des traitements dans le sens d'un impact *a priori* positif (ou *a minima* nul).

De plus, la littérature disponible ne permettait pas d'établir un lien entre cm gagnés et bénéfice en termes psychologique, même si certains auteurs rapportaient qu'une augmentation de la vitesse de croissance à court terme avait un impact psychologique positif immédiat (du point de vue des parents) qui justifiait la poursuite du traitement, même si les bénéfices à long terme étaient minimes (45).

Dans les études cliniques, d'autres indicateurs principaux de résultats pourraient être utilisés (échelle d'évaluation psychologique ou de qualité de vie) (3). Néanmoins, il demeure que ces indicateurs (psychologiques) sont peu « parlants » (par rapport aux cm) pour les enfants et leurs parents ou difficiles à évaluer dans les populations concernées (qualité de vie par exemple) (3).

La normalisation de la taille constitue l'objectif principal des traitements et les évaluations reposent sur l'hypothèse d'une amélioration en termes de croissance et de taille qui est supposée se traduire par un bénéfice en termes de fonctionnement au plan psychologique à court et à long terme (41,78). L'hypothèse implicite de ces études est que les améliorations en termes psychologique et d'adaptation sociale sont corrélées à la taille mesurée. Toutefois, la littérature



montre que c'est la taille perçue qui est corrélée de façon plus importante que la taille mesurée aux variables psychologiques et sociales (78). Dans une étude évaluant les bénéfices psychologique et social des traitements, Ross *et al.* (60) montraient qu'en moyenne, les enfants inclus avaient tendance à se percevoir plus grands qu'ils n'étaient. Cette perception était mesurée annuellement au moyen du test SAT (*Silhouette Apperception Test*). Les auteurs indiquaient que ce résultat pouvait s'expliquer par une distorsion entre l'image que les enfants avaient d'eux et leur image réelle ou par une difficulté pour les enfants à effectuer le test. Ross *et al.* ainsi que Hunt *et al.* indiquaient que cette perception non conforme à la taille réelle mesurée reflétait un mécanisme de défense et/ou d'adaptation au plan psychologique et social (60,78).

► Quel lien entre l'efficacité à court terme sur la taille et la taille adulte atteinte ?

En 2002, Bryant *et al.* indiquaient que les études cliniques montraient une efficacité sur la vitesse de croissance (indicateur intermédiaire) mais qu'il y avait peu voire pas de démonstration de l'efficacité des traitements sur la taille adulte atteinte (indicateur final) (3).

De plus, bien que les traitements par hormone de croissance améliorent la croissance à court terme (à 1 an) et augmentent la taille finale, les gains sont relativement minimes. Ainsi, les enfants, qui souhaitent être plus grands qu'ils ne le sont, demeureront toujours plus petits que leurs pairs (3,78).

Bryant *et al.* indiquaient en outre que la croissance et la taille finale dépendaient, au-delà des facteurs hormonaux, du capital génétique des parents. Et ce dernier devait être pris en compte lorsqu'il s'agissait de prévoir les bénéfices potentiels de l'hormone de croissance sur la taille finale d'une façon réaliste (3).

► Versus quelles stratégies alternatives ?

La recherche documentaire n'a pas identifié d'étude comparant ces traitements à d'autres stratégies thérapeutiques alternatives envisageables. Ces stratégies thérapeutiques alternatives sont les suivantes :

- Suivi de la croissance et prise en charge psychologique : sur des critères de bien être et/ou d'utilité, l'évaluation des bénéfices des traitements pourrait être comparée à ceux de stratégies non médicamenteuses, en particulier ceux de la prise en charge psychologique. Aucune étude n'a été identifiée dans la littérature.
- Autres spécialités médicamenteuses : la mécasermine est destinée au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (13).

Un déficit primaire sévère en IGF-1 se définit comme suit :

- score en écart type (SDS) de la taille  $\leq - 3,0$  et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5e centile pour l'âge et le sexe, et
- taux de GH en suffisance, et
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie ou à un traitement chronique par des stéroïdes anti inflammatoires à dose pharmacologique.

Cependant, le déficit primaire sévère en IGF-1 ne concerne que les patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission des signaux post GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse au traitement par l'hormone de croissance exogène n'est à espérer. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de production de l'IGF-1. Le résumé des caractéristiques du produit de la mécasermine

mentionne que la mécasermine ne constitue pas un substitut au traitement par hormone de croissance<sup>35</sup>.

- Chirurgie d'allongement des os des membres inférieurs : dans son avis rendu en octobre 2005, la HAS a considéré que le service attendu de l'allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système interne<sup>36</sup> était suffisant et a rendu un avis favorable pour l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (105). Elle a indiqué dans son avis que l'allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système interne constituait un traitement curatif de première intention à visée fonctionnelle et esthétique dans les inégalités de membres et dans les petites tailles. Elle précisait que l'allongement par système interne était une alternative à l'allongement extemporané et à l'allongement par système externe, dans les inégalités de membres et dans les petites tailles. Elle ne mentionnait pas d'autres traitements dans les petites tailles.

La chirurgie d'allongement des os des membres inférieurs ne constitue toutefois pas réellement une alternative au traitement par hormone de croissance dans la mesure où :

- elle paraît indiquée uniquement dans les cas d'inégalités des membres inférieurs, ce qui par ailleurs expliquerait son caractère confidentiel (environ 15 actes dans le PMSI en 2003) ;
  - elle ne peut intervenir 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 ;
  - elle constituait également une source de morbidité non négligeable.
- Supplémentation nutritionnelle : Gill indiquait qu'aucune étude randomisée et contrôlée n'avait comparé l'hormone de croissance à une supplémentation en nutriments (84).

Au total, seules la prise en charge psychologique et la supplémentation nutritionnelle sont susceptibles de concerner les mêmes patients que l'hormone de croissance. Aucune étude comparative n'est disponible.

#### ► De quoi dispose-t-on ?

En termes de qualité méthodologique des essais cliniques évaluant l'efficacité en termes de taille  
Au total, dans la méta-analyse qui a été conduite dans le présent rapport d'évaluation, 41 essais randomisés représentant 48 comparaisons<sup>37</sup> et regroupant 2 634 patients ont été inclus.

Parmi ces comparaisons, 12 essais concernaient les enfants ayant un syndrome de Turner, 16 les enfants insuffisants rénaux chroniques, 6 les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi, 13 les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et 1 essai les retards de croissance liés à un déficit du gène SHOX. La description détaillée de ces essais et de leur méthodologie sont données dans les parties consacrées spécifiquement à chacune de ces indications.

---

<sup>35</sup> RCP Increlex, site de l'EMA : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000704/WC500032225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000704/WC500032225.pdf)

<sup>36</sup> : les membres inférieurs sont constitués d'os longs (fémur, tibia, péroné). Chez un adulte ayant terminé sa croissance, le principe est d'allonger l'os d'une façon progressive après l'avoir sectionné chirurgicalement. Les deux morceaux sont éloignés mécaniquement et progressivement au moyen d'instrument(s) métallique(s) à raison d'1 mm par jour. L'allongement dure 2 mois pour un gain de 6 cm. L'os se reforme progressivement et, parallèlement, tous les organes du membre s'allongent naturellement (muscles, peau, nerfs, et vaisseaux). Il existe plusieurs techniques d'allongement : par système externe, par système interne ou mixte.

<sup>37</sup> lorsqu'un essai comporte plusieurs bras, il donne lieu à plusieurs comparaisons qui sont considérées en méta-analyses comme autant d'essais.

Les effectifs moyens des essais étaient de 56 patients par groupe (entre 3 et 102 par groupe). La première étude a été publiée en 1989, et la dernière en 2009. 7 essais étaient en double aveugle et 35 étaient sans insu. Aucun essai non publié n'a été trouvé.

Dans leur grande majorité les essais disponibles étaient de faible qualité méthodologique et ne pouvaient pas être considérés comme étant à l'abri des biais. Aucun essai n'atteignait un score de 5 à l'échelle de Jadad. L'interprétation des résultats de la méta-analyse doit se faire en ayant présent à l'esprit cette restriction. Il n'y a aucune garantie méthodologique que les résultats produits par ces essais soient le reflet de la réalité et qu'ils ne surestiment pas de manière notable les réels effets.

Les réserves méthodologiques les plus fréquentes sont :

1. une absence de double aveugle exposant les essais aux biais de suivi et de mesure ;
2. une très forte attrition (pouvant aller jusqu'à des valeurs extrêmement importantes de plus de 20 % remettant en cause la validité et la représentativité des résultats produits) ;
3. l'existence d'exclusions après randomisation, comprenant même des exclusions pour absence de réponse au traitement par l'hormone de croissance. Ces essais ont été exclus de la méta-analyse ;
4. l'absence d'analyse en intention de traiter et de remplacement des données manquantes dans presque tout les cas exposant les résultats au biais d'attrition ;
5. l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires pouvant faire suspecter des analyses successives au cours des inclusions jusqu'à l'obtention d'une différence significative. Il n'est donc pas possible de connaître l'attrition réelle dans de nombreux essais ;
6. les faibles effectifs conduisant à des essais sans puissance statistique et exposant à un risque de biais de publication.

De plus aucun essai ne contrôlait le risque alpha et son inflation. La définition *a priori* d'un critère de jugement principal était exceptionnelle. Les critères de jugement étaient toujours multiples et présentent plusieurs variantes. Par exemple pour l'expression de la taille en z-score (SDS), différentes références sont possibles : population générale en bonne santé, référence de Lyon (106), référence de patientes ayant un syndrome de Turner pour les essais concernés, etc. On observait même un changement de références au cours des publications successives (cf. *Dutch Dose Response* dans le syndrome de Turner) (107). Des analyses multiples étaient effectuées au cours du temps (suivi à 2 ans, 4 ans, 7 ans par exemple pour l'essai *Dutch Dose Response* dans le syndrome de Turner) (107-109).

Les essais de qualité méthodologique raisonnable, les plus à l'abri des biais (sans pouvoir être considérés néanmoins comme des preuves formelles) étaient :

- l'étude canadienne (*Canadian*) dans le syndrome de Turner qui applique partiellement le principe de l'*Intention to treat* (ITT) en réintégrant dans le groupe contrôle des sujets traités dans le suivi par l'hormone de croissance. Cependant une forte attrition existe (différente entre les 2 groupes) et aucun remplacement des données manquantes n'a été effectué. Cet essai n'est donc pas protégé contre un biais d'attrition (110-112).
- l'étude espagnole d'Argente *et al.* chez les enfants nés petits qui utilise une randomisation imprévisible et qui est analysée en ITT (sans remplacement des données manquantes de 2 patients exclus de l'analyse). Cette étude atteint un score de Jadad de 3 mais les données nécessaires aux calculs de méta-analyse ne sont pas rapportées dans la publication (113).
- l'étude de Maxwell et Rees dans l'insuffisance rénale chronique sans attrition et analysée en ITT (114).
- les essais en double insu protégés contre les biais de réalisation et de mesure.

### En termes de comparateurs et de posologies évaluées

En termes de comparateurs, l'appréciation de l'efficacité de l'hormone de croissance se fonde sur des essais *versus* placebo, *versus* un groupe non traité ou comparant 2 modalités de traitement (dose, fréquence des injections, arrêt puis reprise du traitement).

En termes de posologies, les essais évaluaient de fortes doses *versus* de faibles doses avec des valeurs variables pour les fortes doses (0,067 mg/kg/d, 6 unités internationales (UI), 56 UI/m<sup>2</sup>/semaine, 28 UI/m<sup>2</sup>/sem) et les faibles doses (0,033 mg/kg/d, 3 UI, 28 UI/m<sup>2</sup>/sem, 14 UI/m<sup>2</sup>/semaine).

### En termes de qualité méthodologique des études évaluant l'efficacité au plan psychologique et social et de la qualité de vie

Peu d'études ont évalué l'impact des traitements par hormone de croissance au plan psychologique et social. Toutes indications confondues, 13 études ont été identifiées :

- 2 études (rapportées dans 3 publications (115-117)) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (115,117) ;
- 6 dans le syndrome de Turner (110,118-122) dont une concernant les seuls aspects cognitifs (118) ;
- 4 études dans le syndrome de Prader-Will (123-126) ;
- 1 étude dans l'insuffisance rénale chronique (127) ;
- aucune dans les retards de croissance liés à un déficit du gène SHOX.

En termes de qualité de vie : 3 études ont évalué l'impact de l'hormone de croissance : 1 étude chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (128), 2 études dans le syndrome de Turner (129,130) et aucune étude dans le syndrome de Prader-Will, l'insuffisance rénale chronique, et les retards de croissance liés à un déficit du gène SHOX.

Ces études consistaient en des suivis longitudinaux de patients traités comparés aux standards de la population générale (à âge équivalent) (115,116,120) ou en des évaluations transversales comparant les patients traités à des populations d'enfants non traités dans les mêmes indications (127,128) ou aux standards de la population générale (121,129,130). 4 études étaient menées dans le cadre d'essais contrôlés randomisés *versus* placebo (110,117,118,125).

A l'instar de la qualité des essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements sur la taille, ces études étaient de faible qualité méthodologique.

### En termes de qualité méthodologique des études observationnelles disponibles

De nombreux essais ont fait l'objet d'extension de suivi. Dans ces études les patients poursuivant le suivi ont été sélectionnés, induisant un biais de sélection. Ces études sont observationnelles et ne peuvent prétendre au niveau de preuve des essais randomisés, même si, à leur origine, existe une randomisation. Celle-ci est entièrement détruite par la sélection des patients objets du suivi et donc l'attrition survenant lors de l'extension. Par ailleurs, les enfants du groupe contrôle sont fréquemment traités à la fin de l'essai proprement dit, rendant l'interprétation des résultats des études d'extension impossible en termes d'effet du traitement. Les différences observées à la fin de l'extension ne correspondent pas au seul effet du traitement évalué.

### En termes d'indicateurs de bénéfices, intermédiaires et finaux

Les critères de jugement des essais cliniques évaluant l'effet des traitements sont variés (exprimés en valeur absolue, par rapport à une population de référence, en termes de gain, etc.) et selon la durée des essais constituent des indicateurs intermédiaires ou finaux :

- indicateurs intermédiaires :
  - taille en cm (à la fin de la période de suivi de l'essai) ;
  - taille en SDS (à la fin de la période de suivi de l'essai) ;
  - changement de taille en cm (entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi) ;
  - changement de taille en SDS (entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi) ;
  - vitesse de croissance en cm/an calculée sur l'ensemble de l'essai ;

- vitesse de croissance en cm/an calculée sur la 1<sup>ère</sup> année du suivi ;
- vitesse de croissance en SDS calculée sur l'ensemble de l'essai ;
- changement dans la vitesse de croissance en cm/an (à 1 an en général ou entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi) ;
- changement dans la vitesse de croissance en SDS (à 1 an en général ou entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi)
- indicateurs finaux :
  - taille définitive en cm
  - taille définitive en SDS
  - succès thérapeutique (défini comme la fréquence d'obtention d'une taille adulte considérée comme « normale » ou satisfaisante).

La taille définitive n'est évaluée que dans 4 essais (représentant 5 comparaisons) au total (109,110,131,132).

L'effet de l'hormone de croissance *versus* pas de traitement sur la taille adulte n'est disponible que dans 2 essais : un essai réalisé dans le cadre du syndrome de Turner (110) et l'autre dans le cas des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (131). L'étude canadienne est réalisée chez des filles présentant un syndrome de Turner. La qualité méthodologique de cette étude est moyenne (attrition différentielle entre les 2 groupes) et ne permet pas de garantir la fiabilité de l'estimation de la taille de l'effet.

La taille à l'âge adulte est renseignée dans 2 autres essais réalisant une comparaison de 2 modalités d'administration (dose ou schéma d'administration) des hormones de croissance : un dans le syndrome de Turner (*Duch dose response*) et un chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel dans l'étude d'Arends et al., de 2003 (132). Mais dans la majorité des essais le critère taille à l'âge adulte n'est pas atteint, la mise sous traitement des enfants du groupe non traité après un 1 ou 2 ans de traitement a été autorisée ou imposée. De ce fait, même si la taille définitive est disponible dans ces essais, elle ne permet pas d'estimer l'effet du traitement. Ce schéma d'étude répond à la question : « le traitement par l'hormone de croissance anticipé de 1 ou 2 ans entraîne-t-il un changement dans la taille adulte ? ».

Un seul essai a mesuré le taux de succès du traitement (fréquence avec laquelle une taille adulte satisfaisante a été obtenue). Ce critère n'a donc pas été finalement repris dans la méta-analyse.

Quels autres éléments sont susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité ou son évaluation ?

#### Patients non répondeurs et modèles prédictifs de l'effet des traitements

La réponse au traitement varie de façon importante d'un individu à un autre et a un impact sur le bénéfice global, mais il n'existe pas d'indicateur fiable permettant de prédire la réponse au traitement, y compris au sein d'une indication spécifique (41,133). Rosenfeld indiquait en 2009 que l'appréciation de la non réponse pour un patient donné se heurtait au fait que le concept de réponse satisfaisante au traitement n'était pas universellement défini en termes de vitesse de croissance annuelle ou de gain en SDS à 1 an (133). Par ailleurs, dans les études visant à identifier les patients répondeurs et non répondeurs au traitement, l'effet de la non observance au traitement, des pathologies intercurrentes et du diagnostic n'était pas complètement isolé (133).

Toutefois, 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 (133-138). Les variables intervenant dans les modèles étaient : l'âge, l'âge de la puberté, le nombre d'injections par semaine, la dose, le poids de naissance, la taille parentale, etc. (138-140). Rosenfeld indiquait que les modèles prédictifs développés illustraient la variabilité existante dans la réponse à l'hormone de croissance entre et au sein des indications. Les modèles étaient limités aux seules

variables collectées dans les bases de données à partir desquelles ils avaient été construits (caractéristiques anthropométriques, variables biochimiques, etc.) (133). Enfin, la littérature indiquait que le déterminant le plus important de la réponse résidait vraisemblablement dans les caractéristiques individuelles des patients au plan génétique, ces dernières restant à inclure dans une nouvelle génération de modèles prédictifs (133,139).

Il existe également des cas de patients non répondeurs, pour lesquels aucun facteur prédictif n'a actuellement été identifié (22).

#### Critères de sévérité

Il semble que la sévérité de la petite taille mesurée en cm ne soit pas directement corrélée à la sévérité de son retentissement perçu par les individus eux-mêmes (41). Néanmoins, toutes les études évaluant l'efficacité des traitements se fondent sur des critères de taille (SDS).

#### Observance

L'observance du traitement par l'hormone de croissance (compte tenu du fardeau induit par la nécessité d'une injection et par sa fréquence) au traitement constitue un enjeu important puisqu'elle est de nature à avoir un impact sur l'efficacité du traitement. L'observance a également un effet sur le coût et l'efficience (rapport coût-efficacité) du traitement (3).

L'impact de l'observance sur l'efficacité est peu documenté. Néanmoins, en 2005, une étude évaluant l'impact des modalités d'administration des traitements par l'hormone de croissance chez 631 enfants, âgés en moyenne de 10 ans, montrait que l'efficacité des traitements sur la croissance (vitesse de croissance) était significativement diminuée chez les patients les moins observants (plus de la moitié des injections prescrites non effectuées, ces patients représentant selon les dispositifs d'injection de 6 % à 13,5 % des patients) par rapport aux patients observants (141).



**Points clés : Une évaluation rendue complexe**

- Les populations concernées par les indications de l'hormone de croissance se chevauchent pour certaines. Le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel serait la condition la plus fréquente.
- Plutôt que la taille mesurée, l'indicateur optimal de bénéfice des traitements serait la qualité de vie, ou à défaut la taille perçue.
- 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.
- A défaut de critère plus pertinents disponibles, le critère de gain de taille sur la taille adulte atteinte qui semble être le critère d'appréciation le plus proche de l'objectif visé par l'hormone de croissance a été retenu dans la présente évaluation<sup>38</sup>.
- Le lien entre les indicateurs d'efficacité intermédiaire des traitements et la taille adulte atteinte n'a pas été établi.
- Il n'existe pas d'études évaluant les traitements comparativement à d'autres stratégies (en particulier prise en charge psychologique au long cours).
- A l'exception de quelques cas isolés, la qualité méthodologique des essais évaluant l'hormone de croissance est médiocre, ne permettant pas de garantir que leurs résultats obtenus sont le reflet des effets réels des traitements (analyse très rarement faite en intention de traiter, forte attrition, exclusions post randomisation, pas de contrôle satisfaisant de l'inflation du risque alpha (absence de critère de jugement principal, analyse répétée au cours du temps, publication de résultats préliminaires en termes de recrutement ou de durée de suivi)).
- Ces études reposent pour la plupart sur des indicateurs de bénéfice à court terme, non pertinents au regard de l'évaluation du bénéfice réel des traitements.
- L'appréciation de la réponse et de la non réponse au traitement n'a pas été clairement établie.
- L'impact de l'observance sur l'efficacité et l'efficience des traitements sont peu voire pas documenté.

---

<sup>38</sup> : Lorsque la taille définitive n'était pas disponible dans la littérature, la taille en fin d'essai, de préférence exprimée en SDS a été retenue pour la présente évaluation. Selon les publications, les résultats sont exprimés en modification par rapport à la taille attendue dans la population générale ou dans la population présentant la même pathologie (par exemple personnes ayant un syndrome de Turner et n'ayant pas été traitées).



## 2.4.7. Tolérance et impacts des traitements

Les traitements par l'hormone de croissance chez des enfants non déficitaires sont susceptibles de leur être préjudiciables et ainsi aller à l'encontre d'un des principes généraux de la médecine : *primum non nocere* (d'abord ne pas nuire) (55). Les risques potentiels identifiés concernent :

- les effets indésirables des traitements eux-mêmes et les incertitudes sur la tolérance à moyen et à long terme ;
- l'impact des injections quotidiennes sur une durée longue, leur traduction en termes d'observance ainsi que la mesure de l'impact de l'observance sur l'efficacité des traitements ;
- les impacts et externalités potentiellement négatifs des traitements pour le patient et sa famille ;
- les externalités potentiellement négatives des traitements vis à vis de la population non traitée et de la société en général.

### 2.4.7.1. Des incertitudes sur la tolérance à moyen et à long terme

L'évaluation de la tolérance se fonde sur les données extraites du Résumé des caractéristiques des produits (RCP), des études cliniques de tolérance ainsi que des registres de suivi mis en place par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant l'hormone de croissance. Ces registres sont les suivants :

- KIGS (*Kabi International Growth Study*) : il s'agit de la base de données internationale du laboratoire PFIZER (Genotonorm) qui a été mise en place en 1987. Son objectif était d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la tolérance de l'hormone de croissance biosynthétique. En 2007, plus de 60 000 patients avait été inclus. De nombreuses publications sont disponibles dans les différentes indications de Genotonorm. Cependant, les données de mortalité sous hormone de croissance n'ont pas été comparées à la mortalité attendue.
- NCGS (*National Cooperation Growth Study*) : il s'agit de la base de données de GENENTECH (Nutropinaq) initiée en 1985 aux Etats Unis, étendue au Canada. Une étude de pharmacovigilance observationnelle européenne pour NUTROPINAQ est en cours sous le nom d'iNCGS. Le registre rassemble toutes les indications, essentiellement des déficits en hormone de croissance. Deux sous études sont prévues, l'une pour les patientes ayant un syndrome de Turner, l'autre pour les enfants insuffisants rénaux chroniques. A titre indicatif, en 2003, 4 749 patientes ayant un syndrome de Turner était incluses dans la base. Comme pour le suivi des patients inclus dans la base KIGS, les données de mortalité sous hormone de croissance n'ont pas été comparées à la mortalité attendue.
- GENESIS : il s'agit d'une étude post marketing du laboratoire Lilly (Umatrope) mise en place en 1987. En mars 2006, 17 084 enfants avaient été inclus dans cette base.

#### ► Tolérance à court terme

D'après les études cliniques et le RCP, les effets immédiats se limitent à des effets au point d'injection. Ceux-ci peuvent cependant avoir des conséquences pratiques du fait de leur fréquence (10 % d'après le RCP) et s'agissant d'une injection quotidienne sur plusieurs années.

#### ► Tolérance à moyen terme

Les effets à moyen terme sont ceux qui ont été observés pendant la durée du traitement par hormone de croissance au cours des études et pendant le suivi des patients traités à l'aide des registres. L'analyse ci dessous, s'appuie sur les résultats des études cliniques et des études

épidémiologiques, sur les données issues des registres de suivi de patients et sur la rubrique « Effets indésirables » du RCP.

Les effets indésirables à moyen terme chez l'enfant sont les suivants :

- Céphalées (peu fréquentes<sup>39</sup>) et hypertension intracrânienne bénigne (rares<sup>22</sup>), généralement en début de traitement, disparaissant progressivement à l'arrêt du traitement. Ces effets sont moins fréquents dans les indications non déficitaires que dans les déficits en hormone de croissance (142).
- Rétention hydrique (peu fréquente<sup>23</sup>) : susceptible d'entraîner œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie. Ces effets sont généralement transitoires et dose dépendants. D'après la base de données KIGS (143), les filles ayant un syndrome de Turner sous hormone de croissance peuvent avoir plus d'œdèmes que les patients traités pour les autres indications de l'hormone de croissance, cependant il s'agit très probablement de symptômes de la maladie.
- Epiphysiolyse de la tête fémorale (*epiphysiolysis capitis femoris*) ou nécrose de la tête fémorale (rare<sup>23</sup>). Elle survient plus fréquemment en début de traitement et chez les patients déficitaires. D'après les données de KIGS, l'incidence de l'épiphysiolyse chez les enfants traités par hormone de croissance toutes indications confondues, est de 73/100 000, pour une incidence dans la population générale de 13/100.000 (142).
- Apparition d'anticorps anti somatotropine (peu fréquent<sup>23</sup>). Aucune modification clinique n'a été associée à leur présence.
- Résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de rares cas<sup>23</sup>, à une hyperglycémie et à un diabète.

De nombreux auteurs, comme par exemple Radetti *et al.* dans le syndrome de Turner (144) et Bareille *et al.* dans des indications non déficitaires (145) retrouvent une dégradation des marqueurs de risque métabolique dans différentes indications. Il est à noter que le diabète et l'intolérance au glucose font partie de l'histoire naturelle du syndrome de Turner et que l'intolérance au glucose est fréquente chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Plus récemment, 2 suivis de cohorte (146,147) ont permis de montrer qu'un diabète pouvait survenir sous hormone de croissance. D'après les études, les troubles métaboliques sont réversibles, mais dans l'étude de Cutfield *et al.* une partie des diabètes de type 2 ont persisté après l'arrêt de l'hormone de croissance (146).

Au cours d'une étude épidémiologique, Cutfield *et al.* (146) ont repris les 85 cas d'anomalies du métabolisme du glucose détectées sur 23 333 enfants de la base KIGS traités par hormone de croissance (toutes indications confondues), comparés à un groupe contrôle de 23 290 enfants non traités par l'hormone de croissance. Alors que l'incidence de diabète de type 1 (11 cas) n'a pas été modifiée par rapport à la population générale, l'incidence du diabète de type 2 au cours du traitement par hormone de croissance (18 cas) a été 6 fois plus importante que dans la population générale. Une obésité a été constatée chez 80 % des patients diabétiques de type 2. Chez 5 patients sur 18 avec un diabète de type 2, les anomalies de la glycémie ont été réversibles à l'arrêt de l'hormone de croissance.

En 2010, l'étude de Bell *et al.* aux Etats-Unis a repris les données de tolérance de 55 000 patients suivis entre 1995 et 2006 dans le registre NCGS et ayant reçu Nutropinaq, toutes indications confondues, pour étudier la survenue des effets indésirables rares. La fréquence du diabète de type 1 chez les enfants traités par hormone de croissance a été

---

<sup>39</sup> Comme dans le RCP, les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés selon leur fréquence de survenue : fréquent <1/10 et ≥1/100, peu fréquent <1/100 et ≥1/1 000, rare <1/1000 et ≥1/10 000, très rare <1/10 000 et ≥1/100 000).

comparée à sa fréquence dans la population générale, au même âge. Les enfants n'ont pas été suivis au delà de la durée du traitement par hormone de croissance. Le rapport entre le nombre de cas de diabète de type 1 observés par rapport au nombre de cas attendus (standardised incidence ratio, SIR) a été de 0,90 (IC 95 % [0,62-1,26]). En revanche, 28 cas de diabète de type 2 ont été retrouvés sans qu'il soit possible de les comparer à la fréquence attendue dans la population générale qui n'est pas connue car d'évolution actuellement rapide (148).

- des effets indésirables spécifiques à certaines indications. Ceux-ci sont développés dans les chapitres correspondant à ces indications. Les plus notables sont les cas de mort subite signalées chez des patients atteints de Prader-Willi dont le lien avec l'hormone de croissance est discuté. En effet, les études ne précisent pas clairement si la fréquence de mort subite 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.

#### ► Tolérance à long terme

##### Risque de diabète à distance du traitement

La recherche documentaire n'a permis d'identifier d'étude évaluant le risque de diabète à l'âge adulte à distance du traitement. Les registres existant ne permettent un suivi que pendant la durée du traitement. La question se pose de l'augmentation du risque de diabète par rapport à celui de la population générale, des années après le traitement par hormone de croissance. Le traitement par hormone de croissance est-il susceptible de diminuer l'espérance de vie par le biais d'un effet sur la mortalité par complication du diabète à très long terme ?

En conclusion, en l'absence de donnée retrouvée sur le risque de survenue d'un diabète à long terme, on ne peut conclure sur ce point. Mais des doutes persistent du fait du risque connu de détérioration des paramètres glycémiques pendant la durée du traitement. Des données complémentaires sont nécessaires à distance de l'arrêt du traitement par hormone de croissance.

##### Risque de cancer

Un 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).

Le lien entre les taux d'IGF-1 et le risque de cancer de la population générale a été étudié au cours de nombreuses études depuis plus de 10 ans. Une méta-analyse les a reprises en 2004 (149) et a montré une augmentation du risque de cancer colorectal, de cancer de la prostate et de cancer du sein pré ménopausique, chez les sujets ayant les valeurs d'IGF1 les plus élevées.

Il existe de nombreuses publications sur le lien entre acromégalie et risque de cancer en particulier du colon. En 2001, l'analyse de 13 études a montré une augmentation du risque de cancer colorectal chez les patients atteints d'acromégalie (150). Cependant, une analyse plus récente (151) met en avant des insuffisances méthodologiques (trop faible nombre de patients, critères d'inclusion hétérogènes, méthode statistique...) ne permettant pas de conclure avec certitude sur le lien de cause à effet.

D'après les études cliniques rétrospectives, le risque d'un effet cancérigène à long terme après la fin du traitement par l'hormone de croissance est controversé :

- tumeur récurrente : le traitement par hormone de croissance ne semble pas responsable d'une augmentation du risque de récurrence du craniopharyngiome après le traitement de la tumeur primitive entraînant un déficit en hormone de croissance (152,153).
- Risque de second cancer : l'étude d'une cohorte de 13 581 enfants canadiens ayant survécu à un cancer n'a pas permis de conclure clairement sur le risque lié à l'hormone de croissance (154). La survenue d'un deuxième cancer à 5 ans a été comparée entre 361 enfants traités par hormone de croissance et un groupe d'enfants non traités par hormone de croissance, la différence entre les groupes n'est pas significative. En 2006, Ergun-Longmire *et al.* aux Etats-Unis (155) ont étudié le risque de second cancer par le suivi rétrospectif pendant 5 ans d'une cohorte de 14 108 patients, ayant été traités pour un cancer pendant l'enfance. 361 d'entre eux étaient traités par GH dans le cadre d'un déficit en GH. Les résultats ont montré une majoration du risque de cancer sous traitement par GH comparativement au groupe non traité par GH, avec un risque relatif de 2,15 (IC95 % : 1,3 -3,5 ;  $p < 0,002$ ).
- Cancer *de novo* : dans les études cliniques à moyen terme aucun cas de cancer imputable au traitement n'a été retrouvé, mais les effectifs réduits et les durées courtes de la plupart des essais cliniques ne permettent pas de conclure à l'absence de risque de cancer, étant donné qu'il s'agit d'un effet rare et susceptible de survenir à distance du traitement.
- Les études épidémiologiques ayant recherché le risque de cancer à long terme sont les suivantes :
  - L'étude observationnelle NCGS a repris les données d'une étude de cohorte en Grande Bretagne sur 1 848 patients traités par hormone de croissance entre 1959 et 1985. Dans cette étude, il existe un surcroît de risque de mortalité par cancer colorectal (ratio standardisé de mortalité ou RSM : 14,9 ; IC95 : 1,8 – 53,9) et de maladie de Hodgkin (RSM : 15,3 ; IC95 : 1,9-55,2) (152). Il est à noter que cette étude a été réalisée avec une hormone extractive et non une hormone biosynthétique utilisée actuellement.
  - Le registre Genentech (Nutropinaq) aux Etats Unis (156). Ce registre comporte 5 220 filles avec un syndrome de Turner suivies pendant le traitement par hormone de croissance. Elles étaient âgées au moment de l'inclusion en moyenne de 9,8 ans. La survenue de cancer par rapport à une population du même âge sans facteur de risque particulier a été analysée ; cancer observé/cancers attendus = 2,1 (IC 95 % 0,76-4,49), ce résultat non significatif ne permet pas de conclure à un risque de cancer chez les patientes Turner traitées par hormone de croissance.
  - En 2010, l'étude de Bell *et al.* aux Etats-Unis a repris les données de tolérance de 55 000 patients suivis entre 1995 et 2006 dans le registre NCGS et ayant reçu Nutropinaq, toutes indications confondues, pour étudier la survenue des effets indésirables rares. Les enfants n'ont pas été suivis au delà de la durée du traitement par hormone de croissance. Des tumeurs ont été rapportées chez 243 enfants parmi les 55 000 patients suivis, 199 étaient des récurrences tumorales et 15 ne correspondaient pas à une situation de risque tumoral. En particulier la fréquence des tumeurs chez les enfants traités et sans facteur de risque tumoral a été comparée à celle de la population générale du même âge. Le rapport entre le nombre de cas observés par rapport au nombre de cas attendus (SIR) a été de 1,12 (IC 95 % [0,75-1,61]), pour le risque spécifique de leucémie le SIR a été de 0,54 (IC 95 % [0,11-1,58]). Au final, au cours de cette étude limitée à la période de traitement, les risques de survenue d'une tumeur ou d'une leucémie n'ont pas été significativement augmentés par le traitement par hormone de croissance (148). Cependant, la durée de suivi des patients ayant reçu de la GH a été globalement courte, de 3,4 ans. En l'absence d'information communiquée sur la méthodologie du suivi après l'arrêt du traitement. Il est difficile de conclure sur le risque à long terme à partir de ces données.

## Etude Santé Adulte GH Enfant (SAGhE)

En novembre 2010, les résultats de l'étude « Santé Adulte GH Enfant » (SAGhE) (157) 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 de données non publiées rendues publiques par l'Afssaps sous forme d'une communication orale à l'occasion d'une réunion à laquelle a participé la HAS suivie d'une conférence de presse organisée par l'Afssaps en décembre 2010, d'une évaluation du rapport bénéfice risque menée par l'EMA dont les premiers résultats ont été rendus publics en mai 2011, la réévaluation réalisée par la FDA ayant été rendue publique en avril 2011.

Il s'agit d'une étude observationnelle, menée sur la base du registre de France-Hypophyse, mis en place par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), en partenariat avec la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national du cancer (InCA), dont l'objectif est d'obtenir des données sur les risques à long terme chez des jeunes adultes ayant reçu de l'hormone de croissance biosynthétique dans leur enfance.

Ce registre 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.

Sur la base des données de l'étude SAGhE française, l'Agence européenne du médicament, saisie par l'Afssaps, et la Food and Drug Administration américaine ont réalisé une réévaluation du rapport bénéfice risque de la GH biosynthétique. Les deux agences ont conclu que le rapport bénéfice risque restait favorable et qu'il était nécessaire d'attendre, avant de conclure, les résultats de l'études SAGhE européenne.

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.

#### ► Conclusion

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

A moyen terme, les problèmes de tolérance incluent l'épiphysiolyse 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'épiphysiolyse 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 déficitaires que dans les indications non déficitaires.

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.

Il est probable que les modifications des paramètres glycémiques observées à moyen terme entraînent un risque de diabète à très long terme, mais il n'existe aucune donnée à l'âge adulte après l'arrêt du traitement. Des données complémentaires sur ce sujet seraient nécessaires.

Des cas de mort subite ont été signalés chez des patients atteints de Prader-Willi, ce risque semble aggravé en début de traitement par hormone de croissance.

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, s'ajoutant au mécanisme physiopathologique d'un ajout d'hormone de croissance à des doses supra physiologiques, si elles ne permettent pas de conclure formellement à un sur-risque de décès et/ou de cancer lié à la GH, laissent la question de la tolérance à long terme posée.



### 2.4.7.2. Effet pour le patient

La littérature identifie dans les populations ne présentant pas *a priori* de pathologie des effets induits par les traitements pouvant affecter le bien être des patients au plan psychologique.

#### ► Impact des injections quotidiennes sur une durée longue

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.

Des études, en particulier dans le syndrome de Turner, indiquaient que la question des injections quotidiennes constituait une préoccupation importante chez les enfants traités et leur parents (119,158). En 1998, Lagrou *et al.* montraient que quelque soit l'âge des patients la perspective d'injections quotidiennes était perçue par les enfants comme « effrayante » (traduction des termes de l'article en anglais) avant le début du traitement et que les injections continuaient d'être considérées comme problématiques 1 an après le début du traitement, en particulier pour les enfants les plus jeunes (119). En 2008, Khatchadourian *et al.* indiquaient que la peur des injections quotidiennes et leur impact au plan psychologique et en termes de performance constituaient un motif de non acceptation du traitement par des parents d'enfants éligibles au traitement (158). En 2008, dans une étude chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel incluant 44 enfants (âge moyen à l'inclusion 5 ans) et leurs parents, Lagrou *et al.* montraient que la moitié des parents avaient des appréhensions par rapport au traitement en particulier par rapport au caractère douloureux des injections et aux effets indésirables des traitements (79). Deux ans après le début du traitement, aucun parent n'estimait que le traitement était douloureux mais près de 60 % des enfants indiquaient qu'il l'était parfois (79).

Toutefois, si Hochberg estimait que les injections quotidiennes constituaient un fardeau excessif pour un certain nombre d'enfants, il notait que la plupart des enfants traités acceptaient les contraintes du traitement, et considéraient les injections quotidiennes (inconvenient jugé peu important) comme le prix à payer au regard des centimètres gagnés (bénéfice jugé majeur) (81).

Enfin, 2 études ont évalué les préférences ou les facteurs à l'origine des choix des patients et de leurs parents par rapport aux dispositifs d'injection. En 2006, Wickramasuriya *et al.* dans une étude incluant 125 patients âgés de 1 à 18 ans (âge médian 9,3 ans) et leurs parents n'ont pas montré de différence significative en termes d'âge, de sexe ou de diagnostic par rapport au choix d'un dispositif avec ou sans aiguille (159). En dehors de l'absence ou non d'aiguille, Wickramasuriya *et al.* concluaient qu'il n'y avait pas de facteurs spécifiques qui déterminaient le choix d'un dispositif d'injection (159). En 2008, dans une étude mesurant les préférences de 56 patients et leurs parents par rapport à des dispositifs d'injection, Ahmed *et al.* montraient que le principal déterminant des choix des familles étaient l'absence de bleus et de contusions induit par le dispositif (160). Les autres principaux déterminants (par ordre décroissant d'importance) étaient : 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 (160).

#### ► Impact psychologique du traitement

Chez les enfants, la littérature rapportait des impacts psychologiques négatifs des traitements suivants :

- 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.

Certains auteurs ont également souligné le fait que toute tentative parentale consistant à modifier l'apparence ou les caractéristiques physiques d'un enfant pouvait être interprétée par lui comme une désapprobation tacite et induire chez lui le sentiment de ne pas être accepté par ses parents comme il était (54,80).

Toutefois, peu d'études confirmant ou infirmant ces impacts ont été menées. Une étude ancienne a évalué l'échec de traitement chez des enfants dont les parents avaient des attentes irréalistes en matière de bénéfices des traitements (161). Des éléments de réponses ont été donnés par certains auteurs au cours d'études visant à évaluer les bénéfices des traitements au plan psychologique (60,162).

Certains auteurs indiquaient que, compte tenu du caractère limité de l'effet des traitements, il pouvait exister un écart important entre taille idéalisée, taille mesurée et taille anticipée/projetée (54). Les enfants, aussi bien que leurs parents, pouvaient être amenés à surestimer le bénéfice des traitements, en particulier la taille finale atteinte, cette surestimation conduisant à une déception et à un sentiment d'échec des traitements (45,161). Hunt *et al.* indiquaient également que si les surestimations en matière de taille relevaient de stratégies d'adaptation, alors la remise en cause de leur véracité, à l'occasion d'un traitement, était susceptible de générer des effets potentiellement négatifs au plan psychologique chez les enfants. Ils ajoutaient, en outre, que l'éducation thérapeutique et le conseil psychologique en parallèle d'un traitement médicamenteux était nécessaires afin de minimiser l'écart entre la taille idéalisée et la taille adulte atteignable (estimée en fonction des effets du traitement et de la taille de l'enfant et de ses parents) et, ainsi, prévenir les éventuelles déceptions et frustrations des patients et de leurs parents par rapport aux traitements (78).

Rotnem *et al.*, dans une étude datant de 1979, ont montré, chez des enfants déficitaires en hormone de croissance et traités, qu'il existait un risque important de déception et de se sentir en échec de traitement chez des enfants petits qui avaient des attentes irréalistes en matière de bénéfices des traitements (161). L'étude était de nature qualitative et n'incluait que 11 enfants. Les évaluations reposaient sur des entretiens structurés, les observations cliniques ainsi que sur une évaluation du caractère dépressif des enfants (*Tasks of Emotional Development (TED) projective test*). A l'inclusion, 5 des 11 enfants présentaient des symptômes de dépression légère (tristesse, faible estime de soi, et comportement inhibé). A 1 an, la vitesse de croissance de la plupart des enfants avait doublé mais la symptomatologie dépressive était plus prononcée (troubles de l'humeur, pessimisme, estime de soi diminuée, retrait). Deux types de comportement étaient identifiés chez les enfants : agressivité tournée vers eux mêmes (les enfants se rendant responsables de l'« échec du traitement ») ou vers l'extérieur, i.e. leurs parents (résistance aux injections et colère). L'analyse qualitative montrait que ces enfants avaient grandi avec le sentiment que seule la croissance permettait d'être mieux accepté par leurs pairs et de contenter leurs parents. La focalisation sur la taille, l'éventuelle déception des parents par rapport aux effets des traitements, conjuguées aux injections ressenties comme douloureuses, et la confrontation entre la taille mesurée et la taille « espérée » les avaient conduits à se sentir en échec de traitement et avait exacerbé les symptômes dépressifs.

Toutefois, dans une étude, plus récente, évaluant les bénéfices des traitements en termes psychologique et social, Downie *et al.* (162) ont comparé les perceptions d'enfants petits traités pendant 5 ans ou non par hormone de croissance concernant leur taille actuelle perçue, la taille souhaitée actuelle et la taille adulte souhaitée. Ils ne mettaient pas en évidence chez les enfants traités des problèmes associés à un « échec de traitement perçu ». L'étude montrait, de plus, que les enfants petits, qu'ils soient traités ou non, avaient des souhaits irréalistes en termes de taille adulte. L'étude montrait également que si les enfants petits étaient significativement moins satisfaits de leur taille que les enfants de taille « normale », cette insatisfaction ne se traduisait pas par des difficultés d'ordre psychologique.

Lantos *et al.* (36) estimaient que le traitement par hormone de croissance chez des enfants non déficitaires pouvait résulter en une stigmatisation, un renforcement du sentiment d'anormalité ressenti par les enfants et se traduire par une réduction de l'estime de soi. Ils ajoutaient que l'échec des traitements pouvait induire, le cas échéant, une souffrance chez les enfants, et leurs parents (36).

Dans une étude évaluant les bénéfices des traitements en termes psychologique et social, Ross *et al.* (60) ne montraient pas de détérioration sur le plan psychologique des enfants traités par l'hormone de croissance sur une durée de 4 ans. L'essai prévoyait 3 injections hebdomadaires d'hormone de croissance jusqu'à ce que la taille adulte soit atteinte. Les auteurs en concluaient que l'intervention médicale au long cours n'exacerbait pas le sentiment d'être différent chez les enfants de petite taille. Au contraire, Hunt *et al.*, (78) dans une étude sur la taille mesurée et la taille perçue, estimaient que, chez les enfants petits, le sentiment d'être différent des autres pouvait être exacerbé par les traitements en eux-mêmes.

En 2000, Hunt *et al.* (78) ont étudié la relation entre taille et fonctionnement au plan psychologique et social en évaluant la relation entre taille perçue (*versus* taille mesurée) et satisfaction par rapport à la taille et estime de soi, ainsi que la relation entre taille perçue (*versus* taille mesurée) et adaptation psychologique et sociale des enfants petits. L'étude a été menée auprès de 620 enfants âgés de 4 à 18 ans et adressés en consultation médicale pour petite taille. L'évaluation reposait sur les outils suivants : *The Silhouette Apperception Technique* (SAT), *The Self-Perception Profile* (SPP), *The Issues Related To Growth Problem and Height Questionnaire* (item relatif à la satisfaction par rapport à la taille, évalué chez les enfants et chez les parents), *The Child Behavior Check-list* (CBCL), ainsi que *The Youth Self Report* (YSR). L'étude montrait que la majorité des enfants et de leurs parents surestimaient leur taille actuelle (la surestimation augmentant avec l'âge de façon statistiquement significative mais n'était pas corrélée au sexe de l'enfant). Elle montrait également que les patients et leurs parents surestimaient les prévisions en matière de taille adulte projetée, les prévisions des filles et de leurs parents ainsi que celles des enfants les plus âgés étant les plus réalistes. La taille perçue était significativement associée avec une meilleure adaptation au plan psychologique et social ainsi qu'avec une satisfaction plus grande par rapport à la taille. Les parents qui surestimaient la taille de leur enfant rapportaient significativement moins de troubles du comportement. Chez les enfants, il n'y avait pas de relation entre taille mesurée et adaptation au plan psychologique et social. Les auteurs concluaient que, contrairement à la taille mesurée, la taille perçue était fortement corrélée aux variables mesurant le bien être psychologique et l'adaptation sociale et que ce point pouvait expliquer les échecs des études visant à mettre en évidence les bénéfices des traitements au plan psychologique et social (78).

#### **2.4.7.3. Effets vis à vis des parents**

Les parents interviennent dans le cadre de la décision médicale de traiter ou non. Néanmoins, cette question a été peu étudiée dans la littérature.

Une étude a évalué les types de préférences concernant les traitements par hormone de croissance de 159 parents d'enfants de petite taille âgés de 4 à 15 ans (cf. 2.4.4.2) (82). Singh *et al.* ont conclu que les parents au moment où ils étaient associés à la décision médicale de traiter ou non, utilisaient des critères multiples de choix. Six critères ont été identifiés : quantité ou taille de l'effet attendu, probabilité qu'il y ait un effet, voie d'administration du traitement, reste à charge éventuel, tolérance à long terme et opinion de l'enfant par rapport au traitement. Les auteurs indiquaient que ces critères de choix différaient de ceux des prescripteurs, identifiés dans la littérature et qui se limitaient à des critères cliniques (vitesse de croissance de l'enfant, taille) et médicaux (efficacité, effets indésirables). Enfin, Singh *et al.* identifiaient différents sous groupes de parents en fonction du poids que chacun donnait aux différents critères (plutôt orientés vers les risques, les coûts, la prise en compte de l'opinion de l'enfant, etc.) (82).

Dans une étude de 2008 examinant le point de vue de jeunes adultes présentant une petite taille idiopathique ou nés petits pour l'âge gestationnel, et de leurs parents, Visser-van Balen *et al.* (62) indiquaient qu'en dépit d'un certain nombre d'aspects positifs, plusieurs jeunes adultes, parmi ceux traités par hormone de croissance, et leurs parents étaient réticents à recommander le traitement à d'autres. Certains participants à l'étude ne recommanderaient le traitement que dans certaines conditions spécifiques telles qu'une très petite taille attendue à l'âge adulte, la présence récurrente de problèmes psychologiques et sociaux en relation avec la taille, et le fait d'être capable de supporter les contraintes liées au traitement. Les contraintes du traitement concernaient notamment les questions pratiques relatives aux injections quotidiennes, au caractère douloureux des injections, à l'anxiété générée par les auto injections, à l'investissement nécessaire en temps, ainsi qu'aux inquiétudes quant aux effets indésirables (62).

Dans une revue systématique de la littérature évaluant l'efficacité et le rapport coût/efficacité de l'hormone de croissance chez l'enfant, Bryant *et al.* soulignaient que les parents jouaient un rôle majeur dans l'administration du traitement, particulièrement pour les enfants les plus jeunes (3), la plupart des protocoles de traitement requérant des injections quotidiennes (6 à 7 par semaine). Ils concluaient que la décision même d'initier un traitement long et contraignant au regard de bénéfices parfois minimes pour l'enfant pouvait être génératrice de stress pour les parents et que l'anxiété ou le stress généré par les injections, qu'elles soient réalisées ou non par les parents ne devait pas non plus être sous estimé. Enfin, Bryant *et al.* considéraient que, y compris dans le cas où les enfants réalisaient les injections eux-mêmes, les parents continuaient de jouer un rôle important en termes d'observance (3).

Bryant *et al.* notaient également que les parents jouaient un rôle important en aidant les enfants à comprendre la pathologie dont ils étaient atteints et les raisons pour lesquelles ils étaient traités (3). Le rôle des parents était, en outre, important dans la fixation d'objectifs réalistes pour le traitement (3). Enfin, ils devaient être en capacité de justifier, le cas échéant, une prise en charge médicamenteuse tout en ne stigmatisant pas la petite taille (3).

#### **2.4.7.4. Effets vis à vis de la population non traitée**

La littérature rapporte que, même s'il peut paraître légitime au plan individuel d'augmenter la taille d'un enfant qui aurait été beaucoup plus petit que ses pairs à l'âge adulte, il subsistera toujours des enfants dont la taille sera comprise dans les limites basses de la distribution de la population générale (3). Gubitosi-Klug et Cuttler (87) rappelaient qu'en règle générale, le traitement d'une pathologie avait pour objectif de réduire la morbidité ou de limiter l'augmentation de son incidence et ainsi de diminuer son impact au plan sociétal. Dans le cas de l'hormone de croissance, le traitement d'un nombre significatif de patients éligibles au traitement (1 % à 2 % de la population) et l'augmentation de la taille qui en résultait conduisait à créer un nouveau groupe d'individus devenant les 1 % à 2 % les plus petits (les patients initialement à l'extrême d'une courbe normale devenant pathologiques et éligibles au traitement) (81,87). A ce titre Lantos *et al.* (36) remarquaient que, quand bien même les traitements seraient efficaces, ils ne permettraient pas de réduire la population des enfants les plus petits, mais créeraient une autre population d'enfants petits relativement à leurs pairs. Wit *et al.* indiquaient qu'un individu traité bénéficiait vraisemblablement de la satisfaction d'être plus grand qu'un individu initialement non éligible au traitement, et que le premier individu devenait ainsi plus grand « aux dépens » du second (55).

**Points clés : Tolérance et impacts des traitements**

- A court terme, la tolérance est bonne malgré des réactions possibles au point d'injection pouvant avoir des conséquences pratiques sur l'observance.
- Les risques potentiels des traitements concernent :
  - Les effets indésirables des traitements eux-mêmes et les incertitudes sur la tolérance à moyen et à long terme
  - L'impact des injections quotidiennes sur une longue durée et sa traduction en termes d'observance et de ses conséquences sur l'efficacité
  - Les effets potentiellement négatifs pour le patient et sa famille (focalisation sur la question de la taille, risque d'écart entre taille idéalisée et taille réelle, anxiété générée par les injections, poids et contraintes du traitement, etc.) ainsi que vis-à-vis de la population non traitée et de la société en général (impossibilité de réduire la population des enfants petits).
  - En termes de tolérance à moyen terme, l'effet le plus sévère est l'épiphyse ou nécrose de la tête fémorale (particulièrement rare chez l'enfant non déficitaire). On observe également des troubles métaboliques : résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de très rares cas, à une hyperglycémie (réversibles à l'arrêt du traitement) ou à un diabète de type 2.
  - A long terme une étude épidémiologique française récente non publiée a observée un sur-risque de décès par hémorragie cérébrale, cardiopathie et tumeur osseux. Une étude épidémiologique plus ancienne montrait également un risque de cancer du colon multiplié par 15. Il existe une suspicion, non démontrée, d'un risque de diabète à l'âge adulte après l'arrêt du traitement. 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'écarter

## 2.4.8. Aspects économiques et équité

### 2.4.8.1. Capacité de financement des systèmes de santé

#### ► Données de la littérature

Les premiers traitements par hormone de croissance extractive étaient limités en termes d'offre. Aujourd'hui, la disponibilité de l'hormone de croissance biosynthétique est uniquement limitée par la disposition à payer des financeurs.

La littérature, essentiellement américaine, rapportait que les traitements par hormone de croissance étaient coûteux (77,84,90). Les auteurs estimaient le coût annuel de traitement, dépendant de la dose et de la fréquence des injections, de 10 à 15 000 \$ pour Gill en 1994 (84) à 20 000 \$ pour Brown en 1997 et Radcliffe *et al.* en 2003 (90,163). Gill estimait le coût sur la durée totale de traitement de 50 à 75 000 \$ pour un gain en taille compris entre 5 et 7 cm, soit un coût incrémental par cm d'environ 10 000 \$ (84).

Neely et Rosenfeld (77) indiquaient, qu'en dépit d'un nombre important de laboratoires commercialisant ces spécialités, aucune baisse de prix n'était observée aux Etats Unis et que les niveaux de prix demeuraient élevés. Brown (90) ainsi que Katz (164) indiquaient que le total des dépenses annuelles pour les traitements par hormone de croissance s'élevaient à près de 400 millions de \$. Gill rappelait que l'indication de petite taille idiopathique retenue aux Etats Unis par la FDA (-2,25 DS par rapport à la moyenne) avait créé un marché dont la taille était illimitée dans la mesure où 1 % de la population américaine serait toujours éligible au traitement (84). Gill en concluait que, aux Etats Unis, le marché de l'hormone de croissance était considérable en termes de coût et surtout potentiellement illimité (84).

Aux Etats Unis, les assureurs s'interrogeaient quant à la capacité de leurs organisations à financer ces traitements dans les indications pour lesquelles les enfants n'étaient pas déficitaires en hormone de croissance (164,165). Chapin indiquait qu'en 2003, son système de couverture maladie à but non lucratif destiné aux populations à faible revenu, avait consacré, pour des traitements par hormone de croissance pour 6 enfants, des montants supérieurs à ceux dépensés pour les autres classes de médicaments (excepté les antibiotiques) pour l'ensemble de ses 50 000 assurés (165). Les auteurs américains mettaient en balance l'accès pour tous aux soins de base et la prise en charge de quelques enfants en bonne santé mais petits (164,165). De ce point de vue, Bryant *et al.*, au Royaume-Uni s'interrogeaient, dans un contexte où la capacité de financement du système de soins était limitée, sur la décision de traiter ou non par hormone de croissance pour remédier à une « situation non désirée/souhaitée » et non à une pathologie en tant que telle (3). A l'instar des auteurs américains, Bryant *et al.* se demandaient en quoi, chez un enfant *a priori* en bonne santé, la petite taille constituait-elle une difficulté plus importante que d'autres facteurs et/ou handicaps physiques et/ou psychologiques qui méritaient d'être pris en charge dans un contexte de ressources rares (3).

#### ► Données françaises de remboursement

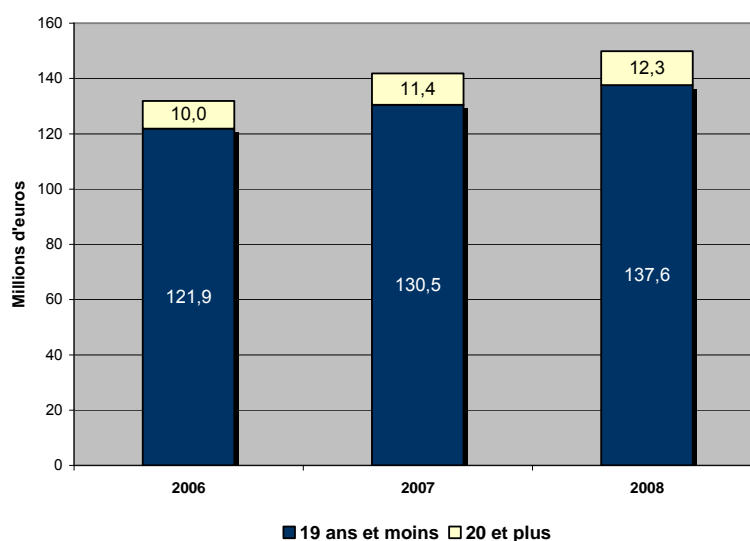
Les données de l'Assurance maladie (AM) concernent l'ensemble des prescriptions d'hormone de croissance, c'est-à-dire délivrées en ville quelque soit l'origine de la prescription, y compris les prescriptions dans les indications concernant les populations déficitaires et y compris hors indications de l'AMM (impossibilité de distinguer les indications<sup>40</sup>).

---

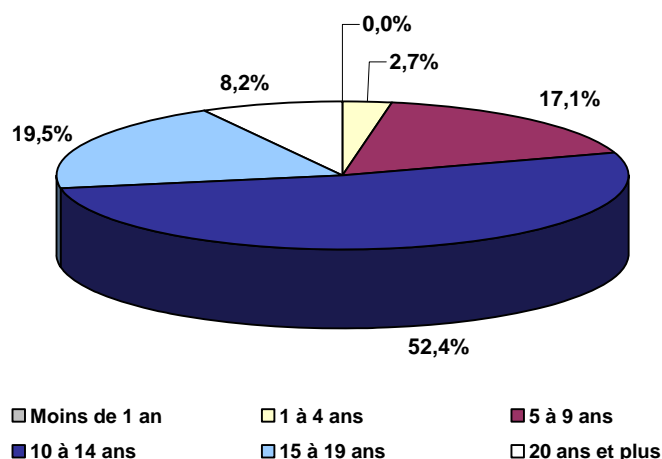
<sup>40</sup> : Plusieurs approches ont été mises en œuvre afin d'estimer la part de chacune des indications de la réévaluation dans le total des remboursements chez l'enfant, aucune n'a été concluante (approche par spécialités du prescripteur, approche par médicament ou acte traçeur dans la pathologie et approche par ALD dans un échantillon de données de l'AM).

En France, le montant annuel des remboursements de l'Assurance Maladie (toutes indications confondues et toutes classes d'âge confondues) était de 149,9 millions d'euros en 2008 (+ 5,6 % par rapport à 2007). Les remboursements concernant des patients de 19 ans et moins s'élevaient à 137,6 millions d'€ (soit près de 92 % du total) (cf. Figure 4). Par âge, les remboursements se répartissaient comme indiqué dans la figure 5. En 2008, chez les assurés de moins de 20 ans, les répartitions variaient en fonction de l'âge et du sexe (cf. Figure 6).

**Figure 4. Montants annuels des remboursements d'hormone de croissance par l'Assurance Maladie entre 2006 et 2008 (en millions €), données SNIIR-AM**

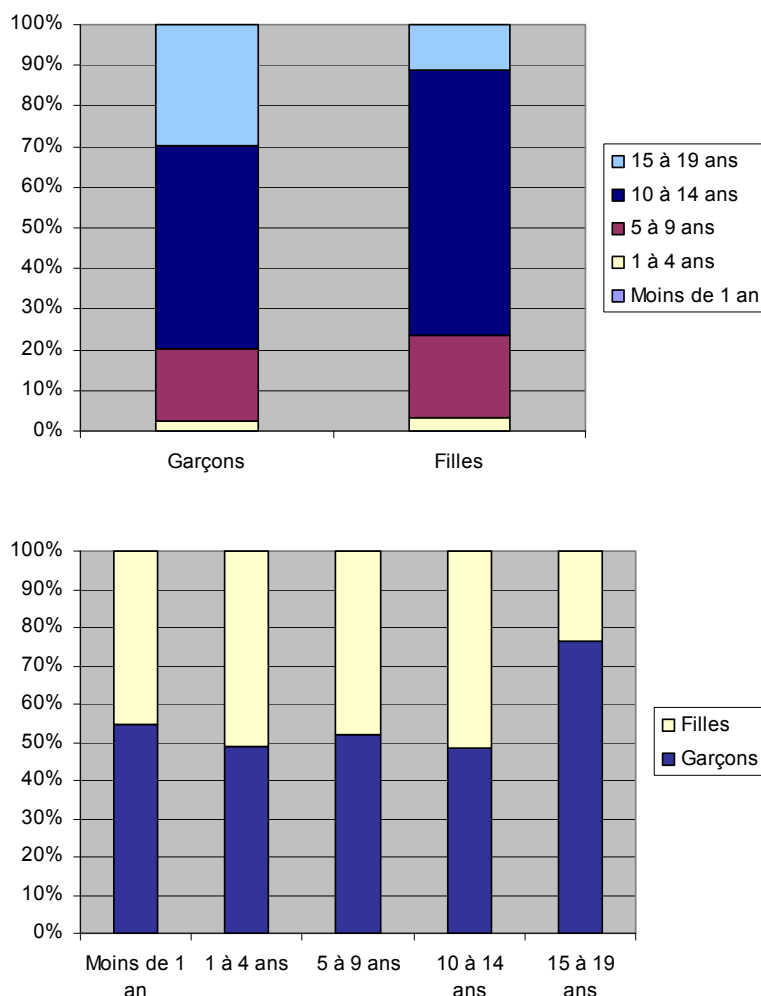


**Figure 5. Répartition par âge des remboursements d'hormone de croissance par l'Assurance Maladie en 2008 (en %), données SNIIR-AM**





**Figure 6. Répartition par âge et par sexe des remboursements d'hormone de croissance par l'Assurance Maladie en 2008 chez les enfants de moins de 20 ans, données SNIIR-AM**



#### 2.4.8.2. Équité et égalité des chances par l'égalité des moyens

##### ► Des arguments en faveur du traitement des enfants non déficitaires

Chez les enfants non déficitaires, le traitement par hormone de croissance est fondé sur la notion que les objectifs de la médecine sont de soulager les souffrances indépendamment de l'étiologie de la pathologie (54). De ce point de vue, certains auteurs considéraient qu'il ne devait pas être opéré de distinction entre les enfants déficitaires et ceux non déficitaires, en permettant aux premiers de bénéficier d'un traitement, alors que les deux populations étaient caractérisées par la même petite taille, si l'objectif à terme consistait en un bénéfice au plan psychologique (45,54,77). L'objectif principal du traitement consistait dès lors à atténuer le handicap associé à la petite taille et non plus à en corriger la cause (54). Ainsi, il ne devait pas être opéré de distinction entre les indications :

- selon l'argument que, dans certaines indications, l'étiologie du retard de croissance n'était pas « vraisemblablement » encore connue et que de ce fait, ces patients étaient considérés comme non atteint d'une pathologie ;
- au motif que certaines pathologies s'accompagnaient de troubles additionnels (infertilité dans le syndrome de Turner par exemple) alors que pour d'autres indications, le retard de croissance constituait l'unique trouble. L'absence de problèmes de santé



additionnels ne devait pas pénaliser les enfants non déficitaires éligibles au traitement, selon l'AMM.

► Des arguments en défaveur du traitement des enfants non déficitaires

Dans la littérature, certains auteurs se demandaient s'il était équitable et juste d'allouer autant de ressources aux traitements par hormone de croissance pour des enfants petits mais par ailleurs en bonne santé (84). Gill rappelait, en 2005, qu'il était établi qu'un contexte de pauvreté et une mauvaise alimentation constituaient des causes importantes de petite taille (84). L'auteur indiquait en particulier que des différences significatives en termes de taille avaient été montrées au Royaume Uni, en Pologne et en Suède en fonction du niveau socio économique des groupes de population (différence de plus de 4 cm en faveur des groupes les plus favorisés au Royaume Uni en particulier) (84,166-168). Au niveau sociétal, il pourrait être choisi d'allouer les budgets consacrés aux traitements à des programmes en direction de populations défavorisées visant à réduire les inégalités en matière d'alimentation (programmes de nutrition, dépistage précoce, etc.).

Plusieurs auteurs posaient la question des implications, en termes de justice et d'équité, associées à la prise en charge des traitements par hormone de croissance, en particulier sur le fait que les budgets puissent être alloués à d'autres besoins de santé en pédiatrie (36,91).

Enfin, même s'il était établi que la petite taille à l'âge adulte présentait un désavantage majeur en terme social, Sandberg et Voss (54) s'interrogeaient sur le fait que ce soit le rôle de la médecine de rendre chacun également « compétitifs » pour sa vie future. Lantos *et al.* (36) se demandaient également si la réduction des inégalités relevait de la pédiatrie.

**Points clés : Fardeau économique et équité**

- La littérature, principalement américaine, s'interroge sur la capacité de financement de ces traitements coûteux (dont le marché est en croissance) par les systèmes d'assurance maladie dans un contexte de raréfaction des ressources, et par là même sur les limites du périmètre de financement collectif.
- En France, les remboursements d'hormone de croissance ont représentés 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 déficitaires et non déficitaires, entre enfants et adultes et pour chacune des indications concernant les enfants non déficitaires).
- Aucun traitement en routine des données adressées par les prescripteurs<sup>41</sup> à l'Assurance maladie ne semble effectué.
- Au plan de l'équité, la littérature pose la question 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 mais également 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.

---

<sup>41</sup> Le statut de médicament d'exception de l'hormone de croissance implique une prescription rédigée sur un formulaire CERFA d'ordonnance.

## 2.4.9. Conclusion

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

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.

Les problèmes de tolérance à court terme se limitent à des réactions au point d'injection. L'effet à moyen terme le plus sévère est l'épiphyse de la tête fémorale ou nécrose de la tête fémorale dont l'incidence globale est de l'ordre de 5 fois plus importante sous hormone de croissance par rapport à la population pédiatrique générale, cependant, cette augmentation est plus fréquente chez les patients déficitaires que dans les indications non déficitaires. Au cours du traitement, 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.

Le risque de survenue d'un diabète à très long terme ne peut être écarté ni confirmé. Il a été observé un sur-risque de décès, dose-dépendant, par rapport à la population générale, avec une augmentation des décès d'origine cardiovasculaires (hémorragie cérébrale, cardiopathie), liés à une tumeur osseuse.

Concernant le risque de cancer, 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.

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'écarter.

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 important : 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 déficients. 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 leurs familles 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 relative au point de vue des industriels indique que leur intérêt s'oriente clairement vers 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 intrication des populations cibles de l'hormone de croissance, qui se chevauchent pour certaines, chez les enfants non déficients.

Au plan économique, la littérature s'interroge sur la capacité de financement des systèmes de santé compte tenu des coûts importants induits par les traitements et du fait de l'élargissement des populations traitées. Les questions d'équité, comprenant des argumentations en faveur et en défaveur du traitement des enfants non déficients, ont également été développées dans la littérature posant les questions de la non discrimination entre enfants petits, quelle qu'en soit la cause et la présence ou non de comorbidités et, de l'allocation optimale des ressources en pédiatrie vis à vis des enfants non petits et, pour les enfants petits par rapport à d'autres stratégies. En France, en 2008, près de 138 millions d'euros ont été consacrés au remboursement de l'hormone de croissance à des patients de moins de 20 ans, sans qu'il soit possible d'évaluer la part des montants remboursés pour les seuls enfants non déficients et dans chacune des indications concernées.

#### ► Avis du groupe de travail

*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.*

Les prescripteurs, souvent endocrinologues pédiatres, ont indiqué qu'ils avaient tendance à adopter une attitude maximaliste par rapport au traitement en l'absence de « visibilité » sur le risque psychosocial à long terme pour les enfants concernés. Ils font de fait implicitement l'hypothèse que les traitements via leur impact sur la taille (à court terme durant l'enfance et à l'âge adulte) ont également un impact au plan fonctionnel, au plan psychosocial et plus généralement en termes de qualité de vie.

Les associations de patients et de familles de patients ont précisé que la petite taille constituait un réel handicap qui devait, dans la mesure du possible, être pris en charge. La décision de traiter par hormone de croissance devait de leur point de vue être appréciée au niveau individuel, la

variabilité en termes de réponse au traitement et de bénéfice étant importante d'un patient à l'autre.

Les associations ont également indiqué que la focalisation sur l'hormone de croissance peut parfois retarder la prise en charge globale, dont l'intérêt est aussi important sur le développement de l'enfant et la qualité de vie. Ils ont précisé que les familles étaient en demande d'information sur la hiérarchisation des différentes prises en charge possibles (en importance et dans le temps) : orthophonie, motricité, ORL, prise en charge endocrinienne, etc.

Enfin, s'agissant des conséquences des injections quotidiennes sur 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 celles du traitement d'autres maladies chroniques.

## 2.5. Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

### 2.5.1. Histoire naturelle et données épidémiologiques

#### ► Définition

Le terme « petit pour l'âge gestationnel » ou *small for gestational age* (SGA, en anglais) 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 (169). Un enfant peut-être né SGA quel que soit le terme. La petite taille et/ou poids pour l'âge gestationnel peuvent être dus à des causes différentes, de conséquences cliniques diverses.

#### ► Pas de définition universellement acceptée

Bien qu'il n'existe pas de définition acceptée de manière universelle de la valeur du percentile en deçà duquel un nouveau-né est considéré comme étant SGA (101,169), la définition la plus fréquemment utilisée est un poids et/ou une taille de naissance inférieur d'au moins deux déviations standards (DS) à la moyenne pour l'âge gestationnel, ce qui équivaut au percentile 2,3 (101,170). Cette définition est celle utilisée dans le présent document. Il est important de noter que d'autres définitions sont également utilisées (i.e. poids, et/ou taille et/ou périmètre crânien de naissance inférieurs au 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel) et que par conséquent, la proportion d'enfants nés petits pour l'âge peut varier entre 2,3 % et 10 %, selon la définition utilisée (171).

Les enfants SGA peuvent être classés en trois catégories : de petit poids, de petite taille et de petit poids et petite taille. En pratique, il est important d'utiliser cette classification car ces sous groupes peuvent répondre de manière différente au traitement par hormone de croissance (101,169).

#### ► Un diagnostic difficile

Poser un diagnostic de SGA nécessite d'avoir une estimation précise de l'âge gestationnel (idéalement fondée sur une échographie au premier trimestre de grossesse) et une mesure précise du poids, de la taille et du périmètre crânien de naissance et de disposer de données anthropométriques de référence provenant d'une population appropriée (169,170). Cependant, les données anthropométriques de référence actuellement utilisées en France comme dans un grand nombre d'autres pays sont des courbes de croissance fœtale établies par Usher et McLean chez des nouveaux nés caucasiens aux Etats-Unis dans les années 60 (11).

Il est de plus en plus largement admis que les références de croissance doivent prendre en compte certains facteurs physiologiques qui influencent le poids de naissance et la croissance, tels le groupe ethnique, la parité de la mère et la taille des parents. La prise en compte de telles variables permet de construire des courbes de croissance fœtales et pédiatriques ainsi que des percentiles de poids et tailles de naissance individualisés. Comparées aux courbes standards basées sur des valeurs moyennes provenant de larges populations, ces courbes individualisées devraient permettre de mieux faire la distinction entre la petite taille et/ou poids, physiologiques et pathologiques (104,169,170,172,173).

#### ► Pas de cause spécifique sous jacente

Le terme 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 pas nécessairement un problème de croissance intra utérin sous jacent.

Le terme de retard de croissance intra utérin (RCIU), par contre, suggère un phénomène pathologique sous jacent entravant la croissance fœtale. Ce terme doit être réservé aux enfants

SGA dont la petite taille peut être attribuée à une cause spécifique et il doit être documenté par au moins deux mesures du fœtus par échographie (169). Les termes SGA et RCIU ne sont donc pas complètement synonymes.

Bien que la majorité des enfants nés SGA ont aussi eu un RCIU, une petite taille à la naissance peut également être due à des facteurs génétiques. Des parents de petite taille ont tendance à avoir des enfants de petite taille, la taille de la mère ayant une influence prépondérante (174-176).

Il est à noter qu'un diagnostic de syndrome de Turner et autres syndromes incluant une petite taille, de déficit en hormone de croissance, ou de dysplasie du squelette n'exclut pas un diagnostic concomitant de SGA (101).

#### ► Epidémiologie

Il existe peu de données sur la proportion d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel car l'âge gestationnel et la taille de naissance sont rarement inclus dans les bases de données nationales (169). En outre, comme mentionné précédemment, la fréquence de la petitesse pour l'âge gestationnel dépend de la définition du terme SGA ainsi que des références utilisées. Il est donc essentiel de prendre en compte les critères de définition dans l'interprétation des données.

Une des plus grosses études longitudinales sur la croissance en population générale a été menée en Suède auprès d'enfants nés entre 1974 et 1992 (102). Cette étude indique que 5,4 % des enfants sont nés SGA, dont 1,6 % étaient de petit poids, 2,4 % de petite taille et 1,5 % de petit poids et de petite taille (les critères étant un poids et/ou une taille inférieurs d'au moins 2 DS à la moyenne pour l'âge gestationnel). En France, dans une étude en population générale dans la ville alsacienne de Haguenau (174), 9,6 % des enfants nés à terme de grossesse unique entre 1971 et 1985 étaient considérés comme SGA, le critère diagnostique utilisé étant un poids de naissance inférieur au percentile 10 d'une courbe locale spécifique pour le sexe et l'âge gestationnel (i.e. un critère différent de celui le plus fréquemment utilisé).

#### ► Histoire naturelle et co-morbidités

La petite taille et/ou le petit poids pour l'âge gestationnel sont associés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité (101,169). 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. Des études montrent qu'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 (169).

#### ► Croissance

La majorité des enfants nés SGA vont rattraper leur retard de croissance au cours des deux premières années de vie. L'étude suédoise de Karlberg et Albertsson-Wikland (102) mentionnée ci-dessus a montré que 86 % des enfants nés SGA avaient rattrapé leur retard de croissance au cours des premiers 6 à 12 mois de vie. Au final, seuls 7,9 % des sujets nés SGA n'atteignent pas une taille adulte normale. Ces individus constituent 22 % de l'ensemble de la population de petite taille. Comparés aux enfants qui avaient rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 2 ans, ceux qui ne l'avaient pas rattrapé avaient un risque ne pas atteindre une taille finale adulte normale 5 fois plus élevé s'ils étaient nés SGA avec un petit poids de naissance et 7 fois plus élevé s'ils étaient nés avec une petite taille de naissance (177). A l'âge de 4 ans, 9 % des enfants (11 % des garçons et 5 % des filles) n'avaient pas rattrapé leur retard de croissance (taille <-2 SDS) (178). La taille adulte finale des enfants qui n'avaient pas rattrapé leur retard de croissance (<- 2 SDS) à l'âge de 2 ans était de - 1,7 SDS (12).



Dans l'étude de cohorte française de Hagenau, 10 % des enfants nés SGA (défini comme une taille de naissance < percentile 10) auront à l'âge adulte une taille inférieure à 2 SDS et 3,7 % une taille inférieure à 2,5 SDS (175). Cependant, comme mentionnée plus haut, la définition du terme SGA utilisée dans cette étude est différente de celle généralement utilisée.

La plupart des enfants nés SGA font leur puberté à un âge dans les limites de la normale (178). Cependant, certaines études indiquent que la croissance pubertaire est légèrement avancée dans les deux sexes et que la ménarche chez les filles a lieu 5 à 10 mois plus tôt que la moyenne.

## 2.5.2. Aspects psychologiques et qualité de vie

### 2.5.2.1. Aspects psychologiques

#### ► Performances cognitives, intellectuelles et scolaires

La littérature rapporte que le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel est associé à des difficultés intellectuelles, d'apprentissage, et psychologique (179-182) ainsi qu'à des troubles du comportement et des difficultés au plan social (179). Cinq études (180,183-186) ont évalué les troubles du comportement, les difficultés au plan social ainsi qu'au plan cognitif et en termes d'apprentissage chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Dans une étude publiée en 1996, McCarton *et al.* ont évalué les performances cognitives et neurologiques de 129 enfants prématurés, nés petits pour l'âge gestationnel ou non, jusqu'à l'âge de 6 ans (184). Ils montraient que les performances cognitives des enfants nés petits pour l'âge gestationnel étaient à chaque âge inférieures à celle des enfants dont la taille à la naissance correspondaient à l'âge gestationnel, et indiquaient que ce résultat pouvait s'expliquer par une plus grande incidence de déficits neurologiques dans cette population (184).

En 2001, Lundgren *et al.* ont étudié la relation entre performances intellectuelles et performances psychologiques (capacité à gérer des situations difficiles sous la pression évaluée par des psychologues) et la taille à la naissance chez respectivement 248 051 et 230 988 conscrits de sexe masculin (180). Ils montraient que le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel était significativement associé avec un risque de performance intellectuelle et de performance psychologique en deçà de la normale (180).

En 1995, Paz *et al.*, ont comparé les performances cognitives et scolaires d'adolescents nés petits pour l'âge gestationnel ou non (1 758 adolescents âgés de 17 ans) (183). Ils concluaient à un risque accru de moindre performance au plan cognitif et de réussite scolaire des enfants nés petits pour l'âge gestationnel par rapport à leurs pairs dont la taille à la naissance correspondaient à l'âge gestationnel : proportion plus importante d'adolescents de sexe masculin nés petits ayant effectué une scolarité courte (statistiquement significative après ajustement sur les facteurs confondants tels que le niveau socio économique) et scores des tests d'intelligence significativement moins élevés chez les adolescentes nées petites pour l'âge gestationnel. Les auteurs ne trouvaient pas d'association entre ces résultats et les indicateurs relatifs aux circonstances de la naissance (césarienne, rythme cardiaque, score APGAR, etc.) (183).

En 2001, Larroque *et al.* ont également étudié la relation entre performance scolaire et petite taille pour l'âge gestationnel (517 adolescents ou jeunes adultes âgés de 16 à 24 ans répartis en 236 SGA et 281 non SGA) (185). Ils montraient qu'être né petit pour l'âge gestationnel était associé avec de moindres performances scolaires à 12 et 18 ans (entrée plus tardive dans l'enseignement secondaire et taux de succès au baccalauréat) après ajustement sur les facteurs socio économiques (185).

En 2007, Leitner *et al.*, ont suivi une cohorte de 123 enfants ayant présenté un retard de croissance intra utérin, de leur naissance à l'âge de 9 à 10 ans (186). Ils concluaient qu'à l'âge de 10 ans, ces enfants conservaient un décalage en termes de croissance, de performance sur le plan du développement neurologique, de compétences cognitives et de la réussite scolaire par rapport aux enfants du groupe contrôle (63 enfants non SGA) (186).

#### ► Impact du rattrapage spontané de la croissance

Concernant l'influence du rattrapage de la croissance sur les capacités intellectuelles, les résultats des études étaient contradictoires (179,180,187,188). Leurs conclusions ne permettaient pas réellement de savoir si le niveau intellectuel était lié au seul fait d'être né petit ou à une moindre vitesse de croissance dans l'enfance (179). Deux études de 1997 et 2001 concluaient que le rattrapage de croissance était associé à un meilleur développement intellectuel (180,187) et 1 étude, menée sur de plus faibles effectifs, concluait à l'absence de différence de niveau intellectuel entre les enfants ayant rattrapé ou non leur retard de croissance (188).

L'étude de 2001 de Lundgren *et al.*, montrait que les enfants de sexe masculin nés petits pour l'âge gestationnel qui présentaient une taille normale au moment de la conscription avaient de meilleures performances intellectuelles et psychologiques que ceux n'ayant pas rattrapé leur retard. Le risque de performance en deçà de la normale était significativement associé avec le fait de ne pas avoir rattrapé sa croissance (180). Une analyse complémentaire publiée en 2004 confirmait ce résultat (189).

En 2004 et 2009, 2 études de Puga *et al.*, (188,190) concluaient à un faible niveau de développement psychomoteur et intellectuel chez respectivement 60 enfants (âgés de 3 mois à 16 ans) et 163 enfants (âgés de 3 mois à 17 ans). Dans ces 2 études, aucune différence significative n'était mise en évidence entre les enfants ayant rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans et ceux ne l'ayant pas rattrapé (bien que les auteurs notaient une tendance à de meilleurs scores) et tous présentaient des déficits au plan intellectuel (188,190).

#### ► Conclusion

Les études associaient le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel à de moindres performances cognitives et en termes d'apprentissage. Les résultats de l'influence du rattrapage de croissance sur les capacités intellectuelles étaient contradictoires : 2 études concluaient à une association entre rattrapage de croissance et meilleur développement au plan intellectuel et 1 étude à l'absence de différence de niveau intellectuel entre les enfants ayant ou non rattrapé leur retard de croissance. La littérature ne permettait pas de savoir si le niveau intellectuel plus faible des enfants était lié au seul fait d'être né petit (et par-là même aux causes ou raisons pour lesquelles ils étaient nés petits), à une moindre vitesse de croissance dans l'enfance ou à d'autres facteurs.

### 2.5.2.2. Qualité de vie

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude évaluant la qualité de vie des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard dans l'enfance.

## 2.5.3. Recommandations internationales et conférences de consensus

Parmi les recommandations et conférences de consensus internationales et européennes, le consensus international le plus récent sur la prise en charge des enfants SGA date de 2007 et est issu de l'*International Societies of Pediatric Endocrinology* et de la *Growth Hormone Research Society* (170). Il y est précisé en particulier que :

- Le diagnostic d'« enfant né petit pour l'âge gestationnel » est fondé sur des critères anthropométriques à la naissance : poids, taille et périmètre crânien. Une surveillance spécialisée précoce est recommandée pour rechercher ceux dont le rattrapage de taille est insuffisant à 6 mois, puis à 2 ans.
- Pour les 10 % des enfants chez qui le rattrapage ne se fait pas (retard de croissance sévère), la GH peut avoir une efficacité sur la croissance et sur la taille adulte.
- Les enfants SGA forment un groupe hétérogène. Un bilan doit être fait pour préciser le diagnostic étiologique chez les enfants dont la taille est inférieure à -2,5 SDS à l'âge de 2 ans.
- La dose recommandée en hormone de croissance est de 0,035 à 0,070 mg/kg/j.
- Il est proposé d'utiliser la dose la plus élevée de GH lors des retards de croissance les plus importants.
- Il est proposé que les enfants SGA entre 2 et 4 ans qui ont une taille < -2,5 SDS bénéficient précocément du traitement par hormone de croissance. Il n'y a pas de consensus sur la limite de taille pour débiter le traitement (< -2,5 SDS ou < -2 SDS) bien que la majorité soit en faveur d'une limite < -2 SDS, dans le cas où le traitement est débuté après 4 ans.
- Il n'y a pas d'intérêt à bloquer la puberté par un analogue de la GnRH.
- Une vitesse de croissance > 0,5 SDS la première année est considérée comme une réponse positive au traitement. Dans ce cas, le traitement doit être poursuivi 2 ou 3 ans en raison du risque de perte du gain de taille obtenu en cas d'arrêt. L'arrêt du traitement est recommandé après la puberté, lorsque la vitesse de croissance ralentit à moins de 2 cm par an.
- En cas de réponse négative, une réévaluation doit être effectuée.
- Le dosage de l'IGF1 avant traitement par hormone de croissance est un outil de prédiction de la réponse staturale. En cours de traitement, c'est un outil d'optimisation de la dose.
- Les effets indésirables potentiels ne sont pas plus nombreux que dans les autres indications. On ne sait pas si les sujets traités par hormone de croissance dans l'enfance ont un risque majoré ou minoré de survenue d'effets indésirables (en particulier métaboliques) dans la vie adulte.

En 2010, au Royaume Unis, le NICE a publié des recommandations (191) suite à l'évaluation technologique de l'hormone de croissance chez l'enfant (192). Celles-ci recommandent l'utilisation de l'hormone de croissance dans l'indication SGA et précisent les conditions d'arrêt du traitement.

## **2.5.4. Efficacité des traitements**

### **2.5.4.1. Bénéfices sur la croissance et en termes de taille**

#### **2.5.4.1.1. Méta-analyse des essais cliniques**

##### **► Essais cliniques disponibles**

Au total, 10 essais randomisés représentant 13 comparaisons<sup>42</sup> et regroupant 996 patients ont été inclus. Les comparaisons réalisées ont été :

---

<sup>42</sup> lorsqu'un essai comporte plusieurs bras, il donne lieu à plusieurs comparaisons qui sont considérées en méta-analyses comme autant d'essais.

- la dose de 0,033 mg/kg/j *versus* 0,067 mg/kg/j ;
- un traitement intermittent alternant année de traitement et année d'observation pendant 4 ans *versus* 2 années de traitement suivies de 2 années d'observation ;
- une dose ajustée *versus* une dose fixe ;
- 9 comparaisons de l'hormone de croissance *versus* pas de traitement ;
- l'hormone de croissance à la dose de 3 UI *versus* 6 UI (cf. Tableau 6).

Aucun essai identifié n'a été exclu de la méta-analyse.

Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

L'effectif moyen était de 76 patients par groupe (entre 12 et 102 par groupe). La première étude a été publiée en 1997, et la dernière en 2009. Un seul essai était en double aveugle et 8 étaient sans insu. Tous les essais inclus étaient rapportés en anglais. Aucun essai non publié n'a été trouvé.

Les données concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance en SDS (16 essais) ;
- taille en fin d'essai en SDS (6 essais),
- changement taille (cm) (3 essais),
- taille définitive en SDS (2 essais),
- taille en fin d'essai (cm) (1 essai),
- vitesse de croissance (1 an) (1 essai).

Le Tableau 6 et le Tableau 7 décrivent les principales caractéristiques des essais inclus dans cette méta-analyse ainsi que celles des patients. Le Tableau 8 donne l'analyse de la qualité méthodologique des essais.

**Tableau 6. Principales caractéristiques des études - Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (1/2)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
<b>GH 3UI vs GH 6UI</b>			
<i>Dutch dose reponse</i> , 2003 n = 41 vs 38 Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2005 (116), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2004 (193), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2003 (194), van Pareren <i>et al.</i> , 2003 (195), Hokken- Koelega <i>et al.</i> , 2003 (196), Hokken- Koelega <i>et al.</i> , 2002 (197), Sas <i>et al.</i> , 2000 (198), Sas <i>et al.</i> , 2000 (199), Sas <i>et al.</i> , 1999 (200)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel avec ou sans déficit en GH Age moyen : 7,2 ans Fille [34]	GH 3 UI/m <sup>2</sup> /j (1mg/m <sup>2</sup> , 0,033 mg/kg) durant 5 ans vs GH 6 UI (2mg/m <sup>2</sup> , 0,067 mg/kg) durant 5 ans Molécule : Norditropine	Double insu <i>Parallel groups</i> suivi : 5 ans (6 ans) attrition : 31 % (54/79) Pays Bas analyse en ITT : non
<b>GH 0,033 mg/kg/j vs GH 0.067 mg/kg/j</b>			
Tanaka, 2008 n = 34 vs 33 Tanaka <i>et al.</i> , 2008 (201)	Enfants de petite taille prépubères nés petits pour l'âge gestationnel Age moyen : 5,3 ans Fille [48]	GH 0,033 mg/kg/j pour 1 an (Genotropin) vs GH 0,067 mg/kg/j pour 1 an (Genotropin) Molécule : Genotropin	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : 1 an attrition : ND multicentrique Japon
<b>GH TOTO vs GH TTOO<sup>43</sup></b>			
Simon, 2006 n = 30 vs 29 Simon <i>et al.</i> , 2006 (202)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel Age moyen : 3.3 ans Fille [51,6]	TOTO GH 67 microg/kg/j (Saizen) vs TTOO (GH 67 microg/kg/j) Molécule : Saizen	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : 4 ans attrition : 7/59 (12 %) 11 centres, France
<b>GH dose ajustée vs GH dose fixe</b>			
OPTIMA, 2009 n = 80 vs 89 Jung <i>et al.</i> , 2009 (203)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel Age moyen : 6,8 ans Fille [46]	Dose ajustée 0,035 mg/kg/j ajustée à 3 mois à 0,067 mg/kg/j (Humatrope) vs dose fixe élevée 0,067 mg/kg/j durant 1an (Humatrope) Molécule : Humatrope	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : attrition : 13 % (25/194) multicentre Europe
<b>GH vs pas de traitement</b>			
<i>German study</i> (Lang) 0,2UI, 1997 n = 25 vs 20 Butenandt et Lang, 1997 (204)	Enfants prépubères nés petits pour l'âge gestationnel non déficitaire Age moyen : 5,21	GH 0,2 UI/Kg/j durant 2 ans (Genotropin) vs pas de traitement Molécule : Genotropin	NA <i>Parallel groups</i> suivi : 2 ans attrition : 23,3 % 17/(69+4) Allemagne
<i>German study</i> (Lang) 0.1UI, 1997	Enfants prépubères nés petits pour l'âge	GH 0,1 UI/Kg/j durant 2 ans vs pas de	NA

<sup>43</sup> Etude visant à comparer deux schémas de traitement intermittent différents au cours d'une période de 4 ans : (i) alternance d'une année de traitement et d'une année d'observation (TOTO) et (ii) 2 années de traitement suivies de 2 années d'observation (TTOO).

---

n = 24 vs 20 Butenandt et Lang, 1997 (204)	gestationnel non déficitaires Age moyen : 5,21	traitement Molécule : Genotropin	<i>Parallel groups</i> suivi : 2 ans attrition : ND -Allemagne
---	---	-------------------------------------	---

---

**Tableau 6. Principales caractéristiques des études - Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (2/2)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
GH vs pas de traitement			
<i>Nordic study</i> (Boguszewski) 0,2 UI, 1998 n = 20 vs 12 Boguszewski <i>et al.</i> , 1998 (205)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel Age moyen : 4,84 Fille [37,5]	GH 0,2 UI/kg/j durant 2 ans (Genotropin) vs pas de traitement durant 2 ans Molécule : Genotropin	NA <i>Parallel groups</i> suivi : 2 ans attrition : 12,5 % (6/48) Muticentrique Suède, Finlande, Danemark
<i>Nordic study</i> (Boguszewski) 0,1 UI, 1998 n = 16 vs 12 Boguszewski <i>et al.</i> , 1998 (205)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel Age moyen : 4,84 Fille [37,5]	GH 0,1 UI/kg/j durant 2 ans vs pas de traitement durant 2 ans Molécule : Genotropin	NA suivi : 2 ans attrition : 42/48 (13 %) Muticentrique Suède, Finlande, Danemark
<i>Belgian study</i> (Zegher) 0,3 UI/kg, 2000 n = 21 vs 13	Enfants nés petits pour leur âge gestationnel, prépubères, sans déficit en GH Age moyen : 5,2 ans	GH 0,3 UI/kg par jour vs pas de traitement Molécule : Genotropin	Absence d'insu suivi : 2 ans attrition : 6 % (2/34)
<i>Belgian study</i> (Zegher) 0,2 UI/kg, 2000 n = 20 vs 13 De Schepper <i>et al.</i> , 2008 (206), De Zegher <i>et al.</i> , 2002 (207), De Zegher <i>et al.</i> , 1999 (208), van Erum <i>et al.</i> , 1997 (209), De Zegher <i>et al.</i> , 1996 (210), De Zegher <i>et al.</i> , 1994 (211)	Enfants nés petits pour leur âge gestationnel, prépubères, sans déficit en GH Age moyen : 5,2 ans	GH 0,2 UI/kg par jour durant 24 mois vs pas de traitement Molécule : Genotropin	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : 2 ans attrition : 0%
<i>Dutch study</i> (vs no treatment), 2003 n = 61 vs 26 Willemsen <i>et al.</i> , 2007 (212), Boonstra <i>et al.</i> , 2006 (213), Arends <i>et al.</i> , 2004 (214), Arends <i>et al.</i> , 2003 (132)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel non déficitaire Age moyen : 5,97 Fille [53]	GH 33 microg/kg/j durant 3 ans (Norditropin) vs pas de GH durant 3 ans Molécule : Norditropin	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : 3 ans attrition : ND (<4,81 %)
Carel, 2003 n = 102 vs 47 Chatelain <i>et al.</i> , 2008 (215), Carel <i>et al.</i> , 2003 (131)	Enfants de petites tailles nés petits pour leur âge gestationnel Age moyen : 12,7 ans	GH 0,067 mk/kg/j jusqu'à taille définitive vs pas de traitement Molécule : Maxomat	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : jusqu'à taille définitive attrition : 16,1 % (25/149)
Audi, 2008 n = 86 vs 84 Audi <i>et al.</i> , 2008 (216), Carrascosa <i>et al.</i> , 2006 (217), Audi <i>et al.</i> , 2006 (218)	Enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel	GH 66 microg/kg/j durant 2 ans vs Pas de traitement Molécule : ND	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : 2 ans attrition : 170/222 (23 %) 30 centres, Espagne

ND non disponible ; GH : *growth hormone* ; ITT : intention to treat - intention de traiter



Tableau 7. Principales caractéristiques des patients - enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (1/2)

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
<b>GH 3UI vs GH 6UI</b>			
<i>Dutch dose reponse</i> (2003) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2005 (116), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2004 (193), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2003 (194), Van Pareren <i>et al.</i> , 2003 (195), Hokken- Koelega <i>et al.</i> , 2003 (196), Hokken- Koelega <i>et al.</i> , 2002 (197), Sas <i>et al.</i> , 2000 (198), Sas <i>et al.</i> , 2000 (199), Sas <i>et al.</i> , 1999 (200)	Caractéristiques taille naissance < -1.88DS (3e percentile) pour âge (Usher & McLean), âge entre 3 et 11 ans (M) ou 3-9 ans (F), taille < -1,88DS pour l'âge ( <i>Dutch ref</i> ), vitesse de croissance < moyenne pour l'âge, prépubertaire (tanner 1 F, volume testiculaire <4ml), période néonatale sans complication	Maladie endocrinienne ou métabolique, anomalie chromosomique, retard de croissance secondaire. déficit en GH n'était pas un critère d'exclusion	Age moyen : 7,2 ans Fille [34]
<b>GH 0.033 mg/kg/j vs GH 0.067 mg/kg/j</b>			
Tanaka (2008) Tanaka <i>et al.</i> , 2008 (201)	Taille ou poids de naissance <10 % des valeurs standard et < -2DS ; âge ≥3 et <8 ans(M), ≥3 <7 ans (F) ; taille < -2DS pour l'âge ; vitesse de croissance ≤0 ; pic de GH après stimulation >10ng/ml ; prépubère	Malformation ; anomalies chromosomiques ; diabète ; maladies rénales, cardiaques, hépatiques ou autres	Age moyen : 5,3 ans Fille [48]
<b>GH TOTO vs GH TTOO</b>			
Simon (2006) Simon <i>et al.</i> , 2006 (202)			Age moyen : 3,3 ans Fille [51,6]
<b>GH dose ajustée vs GH dose fixe</b>			
OPTIMA (2009) Jung <i>et al.</i> , 2009 (203)	Age >3 ans, prépubère, âge osseux <10 ans (M), <9ans (F), taille < -3DS (pays spécifique), poids naissance < 10 <sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel ou taille naissance < -2DS	Déficit en GH	Age moyen : 6,8 ans Fille [46]
<b>GH vs pas de traitement</b>			
<i>German study</i> (Lang) 0,2UI (1997) Butenandt et Lang, 1997 (204)	Age entre 2-8 ans pour les garçons et 2-7 ans pour les filles ; taille <-2 DS ; vitesse de croissance (durant au moins 12mois+/- 2 mois) <1 DS ; poids de naissance <-2 DS pour l'âge gestationnel	Déficit en GH	Age moyen : 5,21
<i>German study</i> (Lang) 0,1UI (1997) Butenandt et Lang, 1997 (204)	Age entre 2-8 ans pour les garçons et 2-7 ans pour les filles ; taille <-2 DS ; vitesse de croissance (durant au moins 12mois+/- 2 mois) <1 DS ; poids de naissance <-2 DS pour l'âge gestationnel	Déficit en GH	Age moyen : 5,21

**Tableau 7. Principales caractéristiques des patients - enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (2/2)**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
GH vs pas de traitement			
<i>Nordic study</i> (Boguszewski) 0.2 UI (1998) Boguszewski <i>et al.</i> , 1998 (205)	Age entre 2 et 8 ans, taille < -2DS par rapport aux références suédoises, vitesse de croissance < +1DS pour l'âge, poids ou taille de naissance < -2DS pour l'âge gestationnel, âge gestationnel > 30 sem, GH sérique > 20mU/l	Maladie chronique, anomalie chromosomique, irradiation, anabolisant stéroïdien, malformation	Age moyen : 4,84 Fille [37,5]
<i>Nordic study</i> (Boguszewski) 0.1 UI (1998) Boguszewski <i>et al.</i> , 1998 (205)	Age entre 2 et 8 ans, taille < -2DS par rapport aux références suédoises, vitesse de croissance < +1DS pour l'âge, poids ou taille de naissance < -2DS pour l'âge gestationnel, âge gestationnel > 30sem, GH sérique > 20mU/l	Maladie chronique, anomalie chromosomique, irradiation, anabolisant stéroïdien, malformation	Age moyen : 4,84 Fille [37,5]
<i>Belgium study</i> (Zegher) 0,3 UI/kg (2000)	Taille/poids à la naissance <-2DS pour l'âge gestationnel ; âge 2-8 ans ; taille <-2,5DS par rapport à l'âge chronologique ; vitesse de croissance <+1DS ; GH ≥10 microg/l		Age moyen : 5,2 ans
<i>Belgian study</i> (Zegher) 0.2 UI/kg (2000) De Schepper <i>et al.</i> , 2008 (206), De Zegher <i>et al.</i> , 2002 (207), De Zegher <i>et al.</i> , 1999 (208), Van Erum <i>et al.</i> , 1997 (209), De Zegher <i>et al.</i> , 1996 (210), De Zegher <i>et al.</i> , 1994 (211)	Taille/poids à la naissance <-2DS pour l'âge gestationnel ; âge 2-8 ans ; taille <-2,5DS par rapport à l'âge chronologique ; vitesse de croissance <+1DS ; GH ≥10 microg/l		Age moyen : 5,2 ans
<i>Dutch study</i> (vs no traitement) (2003) Willemsen <i>et al.</i> , 2007 (212), Boonstra <i>et al.</i> , 2006 (213), Arends <i>et al.</i> , 2004 (214), Arends <i>et al.</i> , 2003 (132)	Taille naissance < -2DS pour l'âge gestationnel, période néonatale sans complication, âge entre 3 et 7,99 ans, taille < -2DS pour l'âge ( <i>Dutch standard</i> ), vitesse de croissance < moyenne (0DS), prépuberté (Tanner 1 ou volume testiculaire <4)	Anomalie chromosomique, maladie endocrinienne ou métabolique	Age moyen : 5,97 Fille [53]
Carel (2003) Chatelain <i>et al.</i> , 2008 (215), Carel <i>et al.</i> , 2003 (131)	Taille de naissance < -2DS pour l'âge gestationnel, âge naissance > 30 sem, taille < -2,5DS pour l'âge, âge >10,5 ans (M) >12,5 ans (F), âge osseux >10 ans (M) >9 ans (F), pic de GH après stimulation >10 microg/l, Tanner stade I ou II,	Anomalie caryotype (filles), maladie osseuse constitutionnelle, maladie chronique	Age moyen : 12,7 ans
Audi (2008) Audi <i>et al.</i> , 2008 (216) Carrascosa <i>et al.</i> , 2006 (217) Audi <i>et al.</i> , 2006 (218)	Age gestationnel de plus de 35 sem, taille ou poids de naissance < -2DS, âge >3 ans, taille < -2DS, GH réponse > 10ng/ml, caryotype normal	Traitement par GH ou anabolisant	

M : male ; F : femelle ; GH : *growth hormone* ; DS : déviation standard

Tableau 8. Analyse de la qualité méthodologique des essais (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)

Essai	Évaluation de la méthodologie	Aveugle	Score de Jadad
GH 0,033 mg/kg/j vs GH 0,067 mg/kg/j			
Tanaka (2008) Tanaka <i>et al.</i> , 2008 (201)	Attrition : ND critères de jugement principal multiple sans ajustement du risque alpha	Absence d'insu	1
GH TOTO vs GH TTOO			
Simon (2006) Simon <i>et al.</i> , 2006 (202)	Attrition : 7/59 (12 %) forte attrition de 12 % ; analyse en <i>per protocole</i>	Absence d'insu	1
GH dose ajustée vs GH dose fixe			
OPTIMA (2009) Jung <i>et al.</i> , 2009 (203)	Attrition : 13 % (25/194) forte attrition (13 %) pas d'analyse en ITT	Absence d'insu	1
GH vs pas de traitement			
German study (Lang) 0,2UI (1997) Butenandt et Lang, 1997 (204)	Attrition : 23,3 % 17/(69+4)	NA	1
German study (Lang) 0,1UI (1997) Butenandt et Lang, 1997 (204)	Attrition : ND	NA	2
Nordic study (Boguszewski) 0,2 UI (1998) Boguszewski <i>et al.</i> , 1998 (205)	Attrition : 12,5% (6/48) attrition forte (12,5 %) non ITT valeur des critères de jugement uniquement disponible à 1 an (présentation sous forme incrémentielle pour la 2 <sup>e</sup> année)	NA	1
Nordic study (Boguszewski) 0,1 UI (1998) Boguszewski <i>et al.</i> , 1998 (205)	Attrition : 42/48 (13 %) Attrition forte (13 %)	NA	1
Belgium study (Zegher) 0,3 UI/kg (2000)	Attrition : 6 % (2/34)	Absence d'insu	1
Belgian study (Zegher) 0,2 UI/kg (2000) De Schepper <i>et al.</i> , 2008 (206), De Zegher <i>et al.</i> , 2002 (207), De Zegher <i>et al.</i> , 1999 (208), Van Erum <i>et al.</i> , 1997 (209), De Zegher <i>et al.</i> , 1996 (210), De Zegher <i>et al.</i> , 1994 (211)	Attrition : 0 %	Absence d'insu	1
Dutch study (vs no treat) (2003) Willemsen <i>et al.</i> , 2007 (212), Boonstra <i>et al.</i> , 2006 (213), Arends <i>et al.</i> , 2004 (214), Arends <i>et al.</i> , 2003 (132)	Attrition : ND (<4,81 %)	Absence d'insu	1
Carel (2003) Chatelain <i>et al.</i> , 2008 (215), Carel <i>et al.</i> , 2003 (131)	Attrition : 16,1 % (25/149) analyse en <i>per protocole</i> avec 5 <i>cross over</i> entre le groupe traité et le groupe contrôle (4,5 %) et avec une attrition globale de 24 (16,1 %)	Absence d'insu	1
Audi (2008) Audi <i>et al.</i> , 2008 (216), Carrascosa <i>et al.</i> , 2006 (217), Audi <i>et al.</i> , 2006 (218)	Attrition : 170/222 (23%) variation de description de la méthode entre les publications (sur l'aveugle en particulier) pas de présentation des résultats par groupes mais en fonction d'un polymorphisme ; attrition forte (dans la publication ancillaire de Audi ont trouvé la notion de 222 patients inclus pour 170 analysés dans la publication principale)	Absence d'insu	1
GH 3UI vs GH 6UI			
Dutch dose reponse (2003) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2005 (116), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2004 (193), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2003 (194), Van Pareren <i>et al.</i> , 2003 (195), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2003 (196), Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 2002 (197), Sas <i>et al.</i> , 2000 (198), Sas <i>et al.</i> , 2000 (199), Sas <i>et al.</i> , 1999 (200)	Attrition : 31 % (54/79) Très forte attrition, 6 perdus de vue (7,6 %) Analyse portant sur 54 enfants (/79)	Double insu	3

ITT : intention to treat - intention de traiter

## Résultats

Dans la comparaison de la GH à la dose de 0,033 mg/kg/j *versus* 0,067 mg/kg/j, aucune différence significative n'a été trouvée pour la :

- taille en fin d'essai (cm) : WMD<sup>44</sup>= -2,40, IC 95 % [-6,78 ; 1,98], p=0,2833, 1 essai ;
- taille en fin d'essai en SDS : WMD= -0,30, IC 95% [-0,76 ; 0,16], p=0,1972, 1 essai.

Dans cette même comparaison, GH 0,033 mg/kg/j est inférieur à GH 0,067 mg/kg/j en termes de :

- changement taille (cm) : WMD= -1,60, IC 95% [-2,25 ; -0,95], p<0,0001, 1 essai ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD = -2,10, IC 95 % entre [-3,04 ; -1,16], p<0,0001, 1 essai.

Dans la comparaison de deux schémas de traitement intermittent différents au cours d'une période de 4 ans : alternance d'une année de traitement et d'une année d'observation (GH TOTO) et 2 années de traitement suivies de 2 années d'observation (GH TTOO), aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre GH TOTO et GH TTOO en termes de :

- taille en fin d'essai SDS : WMD = 0,00, IC 95 % [-0,46 ; 0,46], p=1,0000, 1 essai ;
- vitesse de croissance SDS : WMD = -0,60, IC 95 % entre [-1,24 ; 0,04], p=0,0657, 1 essai.

Dans la comparaison GH dose ajustée *versus* GH dose fixe, les données disponibles étaient insuffisantes pour comparer GH dose ajustée et GH dose fixe. L'essai éligible ne rapportait pas suffisamment d'information sur les critères de jugement considérés par cette méta-analyse.

Dans la comparaison GH *versus* pas de traitement, GH est supérieur à pas de traitement en termes de :

- taille définitive en SDS : WMD=0,60, IC 95 % [0,23 ; 0,97], p=0,6556, 1 essai ;
- taille en fin d'essai en SDS : WMD=1,19, IC 95 % [0,97 ; 1,41], p<0,0001, 3 essais ;
- changement taille (cm) : WMD=8,52, IC 95 % [7,75 ; 9,30], p<0,0001, 2 essais ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=5,30, IC 95 % [4,32 ; 6,28], p<0,0001, 1 essai ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD=5,45, IC 95 % [4,93 ; 5,98], p<0,0001, 4 essais.

Dans la comparaison GH 3UI *versus* GH 6UI, aucune différence significative n'a été trouvée pour la taille définitive SDS (WMD = -0,20, IC 95 % [-0,63 ; 0,23], p=0,3587, 1 essai). Toutefois, GH 3UI est inférieur à GH 6UI en termes de taille en fin d'essai SDS (WMD=-0,40, IC 95 % [-0,71 ; -0,09], p=0,0112, 1 essai).

---

<sup>44</sup> : WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.

Figure 7. Taille définitive SDS (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)

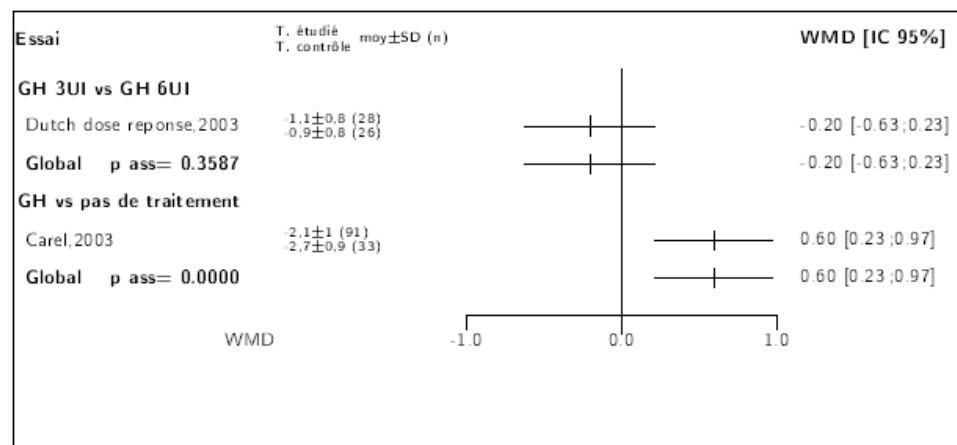
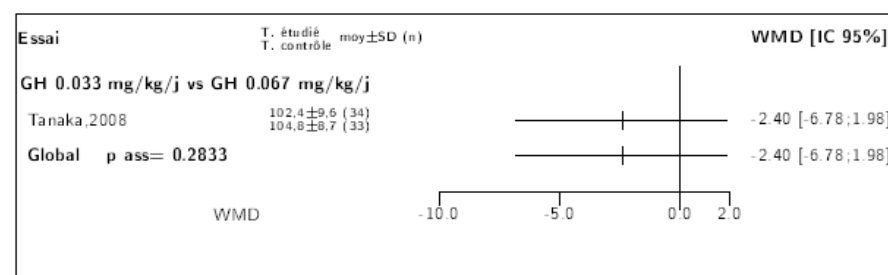


Figure 8. Taille en fin d'essai (cm) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

Figure 9. Taille en fin d'essai (SDS) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)

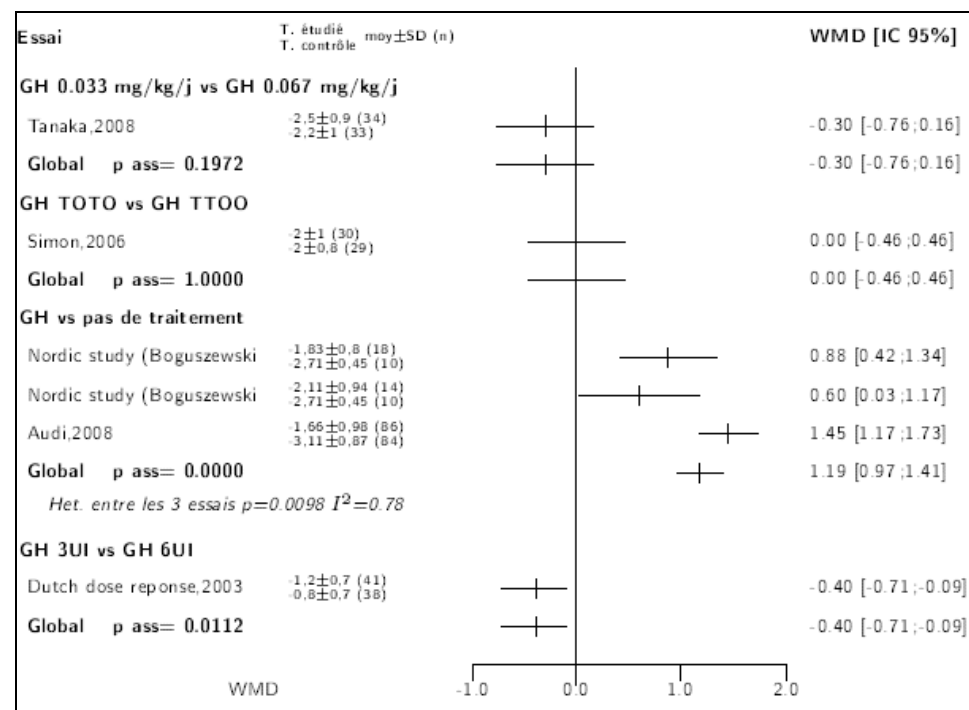
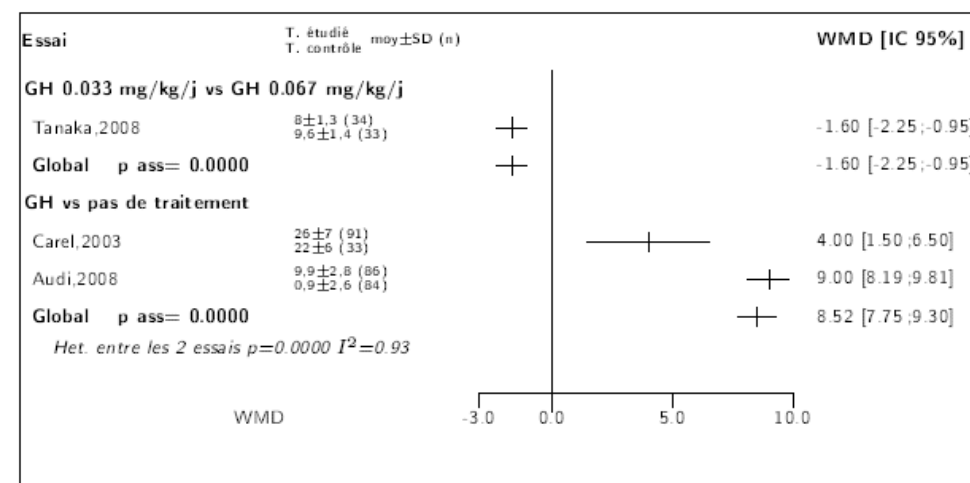


Figure 10. Changement de taille (cm) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : *intervalle de confiance* ; p ass : p du test d'association ; Het. : *hétérogénéité* ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : *moyenne* ; T. : *traitement*. Les WMD sont calculés dans le sens : *traitement étudié - traitement contrôle*. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

Figure 11. vitesse de croissance (1 an) (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)

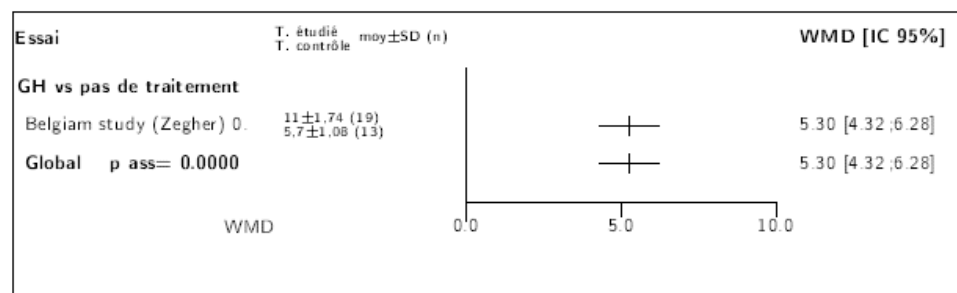
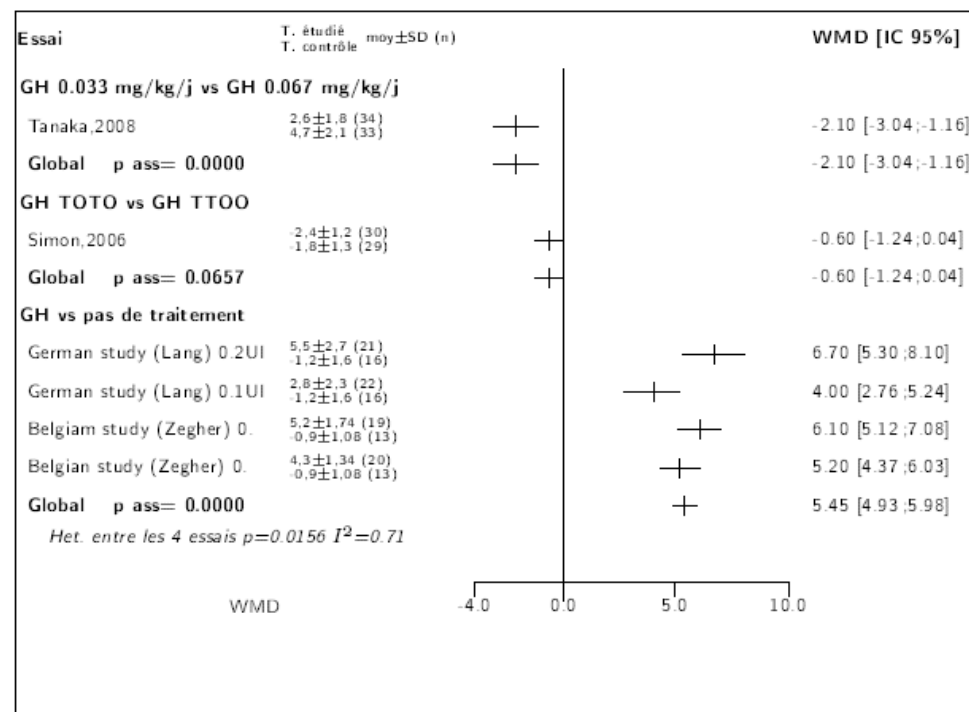


Figure 12. vitesse de croissance SDS (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.



## Conclusion

En résumé, chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, la méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de :

- vitesse de croissance ;
- taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai).
  - Pour la taille adulte, sur la base d'une étude (131), l'effet du traitement est de +0,6 SDS [0,23-0,97] dans cette indication (dose : 0,067 mk/kg/j). Il est à noter que cette étude chez des enfants âgés en moyenne de 12,7 ans ne reflète pas la pratique actuelle, qui est de traiter à un âge plus précoce.
  - Sur la taille en fin d'essai, sur la base de 3 études ayant duré 2 ans (aux doses de 66 microg/kg/j, 0,2 ou 0,1 UI/Kg/j) (205,216), la méta-analyse a montré un effet des traitements de 1,19 SDS. L'effet de la GH sur la taille à 2 ans est plus important que l'effet sur la taille adulte.

Dans cette indication, en termes de relation dose-effet, la méta-analyse suggère qu'un traitement plus intense entraîne un effet plus important sur la taille en fin d'essai. (taille en SDS, changement de taille en cm et vitesse de croissance SDS). Il n'y a pas d'élément en faveur d'un effet dose sur la taille adulte.

### 2.5.4.1.2. Etudes observationnelles

Trois études observationnelles dont une étude non publiée (Annexe 8) contiennent des données sur la taille adulte ou sur des durées de prescription longue. Dans les deux études qui portent sur la taille adulte les résultats sont les suivants : gain de 1,3 SDS par rapport à la taille initiale dans la première étude (219) et de 1,82 SDS par rapport à un groupe non traité dans la deuxième étude (220). Les 3 études présentent des biais méthodologiques avec en particulier une surestimation du gain de taille lié au traitement par GH. Les résultats obtenus ne permettent pas de confirmer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Ils sont toutefois compatibles avec le gain de taille adulte retrouvée dans la méta-analyse.

### 2.5.4.2. Bénéfices au plan psychologique et social et de la qualité de vie

#### ► Bénéfices en termes cognitif, et au plan psychologique et social

Deux études, rapportées dans 3 publications, ont évalué les bénéfices d'un traitement par l'hormone de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel en termes psychologique et social (115-117).

Les études de van der Reijden-Lakeman *et al.* de 1996 et 1997 (221,222) ainsi que celle de Visser-van Balen *et al.* de 2008 (62) non pas été incluses dans l'analyse. Les 2 premières évaluaient l'effet des traitements par hormone de croissance sur les troubles de l'attention et en termes d'estime de soi dans l'indication de retard de croissance intra utérin et la présente analyse se limite à la seule indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (221,222). L'étude de Visser-van Balen *et al.* de 2008 a évalué les points de vue de 30 jeunes adultes (nés petits pour l'âge gestationnel et petite taille idiopathique) et de leurs parents sur l'effet des traitements par hormone de croissance durant leur adolescence mais les résultats présentés dans la publication ne permettaient pas de distinguer les 2 indications (62).

En 2004, van Pareren *et al.* ont évalué 8 ans après le début d'un traitement par hormone de croissance les effets des traitements chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel aux Pays-Bas et traités par l'hormone de croissance dans le cadre d'une étude en double aveugle randomisée et multicentrique (2 groupes traités à des doses différentes) (115). Les résultats de cette étude ont également été rapportés en 2005 par Hokken-koelega *et al.* (116). A 8 ans, les résultats étaient disponibles pour 53 des 79 enfants initialement inclus. Les bénéfices en termes psychologique et social reposaient sur l'évaluation du niveau intellectuel (*Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* (WISC-R) et *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)), du comportement (*Child Behavior Checklist* (CBCL) et *Young Adult Behavior Checklist* (YABCL)), de l'estime de soi (*Harter Self-Perception Profile* (HSPP)). Ils ont constaté des améliorations significatives sous traitement à 2 ou 8 ans en termes d'estime de soi, de troubles du comportement et de performances intellectuelles (les valeurs des indicateurs inférieures à la moyenne des données en population générale à l'inclusion s'améliorant puis se normalisant à 2 ou à 8 ans). Les troubles du comportement (score total et extériorisation) étaient significativement associés (dans le sens d'une diminution) avec des gains en taille tandis que les autres paramètres évalués ne l'étaient pas (intelligence, intériorisation, estime de soi) (115). Toutefois, en 2010, de Bie *et al.* (223) émettaient les réserves suivantes sur l'étude de van Pareren *et al.* : seuls 2 des 12 scores du WISC-R étaient rapportés, l'effet Flynn (augmentation de l'intelligence dans le temps) n'a pas été pris en compte.

En 2007, un essai contrôlé randomisé *versus* placebo, mené par Lagrou *et al.* (117) en Belgique, a évalué l'impact d'un traitement par l'hormone de croissance, chez des enfants de 3 à 8 ans nés petits pour l'âge gestationnel, pendant 2 ans, en termes de troubles du comportement ou psychologiques et du développement (34 enfants inclus). L'évaluation des bénéfices au plan psychologique et social reposaient sur l'évaluation du niveau intellectuel (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-R)), et du comportement (*Child Behavior Checklist* (CBCL)). A l'inclusion, le niveau intellectuel des enfants inclus était inférieur à celui de la population générale. A 2 ans, les scores au plan intellectuel des enfants du groupe traités demeuraient inchangés tandis que ceux du groupe placebo augmentaient significativement. Aucun bénéfice du traitement n'était mis en évidence à 2 ans en termes de comportement. Les auteurs concluaient que l'étude ne permettait pas de mettre en évidence une amélioration cognitive et comportementale, après 2 ans d'un traitement par hormone de croissance (117).

#### ► Bénéfices en termes de qualité de vie

En 2005, Bannink *et al.* ont évalué la qualité de vie de 72 adolescents (âge moyen 15,8 ans +/- 2,1) nés petits pour l'âge gestationnel traités ou non par hormone de croissance via un questionnaire générique (*Child Health Questionnaire* (CHQ)) chez les 72 enfants et, un questionnaire spécifique de la petite taille (*TNO-ALZ Children's Quality of Life Short stature module* (TACQOL-S)), uniquement chez les 39 enfants âgés de moins de 15 ans de l'étude (128). Le groupe traité était constitué de 44 adolescents nés petits pour l'âge gestationnel et ayant été inclus dans 2 essais évaluant l'effet à long terme de l'hormone de croissance pour 2 doses (durée de traitement moyenne 8,8 ans +/- 1,7). Dans ce groupe, 52 % des patients avaient atteint leur taille adulte et avaient arrêté le traitement. Les résultats étaient comparés à ceux d'un groupe d'enfants jamais traités constitué de 28 adolescents nés petits pour l'âge gestationnel et ayant été inclus dans une étude de cohorte visant à évaluer la croissance naturelle dans cette indication. Au moment de l'évaluation de la qualité de vie, les 2 groupes étaient significativement différents pour toutes les variables relatives à la taille en faveur du groupe traité (pour la taille -0,6 SDS +/- 1,2 dans le groupe traité *versus* - 1,8 SDS +/- 0,8 dans le groupe non traité). En termes de qualité de vie, telle que mesurée via l'échelle spécifique, les scores du groupe traité étaient significativement supérieurs à ceux du groupe non traité sur les domaines physiques et « contacts avec les adultes » mais il n'y avait pas de différence sur les autres domaines (vitalité et image corporelle). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur la qualité de vie mesurée via l'instrument générique (128).

## ► Conclusion

En conclusion, 3 études permettent d'évaluer l'impact de l'hormone de croissance en termes de bénéfice au plan psychologique et social et en termes de qualité de vie (115,117,128).

Au plan de l'estime de soi, de troubles du comportement et de performances intellectuelles, les résultats des 2 études disponibles divergeaient. Néanmoins, l'étude de plus haut niveau de preuve ne mettait pas en évidence un effet des traitements à 2 ans.

En termes de qualité de vie, une étude montrait un niveau de qualité de vie supérieur chez des adolescents ayant été traités par hormone de croissance par rapport à des adolescents jamais traités sur certains domaines d'une échelle spécifique de mesure de la qualité de vie et aucune différence sur une échelle générique. Les limites de cette étude (non comparabilité des groupes en particulier) ne permettent pas de conclure de façon satisfaisante dans le sens d'un effet de l'hormone de croissance sur la qualité de vie.

### **2.5.4.3. Autres bénéfices cliniques**

#### ► Composition corporelle

En 2010, l'évaluation technologique britannique (192) a analysé 4 études (79,206,207,210) qui comportaient des données de composition corporelle. Toutes ces études utilisent des doses supérieures à celles préconisées par l'AMM. Les résultats ont montré une augmentation du poids en SDS dans les 4 études. Une de ces études (206) a mis en évidence une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse, ces augmentations étaient statistiquement significatives. Les résultats en terme d'indice de masse corporelle (IMC) étaient non significatifs ou non précisés.

### **2.5.5. Tolérance, spécificités dans l'indication**

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des indications de l'hormone de croissance ont été décrits dans le chapitre 2.4.7 « Tolérance et impact des traitements ».

Dans l'indication SGA, il n'y a pas d'effets indésirables spécifiques (143), les céphalées et les épiphysiolyse de la tête fémorale sont moins nombreuses que chez les patients déficients (142).

Dans l'histoire naturelle du SGA, il existe un risque spécifique d'obésité et de résistance à l'insuline chez les patients qui ont spontanément une croissance rapide pendant les premières années de vie. Au cours des études, le plus souvent non comparatives (registres), il a été difficile de faire la part entre ces événements survenus au cours de l'histoire naturelle de la maladie et les effets indésirables attribuables à l'hormone de croissance.

Parmi les nombreuses études du risque métabolique chez les enfants SGA, les 2 études suivantes se sont déroulées sur une plus longue durée ; pour l'une de 4 ans après l'arrêt du traitement, pour l'autre de 6 mois après l'arrêt du traitement.

L'étude de van Dijk *et al.* est une étude observationnelle qui a comparé la sensibilité à l'insuline et les facteurs de risque cardiovasculaire de 37 adultes SGA traités par hormone de croissance pendant l'enfance et 25 adultes SGA de petite taille jamais traités par hormone de croissance (220). Dans le groupe traité, les adultes avaient en moyenne 22,3 ans et l'hormone de croissance devait avoir été interrompue au moins pendant une période de 4 ans avant l'inclusion. Les patients non traités étaient choisis parmi une cohorte de jeunes adultes participant à une étude de suivi cardiovasculaire sur le critère de l'âge et de la taille. Les différences entre le groupe traité et le groupe non traité portant sur la glycémie à jeun, le taux d'insuline et l'indice de masse corporelle

(IMC) ne sont pas significatives. En revanche, la pression artérielle (PA) exprimée en SDS (PA systolique : 0,0 vs 1,3 SDS et PA diastolique : 0,1 vs 1,0 SDS), le cholestérol total (4,3 vs 4,8 mmol/L) et l'HbA1c (5,2 % vs 5,3 %) sont significativement moins élevés dans le groupe traité que dans le groupe non traité. Cette étude semble montrer l'absence d'aggravation du risque cardiovasculaire de l'hormone de croissance à moyen terme dans l'indication SGA. Cependant, les critères analysés sont multiples, les effectifs faibles et la durée de suivi, de 4 ans après l'arrêt du traitement, bien que particulièrement longue au regard des autres études existantes sur la tolérance métabolique, est encore limitée.

Une étude initiée par Novo Nordisk, ayant suivi 79 patients pendant 12 ans, a permis de surveiller le risque de diabète des patients nés petits pour l'âge gestationnel recevant un traitement par hormone de croissance (0,03 ou 0,06 mg/kg/j) pendant 5 ans puis lors d'un suivi de 6 mois (147). Avant le début du traitement 8 % des enfants SGA avaient une intolérance au glucose. Le traitement par hormone de croissance a induit une augmentation des taux d'insuline à jeun et en post prandial. Six mois après l'arrêt du traitement, le taux d'insuline est revenu à leur état antérieur. La glycémie est restée stable pendant le traitement. Mais, il n'y a pas eu de suivi au delà de 6 mois après l'arrêt du traitement sur le risque d'apparition d'intolérance au glucose.

En conclusion, les études spécifiques sur plusieurs années sur le métabolisme glucidique et le risque de diabète chez les enfants SGA ne montrent pas de sur-risque métabolique lié à l'hormone de croissance.

## **2.5.6. Autres impacts des traitements**

### **2.5.7. Impact sur l'IGF1**

En 2009, l'évaluation technologique du NICE (192) a inclus 2 études (210,224) qui comportaient des données en termes d'IGF-1. Dans ces études, le taux d'IGF-1 était statistiquement plus élevé à l'issue du traitement par GH qu'en l'absence de traitement.

## 2.5.8. Evaluation économique

### 2.5.8.1. Rapport coût-efficacité

#### ► Données de la littérature

La recherche documentaire a permis d'identifier une étude économique (britannique) évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel (192). Cette étude était incluse dans un rapport d'évaluation des technologies de santé évaluant les traitements par hormone de croissance chez l'enfant. L'évaluation du rapport coût-efficacité des traitements par Takeda *et al.* (192) était fondée sur une modélisation du rapport coût par cm gagné sur la taille finale et du coût par QALYs (*Quality Adjusted Life Years*, i.e. années de vie ajustée sur la qualité de vie). Outre l'indication « enfant nés petits pour l'âge gestationnel », elle concernait également les indications suivantes chez l'enfant : déficit en hormone de croissance, insuffisance rénale chronique, syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi et déficit du gène SHOX (192). La méthodologie et les résultats de cette évaluation sont développés ci-après.

*Evaluation de Takeda et al. 2010 (192)*

#### Méthodologie générale (toutes indications)

La modélisation était fondée sur un modèle analytique de décision qui comparait les traitements à la stratégie « absence de traitement par hormone de croissance » (i.e. correspondant à la stratégie de suivi de la croissance). Il reposait sur le modèle britannique de Bryant *et al.* de 2002 (3).

Les coûts étaient estimés du point de vue du *National Institute of Health (NHS)*. Les coûts et les bénéfices étaient actualisés au taux de 3,5 %. L'indicateur d'efficacité était l'écart entre la taille mesurée et la taille ajustée sur l'âge. Le modèle estimait les coûts et bénéfices des traitements par hormone de croissance sur un horizon temporel vie entière. Les rapports coût-efficacité incrémentaux étaient le coût par QALY gagné et le coût par cm gagné.

Les patients du groupe traité percevaient un gain de taille additionnel par rapport aux patients du groupe non traité. Les patients qui arrêtaient le traitement n'accumulaient plus de gain de taille et avaient une croissance équivalente à celle du groupe non traité. A chaque cycle (annuel), la qualité de vie des individus était estimée sur la base de leur gain en taille. Après arrêt du traitement, il était fait l'hypothèse que le niveau de qualité de vie des individus se maintenait pour le reste de leur vie. Le total vie entière des coûts et des QALYs était calculé à partir de la somme des coûts et des QALYs de chaque cycle.

Takeda *et al.* (192) ont conduit une revue systématique de la littérature afin d'identifier les études d'évaluation de l'impact de l'hormone de croissance sur la qualité de vie des enfants traités afin d'être en mesure d'évaluer pour la modélisation les utilités des états de santé nécessaires au calcul des QALYs. Aucune étude permettant d'évaluer la qualité de vie via une échelle générique validée de mesure de la qualité de vie dans les indications concernant les enfants non déficients n'a pu être identifiée. Takeda *et al.* (192) ont fondé leur évaluation sur l'étude de Christensen *et al.* (225) qui estimait, en population générale, la relation entre taille adulte et qualité de vie mesurée via l'échelle générique EQ-5D au Royaume-Uni. Christensen *et al.*, à partir d'une analyse de régression linéaire multivariée, concluaient à une corrélation significative entre taille et qualité de vie (une augmentation de 1SDS ajusté sur l'âge conduisant à une variation du score de l'EQ-5D de 0,061 chez les individus dont la taille était inférieure à -2 SDS et à une variation du score de l'EQ-5D de 0,010 chez les individus dont la taille était comprise entre -2 SDS et 0 SDS).

Ainsi, les utilités utilisées dans la modélisation n'ont pas été estimées à partir des populations de chacune des indications concernées et, bien que destinée au *National Institute for Health and*

*Clinical Excellence* (NICE), cette évaluation ne correspond pas au cadre de référence méthodologique fixé par cette institution. De plus, les auteurs ont été contraints de faire l'hypothèse que les gains d'utilité associés aux gains en termes de taille calculés dans l'étude de Christensen *et al.* (225) chez l'adulte seraient les mêmes chez l'enfant (192). Ces 2 points méthodologiques limitent fortement la validité des résultats. Enfin, si le recours à une échelle générique de mesure de la qualité est nécessaire à la construction d'un indicateur permettant de comparer les niveaux d'utilité entre les pathologies, on peut s'interroger sur la capacité de l'EQ-5D à détecter des variations de niveaux de qualité de vie dans ces indications.

Les effets indésirables des traitements n'ont pas été pris en compte dans la modélisation.

Des analyses de sensibilité univariée ont été conduites ainsi que des analyses de sensibilités probabilistes.

### Hypothèses communes aux indications

Les hypothèses principales étaient les suivantes :

- les coûts liés au diagnostic n'ont pas été pris en compte ;
- les taux de mortalité des patients traités et non traités étaient supérieurs à ceux de la population générale ;
- en l'absence de données, l'impact des traitements sur la réduction de la mortalité n'a pas été modélisée ;
- l'observance a été estimée à 85 % dans le scénario de référence ;
- la répartition par sexe des patients dans chacune des indications, l'âge de début de traitement, l'âge de fin de traitement et les durées moyennes de traitement ont été estimées à partir des essais cliniques et des données de la base KIGS.

### Paramètres spécifiques à l'indication « enfant né petit pour l'âge gestationnel »

Les paramètres spécifiques de l'indication concernaient :

- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 6 ans et 8 ans (*scenarii* de référence) ;
- le pourcentage de garçons dans l'indication (59,6 %) ;
- les tailles en début et fin de traitement, respectivement chez les patients traités -3,1 SDS et -2,3 SDS et chez les patients non traités - 3,1 et - 3,0 SDS ;
- les gains en taille (0,7 SDS et 3,3 cm), en termes de qualité de vie (0,043) ;
- les doses : 0,035 mg/kg/jour.

### Résultats<sup>45</sup>

Les coûts totaux de traitement pour un patient ont été évalués à 47 240 €, Les gains incrémentaux étaient estimés à 3,3 cm et 0,97 QALY. Les ratios coût-efficacité était de 13 390 € par cm gagné et de 45 679 €/QALY.

Les analyses de sensibilité probabilistes estimait la probabilité pour les traitements d'être coût-efficace au seuil de 30 000 £/QALY (soit 37 655 €) à 28 % dans cette indication.

### ► Evaluation de l'efficacité dans le contexte français

### Généralités et objectif

---

<sup>45</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2008) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 € = 0,796697 GB£.



La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'étude évaluant l'efficacité des traitements dans le contexte du système de santé français et, dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel ».

L'approche retenue a donc consisté à évaluer le rapport coût-efficacité incrémental, i.e. coût moyen incrémental par cm gagné sur la taille finale dans la seule indication « enfants nés petit pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans » (cf. 2.3.6.1 pour description générale de la méthodologie)

### Paramètres de l'évaluation spécifiques de l'indication

#### Coût des traitements

L'estimation du coût du traitement se fondait sur la posologie de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (22) et sur le coût d'1 mg de somatotropine (29,49 € dans le *scenario* de référence et dans les analyses de sensibilité : coûts moyens de la somatotropine le plus bas et le plus haut constaté ainsi que diminution du coût à 20 €).

#### Données d'efficacité et taille finale atteinte en l'absence de traitement

L'estimation des bénéfices du traitement en termes de taille finale atteinte a reposé sur les résultats de la méta-analyse, soit un gain de taille par rapport à l'absence de traitement de +0,6 SDS IC95 % [0,23 ; 0,97] dans le *scenario* de référence. Ce résultat était fondé sur une étude dans laquelle la dose quotidienne est de 0,067 mg/kg, soit 2 fois la dose de l'AMM. Les données des études observationnelles ont été prises en compte dans les analyses de sensibilité.

L'hypothèse de base retenue pour l'efficacité des traitements a été d'un gain de +1,1 SDS sur la taille finale, soit +0,6 SDS par rapport à l'absence de traitement et/ou une taille adulte atteinte de – 2,1 SDS. L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à tester différents niveaux d'efficacité des traitements.

L'histoire naturelle du SGA montre un rattrapage de l'écart de taille par rapport à la taille moyenne pour l'âge entre l'enfance et l'âge adulte. Ce rattrapage a conduit à intégrer dans l'estimation le paramètre de gain de taille sur la taille adulte en l'absence de traitement. Dans le *scenario* de référence, ce paramètre a été estimé à +0,5 SDS (hypothèse d'après études épidémiologiques, méta-analyse et avis du groupe de travail) L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à tester une hypothèse d'absence de rattrapage en l'absence de traitement (gain de 0 SDS) et une hypothèse haute de rattrapage important (gain de +0,8 SDS).

#### Poids

L'estimation du coût des traitements est dépendante de l'estimation du poids du patient. Peu de données étaient disponibles quant au poids des enfants dans l'indication au moment de l'initiation du traitement et à son évolution durant le traitement. L'hypothèse d'un rapport poids/taille « harmonieux », c'est à dire un SDS pour le poids similaire au SDS pour la taille durant le traitement a été retenue correspondant à un poids de -3 SDS la 1<sup>ère</sup> année de traitement, puis de -2 SDS jusqu'à la fin du traitement.

#### Age de début de traitement

Dans la fiche d'intérêt thérapeutique, les critères d'attribution du traitement sont, au-delà de la taille à la naissance et de la taille parentale ajustée une taille au moment de l'instauration du traitement  $\leq -3$  DS pour l'âge chronologique, une absence de rattrapage du retard de croissance (vitesse de croissance  $< 0$  DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Les essais et études incluaient des enfants âgés en moyenne de 3,3 ans à 12,7 ans. Les enfants



traités les plus longtemps (plus de 8 ans) avaient débuté le traitement à des âges compris entre 6 ans et demi et 8 ans en moyenne. Un laboratoire<sup>46</sup> a fourni les résultats issus d'une enquête de terrain menée auprès de 821 pharmacies en 2006 et qui concernaient un peu plus de 1 100 patients. L'étude a montré que l'âge moyen de prise du premier traitement des patients dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » était de 6,8 ans<sup>47</sup> (âge significativement inférieur à celui des autres indications). Les résultats de l'étude post inscription Maxomat (cf. 2.5.9.3) ont indiqué que l'âge moyen des patients présentant un RCIU était, en début de traitement, de 6,6 ans  $\pm$  3,1.

L'âge de début de traitement retenu pour l'évaluation a été de 7 ans. L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à le tester pour des âges de première mise sous traitement allant de 5 à 9 ans.

#### Durée de traitement

Le choix de la durée de traitement s'est fondé sur les durées des essais et études observationnelles ainsi que sur l'avis du groupe de travail, soit des durées de 7 et 8 ans. Il a, en effet, été fait l'hypothèse que les enfants n'étaient plus traités au delà de l'âge de 14 ans pour les filles et de 15 ans pour les garçons.

#### Arrêt du traitement

L'estimation du taux d'arrêt de traitement à l'issue de la 1<sup>ère</sup> année ainsi que celle des taux annuels d'arrêt pour non réponse se sont fondées sur l'avis des experts du groupe de travail : 35 % d'arrêt à 3 ans et 50 % à 5 ans d'après leur expérience clinique, soit un taux d'arrêt de 15 % la première année (essentiellement patients non répondeurs) puis de 10 %/an les années suivantes.

Chez les patients ayant arrêté le traitement, l'hypothèse d'une persistance du gain en taille acquis sous traitement a été retenue (l'absence de persistance a été testée dans les analyses de sensibilité).

#### Scénario de référence

Le scénario de référence concerne un patient traité dès l'âge de 7 ans pendant 7 ans (pour une fille) et 8 ans (pour un garçon) et conduisant à un gain sur la taille adulte atteinte de +1,1 SDS contre +0,5 SDS en l'absence de traitement, soit un gain différentiel en faveur du traitement de + 0,6 SDS. Les valeurs des paramètres du scénario de référence sont données dans le Tableau 9.

---

<sup>46</sup> Communication du laboratoire Pfizer.

<sup>47</sup> : ce résultat concernait 147 patients dans l'indication.

**Tableau 9. Valeurs des paramètres du scénario de référence - SGA**

Paramètres	Valeur de référence	Intervalle de variation	Source
<b>Paramètres économiques</b>			
- Coût d'1 mg de somatotropine	29,49 €	[20-34]	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux de remboursement	100 %	-	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux d'actualisation	4 %	[0-5]	Préconisations CEESP HAS et recommandations CES (226)
<b>Paramètres d'efficacité</b>			
- Dose mg/kg de poids corporel	0,035 mg	0,050 et 0,067 mg	Fiches d'information thérapeutique HAS (22-24,227,228)
- Taille en début de suivi (absence de traitement) ou en début de traitement	-3,2 SDS	-	D'après études épidémiologiques, méta-analyse et avis du groupe de travail
- Gain sur la taille adulte atteinte (traitement <i>versus</i> absence de traitement)	+ 0,6 SDS	[0,23,0,97]	D'après méta-analyse et avis du groupe de travail
-Gain de taille en l'absence de traitement	+ 0,5 SDS	[0-0,8]	D'après études épidémiologiques, méta-analyse et avis du groupe de travail
<b>Autres paramètres cliniques</b>			
- Poids :			
1 <sup>ère</sup> année de traitement	- 3 SDS	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail
Années suivantes	- 2SDS		
- Âge de début du traitement	7 ans	[5-9]	d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Durée de traitement	7 ans (filles) et 8 ans (garçons)	-	d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Taux d'arrêt du traitement à 1 an	15 %	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail
- % de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance <1 DS ou < 2cm/an)	10 %	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail

DS : déviation standard ; SDS : *score deviation standard* ; SGA : *small for gestationnal age*

## Résultats

Dans le cadre du scénario de référence, les coûts de traitement par somatotropine variaient d'environ 4 900 € à près de 8 700 € par an. Les coûts annuels de traitement chez la fille étaient inférieurs à ceux du garçon excepté entre 5 et 7 ans de traitement, ces périodes correspondant aux âges chronologiques (12 à 14 ans) où les poids des filles sont supérieurs à ceux des garçons en moyenne. Hors arrêt de traitement, le coût total de traitement actualisé était estimé à près de 48 000 € (fille) et 55 620 € (garçon).

En tenant compte des arrêts de traitement, le coût total moyen de traitement par patient était compris entre 30 000 et 33 200 € pour une efficacité incrémentale *versus* absence de traitement de moins de 2 cm, soit des ratios coût-efficacité d'environ 16 290 €/cm gagné sur la taille adulte chez la fille et de 17 820 €/cm chez le garçon.

A l'issue du traitement (à 7 ans et 8 ans selon le sexe), les patients observants au traitement représentaient 40 % à 44 % des patients pour lesquels un traitement avait été initié.

**Tableau 10. Coûts annuels de traitement actualisés selon le sexe, scénario de référence SGA – hors arrêt de traitement**

Durée totale de traitement*	Coût (€) Fille	Coût (€) Garçon
1 an	4 926	4 934
2 ans	6 187	6 340
3 ans	6 576	6 619
4 ans	6 780	6 973
5 ans	7 128	7 199
6 ans	7 708	7 355
7 ans	8 693	7 773
8 ans	-	8 426
<b>Total</b>	<b>47 998</b>	<b>55 619</b>

\* : âge de début de traitement : 7 ans ;  
âge maximum : 14 ans pour les filles et 15 ans pour les garçons.

**Tableau 11. Analyse incrémentale (somatotropine versus absence de traitement) – scénario de référence SGA**

	Coût total Patients observants (€)	Coût total Patients ayant arrêté avant la fin du traitement (€)	Coût incrémental total moyen par patient	Efficacité incrémentale* (cm)	C/E incrémental i.e. Coût/cm (€/cm)	Intervalle d'incertitude (valeur minimale et maximale du ratio C/E**) (€/cm)
<b>Garçon</b>	22 169	10 580	32 749	1,84	17 819	9 719- 46 483
<b>Fille</b>	21 257	8 407	29 664	1,82	16 286	8 883-42 484

\* : Gain moyen par patient en cm par rapport à l'absence de traitement, actualisé et ajusté sur les arrêts de traitement.

C/E : Coût-efficacité.

\*\* : dans les analyses de sensibilité.

### Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité univariées portent sur les valeurs des paramètres suivants :

- coût d'1 mg de somatotropine ;
- efficacité des traitements ;
- taille finale atteinte en l'absence de traitement ;
- dose ;
- âge de début de traitement ;
- gain sur la taille chez les patients ayant arrêté le traitement ;
- taux d'actualisation.

Les paramètres d'efficacité des traitements, de taille finale en l'absence de traitement et de dose sont les 3 paramètres qui font le plus varier le rapport coût-efficacité.

L'efficacité des traitements fait varier le rapport coût-efficacité dans les proportions les plus importantes. Par rapport à l'absence de traitement, l'hypothèse basse d'efficacité des traitements (gain de 0,73 SDS et taille adulte atteinte de - 2,47 SDS) correspond à des ratios coût-efficacité de plus de 42 480 et 46 480 €/cm gagné tandis que l'hypothèse haute d'efficacité (gain de près de 1,5 SDS et taille adulte atteinte de -1,73 SDS) correspond à des ratios coût-efficacité de 10 074 et de 11 022€/cm gagné.

La variable « taille finale atteinte en l'absence de traitement » (relative à l'histoire naturelle de la pathologie) fait également varier fortement le rapport coût-efficacité : de moins de 9 720 €/cm gagné avec une hypothèse d'absence de gain sur la taille finale par rapport au début du suivi en

l'absence de traitement à plus de 35 000 €/cm gagné avec une hypothèse de gain sur la taille finale en l'absence de traitement supérieure.

L'hypothèse de non persistance du gain acquis sous traitement chez les patients non observants induit se traduit mécaniquement par des ratios coût-efficacité supérieurs, de même que les augmentations de dose utilisée.

Excepté, les taux d'actualisation, les autres paramètres (prix d'1 mg de somatotropine, dose, âge de début de traitement) sont des paramètres qui font varier les coûts de traitements. Les valeurs de ces paramètres induisent également des variations du rapport coût-efficacité, mais dans des intervalles de variation moins importants que les paramètres relatifs aux gains sur la taille finale et à la dose utilisée.

Tableau 12. Analyses de sensibilité univariées - SGA

Paramètre	Valeur scenario de référence	Intervalle de variation	de		Valeur maximum du	
			Valeur minimum ratio C/E incrémental	Valeur maximum ratio C/E incrémental	Fille	Garçon
Prix d'1 mg de somatotropine	29,49 €	20-34 €	11 045	12 084	18 776	20 545
Efficacité incrémentale des traitements	+ 0,6 SDS	0,23-0,97 SDS	10 074	11 022	42 484	46 483
Gain sur la taille finale en l'absence de traitement	+ 0,5 SDS	0-+0,8 SDS	8 883	9 719	32 571	35 637
Dose	0,035 mg	0,050 mg - 0,067mg	-	-	23 265 31 175	25 455 34 110
Age de début de traitement	7 ans	5-9 ans	10 664	12 499	18 573	20 229
Gain chez les patients non observants	Persistance du gain	Pas de persistance du gain	-	-	23 319	27 210
Taux d'actualisation	4 %	0-5 %	16 221	17 740	16 549	18 142

SGA : *small for gestational age* ; C/E : coût efficacité ; SDS : *score deviation standard*

## Discussion

La présente évaluation a permis d'estimer, dans le contexte français, pour une taille adulte atteinte (se situant aux limites inférieures de la normalité), les rapports coût-efficacité de l'hormone de croissance dans cette indication qui s'établissaient entre environ 16 290 €/cm gagné et 17 820 €/cm gagné sur la taille adulte.

Il existe une forte incertitude quant à ces estimations qui varient dans des proportions importantes, en particulier avec les valeurs des paramètres d'efficacité des traitements et ceux relatifs à l'histoire naturelle de la maladie. Ainsi les ratios coût-efficacité pourraient s'établir entre 9 719 et 46 483 €/cm gagné chez le garçon et entre 8 883 et 42 484 €/cm gagné chez la fille.

Or, en dehors des limites générales de la méthode décrites en partie 2.3.6.1, les principales limites de l'évaluation concernent précisément l'appréciation de l'efficacité des traitements. En effet, l'estimation repose sur les données de la seule étude permettant une appréciation des bénéfices en termes de taille définitive *versus* l'absence de traitement. Cette étude était de très faible qualité méthodologique et incluait des patients âgés de 12 à 13 ans en moyenne et traités à des doses supérieures à celle recommandées en France (ce dernier point favorisant les traitements dans la modélisation) (131).

Enfin, la relation dose-effet mise en évidence dans la méta-analyse n'a pas été modélisée dans la présente estimation.

L'évaluation menée au Royaume-Uni en 2009 conduisait à un rapport coût-efficacité des traitements dans cette indication de 13 390 €/cm gagné. Même si les 2 évaluations ne sont pas

directement équivalentes au plan méthodologique, elles conduisent néanmoins à des niveaux de rapports coût-efficacité comparables.

### **2.5.8.2. Analyse budgétaire**

L'estimation de l'impact budgétaire des traitements par hormone de croissance pour l'Assurance Maladie en France a consisté à évaluer, en 2008, le coût des traitements dans la population des enfants âgés de 7 à 14 et 15 ans (respectivement filles et garçons) nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans en tenant compte du taux d'acceptation du traitement, ainsi que des taux d'arrêt à 1 an (inobservance et non réponse).

Les populations susceptibles d'être traitées ont été déterminées à partir des données INSEE (33), des données épidémiologiques disponibles dans la littérature et de l'avis du groupe de travail, ainsi que du critère de mise sous traitement relatif au non rattrapage du retard de croissance à l'âge de 4 ans. Deux hypothèses ont été considérées pour ce dernier paramètre : (i) taille < - 2,5 SDS (conformément à l'AMM) et (ii) taille < - 3 SDS (périmètre du remboursement défini en France).

Concernant les paramètres relatifs aux taux d'arrêt du traitement (non réponse à 1 an et inobservance tout au long du traitement), les valeurs retenues relatives à l'arrêt du traitement ont été les suivantes :

- pourcentage de non répondeurs à 1 an de 15 % ;
- taux annuel d'arrêt du traitement de 10 % (inobservance quelle qu'en soit la raison) ;
- âge maximal de traitement de 14 ans pour les filles et de 15 ans pour les garçons.

L'ensemble des valeurs des paramètres de l'évaluation sont donnés dans le tableau 13.

Les paramètres de l'évaluation conduisaient à estimer la population qui serait effectivement traitée pour un seuil de - 3 SDS à un peu plus de 930 enfants (à partir d'une population cible de 2 200 enfants) et, pour un seuil de -2,5 SDS à environ 4 290 enfants (à partir d'une population cible de 14 000 enfants)<sup>48</sup>. L'impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie serait compris entre 7,8 et 36 millions d'euros en 2008. Ces estimations représenteraient de 5,7 % à 26,2 % des remboursements d'hormone de croissance pour l'Assurance maladie chez l'enfant. Le détail des résultats est donné en annexe 6.

---

<sup>48</sup> En 2004, dans son étude (229), la CNAMTS estimait la population des enfants traités dans la seule indication de RCIU à 1 500 enfants (estimée à partir de données relatives à la période 09/1999-08/2001). Elle précisait que seulement 65 % avaient une taille  $\leq$  -3 SDS au moment de la mise sous traitement.

**Tableau 13. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » pour l'Assurance Maladie en 2008**

Paramètres	Valeur	Source
Dose (mg/kg/jour)	0,035	D'après Fiches d'information thérapeutique HAS (22-24,227,228)
Taux de remboursement	100 %	
Coût moyen des traitements (€/mg)	29,49	Estimation d'après Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
% enfants nés petits pour l'âge gestationnel (< - 2DS)	5,4 %	D'après Karlberg et Albertsson-Wikland, 1995 (102)
% enfants n'ayant pas rattrapé leur retard (< -2 DS) à l'âge de 4 ans dans la population d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel :		D'après Albertsson-Wikland <i>et al.</i> , 1993 (178)
- filles	5 %	
- garçons	11 %	
dont :		
% enfants avec un retard < -2,5DS	27,3 %	Estimation HAS*
% enfants avec un retard < -3 DS	5,7 %	
% de d'enfants diganostiqués et acceptant le traitement :		D'après littérature, étude post inscription Maxomat et données des industriels.
- filles	85 %	
- garçons	90 %	
Taux d'arrêt du traitement à 1 an	15 %	Avis du groupe de travail
% de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance < 1 DS ou < 2 cm/an)	10 %	Avis du groupe de travail
Age maximum de traitement (années) :		
- filles	14	Hypothèse
- garçons	15	

\* : estimation après hypothèse d'une distribution normale de la courbe de croissance des enfants nés SGA y compris dans les valeurs extrêmes de la courbe ; DS : deviation standard

## 2.5.9. Données d'utilisation et études post inscription en cours

### 2.5.9.1. Enquête nationale inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance

Une enquête nationale s'est déroulée en France métropolitaine sur un échantillon national au demi de 2 929 bénéficiaires ayant présenté au remboursement des trois principaux régimes d'assurance maladie (caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), mutuelle sociale agricole (MSA), caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), i.e. 82,8 % de la population française) au moins une facturation d'hormone de croissance entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001 (229). L'objectif, pour l'Assurance Maladie, était de décrire la population traitée et d'évaluer les pratiques au regard de la conduite thérapeutique de référence décrite dans la fiche d'information thérapeutique.

#### Résultats généraux

Les données montraient que l'indication prédominante était le déficit somatotrope de l'enfant (DSE) avec 1 710 patients (59,6 %), de retard de croissance intra utérin (RCIU) avec 625 patients (21,8 %), de syndrome de Turner avec 368 patientes (12,8 %) et d'insuffisance rénale chronique (IRC) avec 92 patients (3,2 %). Le déficit somatotrope de l'adulte, indication de l'AMM non

remboursable à cette date, concernait 0,5 % des patients. Les indications hors AMM concernaient 2,1 % des patients : il s'agissait majoritairement d'une utilisation non validée dans le traitement de la stérilité.

L'étude concluait que, dans la plupart des cas, l'indication mentionnée par le prescripteur dans le dossier médical du patient était une indication remboursable. Cependant, un grand nombre de traitements étaient mis à la charge de l'Assurance maladie sans répondre au cadre défini par la fiche d'information thérapeutique, voire dans le cas du RCIU, sans respecter l'indication thérapeutique remboursable qui demande la mention de la taille de naissance et de la taille et l'âge de la mise sous traitement.

#### RCIU/SGA

Dans le RCIU, l'enquête montrait que le nombre de patients traités (soit 1 500 patients) était deux fois supérieur à ce qui avait été prévu par la Commission de transparence en fonction de l'incidence annuelle de cette « pathologie ». De plus, l'étude montrait que le traitement était fréquemment conduit en dehors du cadre défini par l'AMM. Néanmoins, l'existence d'un seuil différent en termes de taille dans l'AMM et dans la FIT ne facilitait pas le respect du référentiel de remboursement par les prescripteurs (229).

Mais, les auteurs soulignaient surtout l'existence d'un véritable *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<sup>49</sup>. Dans l'étude, la moyenne des tailles parentales était significativement plus basse que celle de la population générale. La taille cible des patients était de – 1,2 DS.

La FIT (22) prévoyait que le traitement devait être conduit initialement pendant trois ans, puis poursuivi ou interrompu selon les résultats obtenus. Ce protocole de traitement avait été suivi par 81 % des patients. Le traitement avait été interrompu avant 3 ans pour 9 % des patients. La taille après un an de traitement ne différait pas significativement dans les deux groupes. Les auteurs postulaient que ce n'était donc pas l'absence de réponse au traitement qui avait conduit à l'interrompre avant 3 ans.

Pour 23,4 % des patients, le traitement avait débuté à une posologie différente de celle recommandée par l'AMM. A la fin de la période d'observation, le gain de taille au bout de 3 ans de traitement avait pu être calculé pour 239 enfants. Le gain moyen observé était de +1,5 DS (i.e. du même ordre que celui indiqué dans la FIT parue en 2003 (22)).

Dans l'étude, la mesure des résultats thérapeutiques du traitement du retard de croissance lié à un RCIU comportait certaines limites, notamment le caractère hétérogène de la population étudiée : si de nombreux patients avaient un RCIU isolé avéré, d'autres avaient une petite taille familiale ou souffraient de pathologies responsables, à elles seules, d'un retard statural, ce qui correspond à la définition du SGA.

---

<sup>49</sup> Chez les adultes de petite taille, un antécédent de RCIU avéré non traité serait retrouvé dans 20 % des cas (230).



### **2.5.9.2. Études post inscription disponibles**

Sept études post inscription chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel (SGA) ou le retard de croissance intra utérin (RCIU) ont été demandées par l'Observatoire National des Prescriptions et/ou la Commission de la transparence, entre 2000 et 2007, dont cinq sont encore en cours de réalisation. (cf. Tableau 14). Il n'a pas été possible de mettre en place une étude commune à tous les laboratoires concernés.

Ces études observationnelles prospectives non comparatives devaient permettre de décrire les caractéristiques des patients recevant ce traitement, l'observance, la durée de traitement, les motifs d'arrêt, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants ainsi que sur la survenue d'effets indésirables.

En mai 2011, seuls deux rapports de résultats définitifs ont été transmis à la Commission de la transparence. Il s'agit de rapports concernant les spécialités Zomacton et Maxomat. Les principaux résultats de ces rapports sont présentés ci-dessous.

**Tableau 14. Récapitulatif des études post inscription en cours dans les indications enfants nés petits pour l'âge gestationnel et RCIU (1/4)**

Spécialité	Maxomat n°8	Génotonorm n°45	Norditropine n°46
Laboratoire	Sanofi Synthélabo	Pfizer	Novo Nordisk
Indication	RCIU	Enfants nés petits	Enfants nés petits
Date de la demande	05/01/2000	21/07/2004	21/07/2004
Date de début d'étude	01/01/2004	16/05/2007	02/11/2006
Etat d'avancement	Etude en cours de réalisation	Etude en cours de réalisation	Etude en cours de réalisation
Nom et titre de l'étude	Etude observationnelle de l'utilisation de MAXOMAT (somatotropine) en pratique médicale courante : Observatoire national MAXOMAT	Etude de suivi des enfants traités par GENOTORM dans l'indication « retard de croissance » chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel en France	Programme de suivi national, prospectif, des patients nés petits pour l'âge gestationnel traités par Norditropine SimpleXx (hormone de croissance biosynthétique)
Comité scientifique (oui/non)	oui	oui	oui
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décrire les caractéristiques des patients traités par MAXOMAT au moment de l'initiation, de la poursuite ou de la reprise du traitement</li> <li>- Pour les patients traités pour un RCIU : décrire les paramètres de la croissance pendant le traitement et évaluer les facteurs de réponse au traitement</li> <li>- Pour les patients finissant leur traitement de 3 ans pour un RCIU : recueillir les paramètres de croissance, les modalités d'administration et les facteurs de réponse afin de décrire les pratiques recommandées par la FIT en termes de poursuite ou de reprise de traitement</li> </ul>	Décrire : <ul style="list-style-type: none"> <li>-les caractéristiques des patients traités</li> <li>-l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt</li> <li>-l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants</li> <li>-la survenue d'événements indésirables</li> </ul>	Description des patients et de leur traitement <ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluation de l'efficacité du traitement sur la croissance et la taille définitive ainsi que ses déterminants</li> <li>- évaluation de l'observance, des arrêts de traitement et de leurs motifs</li> <li>- évaluation de la tolérance au traitement</li> </ul>
Type d'étude + durée de suivi	Etude pharmaco épidémiologique observationnelle prospective et multicentrique Durée : 5 ans	Etude pharmaco épidémiologique observationnelle prospective et multicentrique Durée de l'étude : illimitée, suivi au moins jusqu'à l'obtention de la taille définitive	Etude pharmaco épidémiologique observationnelle prospective et multicentrique Durée : 5 ans pour l'ensemble des paramètres + jusqu'à l'obtention de la taille finale

**Tableau 14. Récapitulatif des études post inscription en cours dans les indications enfants nés petits pour l'âge gestationnel et RCIU (2/4)**

Spécialité	Maxomat n°8	Génotonorm n°45	Norditropine n°46
Utilisation d'une « base laboratoire »		Observatoire KIGS, mis en place depuis 20 ans	
Critère principal de jugement retenu	Caractéristiques démographiques et auxologiques	Taille finale	- Caractéristiques démographiques et auxologiques (respect des recommandations FIT)  - Efficacité du traitement : croissance dont taille définitive
Population de l'étude	Enfants traités par MAXOMAT dans les indications suivantes : retard de croissance lié à un déficit somatotrope, lié à un syndrome de Turner, intra utérin : patients nouvellement traités (cohorte 1) et patients arrivant au terme des 3 années initiales de traitement (cohorte 2)	Enfants traités par Genotonorm	Patients nés petits pour l'âge gestationnel traité par Norditropine
Critères d'inclusion et de non inclusion	Inclusion : enfants ayant une taille inférieure ou égale à -2,5 DS	Inclusion : tout enfant traité par Genotonorm  Non inclusion : enfant traité par Genotonorm participant à une étude clinique en aveugle	Tous les patients nés petits pour l'âge gestationnel pour lesquels un traitement par Norditropine est administré, que ces patients aient été traités préalablement par GH ou non
Taille de l'échantillon (nombre de sujets nécessaire)	600 à 800 pour chaque cohorte  (395 enfants inclus au 17/04/2008)	300 patients (sur une population annuelle estimée à 700 nouveaux cas)  (en recrutement depuis mai 2007)	360 patients

**Tableau 14. Récapitulatif des études post inscription en cours dans les indications enfants nés petits pour l'âge gestationnel et RCIU (3/4)**

Spécialité	Saizen n°103	Omnitrope n°114	Umatrope n°134
Laboratoire	Serono France	Sandoz	Lilly France
Indication	Enfants nés petits	Enfants nés petits	Enfants nés petits
Date de la demande	01/03/2006	03/01/2007	04/07/2007
Date de début d'étude	Attente accord CNIL	01/05/2008	25/07/2008
Etat d'avancement	Etude en cours de réalisation	Etude en cours de réalisation	Etude en cours de réalisation
Nom et titre de l'étude	Etude SEPAGE Etude non interventionnelle sur le suivi par des spécialistes des enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentant une insuffisance staturale et traités par SAIZEN	Etude de surveillance pour le suivi à long terme de la tolérance et de l'efficacité d'OMNITROPE administré chez l'enfant et l'adolescent (Etude PATRO Children n° EP00-501)	Etude post-inscription d'UMATROPE dans l'indication "retard de croissance chez les enfants nés patients pour l'âge gestationnel » Etude GeNeSIS
Comité scientifique (oui/non)	oui	oui	oui
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obj. principal : décrire les caractéristiques des patients nés petits pour l'âge gestationnel (patients SGA) présentant une insuffisance staturale, traités par Saizen</li> <li>- Obj. secondaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>- décrire les modalités de prescription de Saizen en termes de posologies, durée de traitement, motif d'arrêt et observance</li> <li>- décrire les effets de Saizen sur la croissance et la taille définitive</li> <li>- décrire la tolérance de Saizen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obj. principal : évaluer et analyser la tolérance à long terme d'OMNITROPE chez les enfants et adolescents traités en pratique clinique courante. <ul style="list-style-type: none"> <li>- incidence, gravité et durée de toute intolérance au glucose + développement d'un diabète</li> <li>- survenue et conséquences cliniques d'anticorps anti-GH</li> <li>- survenue de tumeurs malignes chez les patients traités par la GH</li> <li>- risques potentiels du traitement par la GH chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi</li> </ul> </li> <li>- Obj. secondaire : analyse de l'efficacité du traitement par OMNITROPE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obj. principal : évaluer la tolérance (incidence du diabète de type 2, cancers) et l'efficacité d'UMATROPE en pédiatrie jusqu'à obtention de la taille adulte et à quel stade le traitement est arrêté.</li> <li>- Obj. secondaires : déficits génétiques, modélisation de la croissance, etc.</li> </ul>
Type d'étude + durée de suivi	Etude pharmaco épidémiologique observationnelle prospective, et multicentrique Durée : 5 ans pour l'ensemble des paramètres + jusqu'à l'obtention de la taille finale	Etude pharmaco épidémiologique observationnelle prospective et multicentrique Durée : 5 ans pour l'ensemble des paramètres + jusqu'à l'obtention de la taille finale	Etude pharmaco épidémiologique observationnelle prospective et multicentrique Durée : 5 ans pour l'ensemble des paramètres + jusqu'à l'obtention de la taille finale

**Tableau 14. Récapitulatif des études post-inscription en cours dans les indications enfants nés petits pour l'âge gestationnel et RCIU (4/4)**

Spécialité	Saizen n°103	Omnitrope n°114	Umatrope n°134
Utilisation d'une « base laboratoire »		A confirmer	GeNeSIS : initiée en 1999
Critère principal de jugement retenu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critère principal : caractéristiques démographiques et auxologiques (calcul du NSN sur la proportion de patient non traités selon la FIT)</li> <li>- Critères secondaires : vitesse de croissance, taille finale, événements indésirables</li> </ul>	Critère principal : survenue d'un événement indésirable rare (diabète, cancers)	Critère principal : survenue d'un événement indésirable rare (diabète, cancers)
Population de l'étude	Enfant traité par Saizen	Enfant et adolescent traité par Omnitrope	Patients traités par Umatrope présentant un trouble de la croissance
Critères d'inclusion et de non inclusion	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- enfant né petit pour l'âge gestationnel relevant d'un traitement par Saizen, présentant une insuffisance staturale, naïf de tout traitement par GH ou traité par GH depuis moins de 12 mois avant l'inclusion</li> <li>- patient dont les parents ont donné leur consentement oral pour participer à cette étude</li> </ul> <p>Non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- contre indication au traitement par Saizen</li> <li>- patient participant à un essai clinique ou à une étude épidémiologique</li> </ul>	<p>Inclusion : tout enfant ou adolescent traité par Omnitrope</p> <p>Pas de critère de non inclusion</p>	<p>Inclusion : tout patient traité par Umatrope</p> <p>Pas de critère de non inclusion</p>
Taille de l'échantillon (nombre de sujets nécessaire)	150 enfants	600 patients, dont 100 avec SGA.  Volet France : 300 patients SGA (inclus en 5 ans) pour permettre résultats avec puissance suffisante	GeNeSIS : 14 000 patients dans 30 pays (depuis 1999)  Pour la demande CT (sous population enfants nés petits) : 385 enfants attendus recrutés sur 5 ans

RCIU : retard de croissance intra utérin ; FIT : fiche d'information thérapeutique ; DS : déviation standard ; CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés ; obj. : objectif  
SGA : *small for gestational age* ; GH : *growth hormone* ; NSN : nombre de sujets nécessaires ; CT : commission de la transparence.

### **2.5.9.3. Résultats définitifs de l'étude Zomacton**

#### Historique

La Commission de la transparence, dans son avis du 16 février 2000, avait demandé un suivi des enfants traités par Zomacton. Elle avait souhaité que le protocole soit validé par l'Observatoire National des Prescriptions. Le laboratoire a réalisé une étude sans soumettre le protocole, ni à la Commission de la transparence, ni à l'Observatoire et a transmis un rapport d'analyse à la Commission dans le cadre du renouvellement d'inscription de cette spécialité.

#### Principaux résultats

De manière générale, le protocole utilisé présente une méthodologie trop succincte pour que l'on puisse juger de la validité de cette étude.

Les données présentées ont été recueillies entre juin 2000 et novembre 2003 par 70 médecins sur un effectif de 175 patients pour lesquels un traitement par Zomacton a été prescrit. Les modalités de recrutement des médecins et des patients posent le problème de la représentativité des résultats présentés. Le fait que sur 175 enfants, seuls 107 (61%) ont un dossier complet et que certains taux de non réponse sont élevés laisse supposer un contrôle qualité des données insuffisant.

De plus, l'étude présentée est parcellaire. Les données à la mise sous traitement (correspondant aux critères de la Fiche d'Information Thérapeutique) n'ont pas été repris de manière systématique. Les données sur le diagnostic sont très incomplètes, notamment l'exploration du déficit en GH et la vitesse de croissance avant traitement, qui est un critère important du diagnostic, ne sont pas présentés.

Concernant les 107 enfants pour lesquels un dossier complet était disponible, le retard de croissance moyen à la mise sous traitement était de  $-2.23$  DS [ $\pm 0.87$ ], mais entre 30% et 40% des enfants avaient un retard de croissance inférieur à  $-2$  DS (ce qui ne répond pas aux critères de traitement tels que définis dans la FIT). La moyenne d'âge en début de traitement était d'environ 11 ans. A la mise sous traitement, la dose moyenne utilisée, ainsi que le nombre moyen d'injections par semaine étaient conformes aux posologies recommandées. Cependant, la description des enfants pour lesquels cette posologie diffère de celle recommandée par la FIT n'a pas été étudiée.

En ce qui concerne l'évolution des enfants, la durée moyenne du suivi a été de 2 ans et 5 mois. Les résultats concernant le gain de taille en DS sont difficilement interprétables en l'absence d'analyse stratifiée. Parmi les 107 enfants, 24 ont arrêté leur traitement (l'objectif étant atteint ou la croissance terminée) et 17 ont arrêté prématurément leur traitement, principalement pour effets indésirables.

Enfin, le caractère non systématique du recueil des données de tolérance n'en permet pas l'exploitation.

### **2.5.9.4. Résultats définitifs de l'étude Maxomat**

On rappelle en préambule que la spécialité n'est plus commercialisée depuis le 31-12-2010.

Dans cette étude, deux cohortes d'enfants devaient être suivies pendant au moins 5 ans : une première cohorte d'enfants pour lesquels le traitement par Maxomat était initié pour la première

fois et une seconde cohorte d'enfants en cours de traitement par Maxomat initié depuis 3 ans (à noter que le protocole prévoyait d'inclure entre 600 et 800 enfants dans chacune des 2 cohortes).

### Historique

L'AMM dans le retard de croissance pour la spécialité Maxomat remonte au 29 mars 1988. La saisine de la Commission de transparence, concernant la mise en place d'une étude chez les enfants, a été reprise dans les avis du 5 janvier 2000 et dans la FIT Maxomat parue au Journal Officiel du 16 mars 2003 (231).

Le laboratoire a déposé un premier dossier à l'Observatoire national des prescriptions et consommations le 27 décembre 2000. Le protocole et les questionnaires papier ont été validés par l'Observatoire le 19 avril 2002. Les objectifs étaient de :

- documenter les caractéristiques à l'inclusion de tous les patients atteints d'un déficit somatotrope et d'un syndrome de Turner et nouvellement traités par Maxomat ;
- décrire, sur une durée de 5 ans, les paramètres de croissance des enfants pendant le traitement, les modalités d'utilisation et déterminer des facteurs influençant la réponse au traitement chez tous les enfants atteints d'un retard de croissance intra utérin (RCIU) débutant un traitement par Maxomat (cohorte 1), ou traités depuis 3 ans (cohorte 2 indépendante de la cohorte 1).

### Principaux résultats

Au total, 65 médecins ont inclus 367 patients entre janvier 2004 et décembre 2005 dont 123 patients nouvellement traités par Maxomat (cohorte 1) et 244 patients déjà traités depuis 3 ans par Maxomat (cohorte 2).

Concernant les caractéristiques à l'inclusion des enfants nouvellement traités par Maxomat (cohorte 1), la quasi-totalité (120/123, soit 97.5%) des patients étaient traités pour RCIU et seuls 2 enfants étaient traités pour un retard de croissance lié à un déficit somatotrope et 1 enfant pour un syndrome de Turner. Un enfant traité pour RCIU a été exclu de l'analyse du fait de données manquantes sur sa taille à l'inclusion.

Les caractéristiques des 119 enfants évaluables de la cohorte 1 sont les suivantes :

- le sex-ratio H/F : 0,98 (59 garçons, 60 filles) ;
- l'âge gestationnel : 36,7 ( $\pm 4.0$ ) semaines en moyenne et 38 semaines en médiane ;
- le poids de naissance : 2187 ( $\pm 773$ ) grammes en moyenne et 2400 g en médiane, soit -1,8 ( $\pm 1,1$ ) DS ;
- la taille de naissance : 42,9 ( $\pm 4,6$ ) cm en moyenne et 44,5 en médiane, soit -2,7 ( $\pm 1,3$ ) DS ;
- l'âge chronologique en début de traitement : 6,6 ( $\pm 3,1$ ) ans en moyenne et 5,8 ans en médiane ;
- le ratio âge osseux/âge chronologique en début de traitement : 0,90 ( $\pm 0,2$ ) en moyenne et 1,0 en médiane ;
- la taille en début de traitement : 102.0 ( $\pm 16,5$ ) cm en moyenne et 98,5 cm en médiane, soit -3,1 ( $\pm 0,6$ ) DS
- le poids : 16,1 ( $\pm 7,0$ ) kg en moyenne et 14,0 kg en médiane ;
- la vitesse de croissance avant la première mise sous Maxomat, renseignée dans 55.5% des cas : 5,7 ( $\pm 2,4$ ) cm en moyenne et 5.6 cm en médiane, soit -1,2 ( $\pm 3,2$ ) DS.

Parmi les 244 enfants inclus dans la cohorte 2 (enfants atteints de RCIU et déjà traités par Maxomat depuis 3 ans, 62 (25.4%) ont été exclus de l'analyse en raison principalement d'une durée antérieure par Maxomat inférieure à 2 ans et 11 mois (47 enfants concernés) et de données



manquantes sur la taille à l'inclusion (14 enfants). Au total, 182 enfants ont été évaluables et leurs caractéristiques à l'inclusion sont les suivantes :

- le sex-ratio H/F : 1,19 (99 garçons, 83 filles) ;
- l'âge gestationnel : 37,7 ( $\pm 3,0$ ) semaines en moyenne et 39 semaines en médiane ;
- le poids de naissance : 2348 ( $\pm 646$ ) grammes en moyenne et 2450 g en médiane, soit -1,7 ( $\pm 1,4$ ) DS ;
- la taille de naissance : 43,7 ( $\pm 3,9$ ) cm en moyenne et 44,5 en médiane, soit -2,9 ( $\pm 1,2$ ) DS ;
- l'âge chronologique : 10,0 ( $\pm 2,8$ ) ans en moyenne et 9,5 ans en médiane ;
- le ratio âge osseux/âge chronologique : 0,90 ( $\pm 0,1$ ) en moyenne et 0,9 en médiane ;
- la taille : 126,3 ( $\pm 13,3$ ) cm en moyenne et 124,0 cm en médiane
- le poids : 26,3 ( $\pm 8,2$ ) kg en moyenne et 24,8 kg en médiane ;
- la vitesse de croissance avant la première mise sous Maxomat, renseignée dans 57,7% des cas : 5,3 ( $\pm 1,9$ ) cm en moyenne et 5,3 cm en médiane, soit -1,8 ( $\pm 2,8$ ) DS.

Pour les enfants de la cohorte 1, la durée de suivi a été en moyenne de 3,9 ( $\pm 1,1$ ) ans (médiane à 4,1 ans). La durée moyenne de traitement a été de 1,8 ( $\pm 0,9$ ) ans (médiane à 1,6 ans) : 75,6% des enfants ont été traités au moins 1 an, 32,8% au moins 2 ans, 11,8% au moins 3 ans et 3,4% au moins 4 ans.

Au total, 112 enfants (94,1% de la cohorte 1) ont arrêté définitivement leur traitement par Maxomat au cours du suivi, en raison principalement d'un passage à une autre hormone de croissance (78,2% des cas), d'une taille revenue en zone normale (9,1%) et d'un refus de traitement par les enfants - ou les parents (8,2%).

Pour les résultats d'efficacité sous traitement par Maxomat, les données de suivi des patients ne peuvent être prises en compte au-delà de 2 ans pour les enfants de la cohorte 1 (seuls 41 enfants ont été suivis au cours de la 3<sup>ème</sup> année, soit 34,5% de cette cohorte).

Pour les enfants de la cohorte 2, la durée de suivi a été en moyenne de 3,1 ( $\pm 1,3$ ) ans (médiane à 3,5 ans). Parmi les enfants de la cohorte 2, seuls 84 ont été suivis au cours de la première année (46,2%) et 34 (18,7%) au cours de la seconde année.

La durée moyenne de traitement, incluant les 3 premières années de traitement, a été de 3,5 ( $\pm 0,8$ ) ans (médiane à 3,1 ans) : 100% des enfants ont été traités au moins 2 ans, 81,3% au moins 3 ans et 20,9% au moins 4 ans.

Au total, tous les enfants de la cohorte 2 (n=182) ont arrêté définitivement leur traitement par Maxomat au cours du suivi, en raison principalement d'une taille revenue en zone normale (51,9% des cas), d'un passage à une autre hormone de croissance (34,8% des cas), ou d'une décision du médecin traitant (10,5%).

En raison des faibles effectifs, les résultats d'efficacité ne sont donc pas exploitables pour cette cohorte.

Au cours de la période de suivi après l'arrêt définitif du traitement par Maxomat (les enfants étant traités par une autre hormone de croissance dans 78,2% des cas), les données ne peuvent être prises en compte du fait des effectifs variables et souvent faibles d'enfants suivis chaque année.

La posologie moyenne de Maxomat est d'environ 0,40 mg/kg/semaine chez les enfants nouvellement traités par Maxomat (cohorte 1) et est de 0,36 mg/kg/semaine lors de la première

année de suivi dans la cohorte 2 (au-delà, les effectifs sont trop faibles pour que les résultats soient pris en compte). Le nombre médian d'injections par semaine de Maxomat est de 6 quelque soit la cohorte et la période de suivie considérées.

Les résultats sur la tolérance ne peuvent être pris en compte au-delà de 2 ans pour les enfants de la cohorte 1, du fait d'effectifs trop limités par la suite. Cette tolérance a été jugée non satisfaisante pour 25.5% des enfants la première année et 15.4% d'entre eux la seconde année de traitement. Les événements indésirables les plus souvent rapportés ont été une intolérance aux injections (8,4%), des affections du système nerveux (6,7%), des affections musculo-squelettiques et systémiques (3,4%), des affections de la peau et du tissu cutané (3,4%), des troubles généraux et des anomalies au site d'administration (2,5%).

Les médecins ont rapporté 50 effets indésirables pour 29 enfants, dont 3 ont présenté un critère de gravité.

## 2.5.10. Conclusion

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

Le terme « petit pour l'âge gestationnel » ou *small for gestational age* (SGA) en anglais est un terme descriptif qui fait référence aux nouveaux nés ayant un poids et/ou une taille de naissance inférieur à un certain percentile pour l'âge gestationnel et le sexe. Il n'existe pas de définition universellement acceptée et, selon la définition utilisée, la proportion d'enfants nés petits pour l'âge peut varier entre 2,3 % et 10 %. Une définition largement utilisée est un poids et/ou une taille de naissance inférieur d'au moins 2 déviations standards (DS) à la moyenne pour l'âge gestationnel (percentile 2,3). La petite taille et/ou poids pour l'âge gestationnel est associée à une augmentation de la morbidité (risque accru d'altérations du développement, risque augmenté de cardiopathies ischémiques, syndrome métabolique, diabète de type II, insuffisance rénale et altérations de la fonction reproductive) et de mortalité. Environ 85 % des enfants nés SGA vont spontanément rattraper leur retard de croissance au cours des deux premières années de la vie. La plupart des enfants nés SGA font leur puberté à un âge dans les limites de la normale. Cependant, certaines études indiquent que la croissance pubertaire est légèrement avancée dans les deux sexes et que la ménarche chez les filles a lieu 5 à 10 mois plus tôt que la moyenne.

Les études associaient le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel à de moindres performances cognitives et en termes d'apprentissage. L'influence du rattrapage de croissance sur les capacités intellectuelles n'était pas clairement établi et la littérature ne permet pas de savoir si le niveau intellectuel plus faible des enfants était lié au seul fait d'être né petit (et par là même aux causes ou raisons pour lesquelles ils sont nés petits), à une moindre vitesse de croissance dans l'enfance ou à d'autres facteurs. Aucune étude n'a évalué la qualité de vie des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard dans l'enfance.

Sur la base d'une étude (131), la méta-analyse conclut également à un effet de l'hormone de croissance sur la taille adulte (+0,6 SDS [0,23-0,97]). Néanmoins, il est à noter que cette étude a été conduite chez des enfants âgés en moyenne de plus de 12 ans ce qui ne reflète pas la pratique actuelle (qui est de traiter à un âge plus précoce) et à des doses importantes (0,067 mg/kg/j). La méta-analyse suggère par ailleurs un effet bénéfique sur la taille à 1 ou 2 ans, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de vitesse de croissance et de taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai) notamment à partir d'études conduites à des doses supérieures à celles de l'AMM. En termes de relation dose-effet, les résultats, sur la taille en fin d'essai à 1 ou 2 ans montrent qu'en début de traitement, un traitement plus intense entraîne un effet plus important (taille SDS, changement de taille en cm et vitesse de croissance SDS) dans cette indication. Il n'y a aucune donnée sur un éventuel effet dose sur la taille adulte.

Trois études observationnelles ont été analysées. Deux de ces études concluaient à un gain sur la taille adulte compris entre 1,3 et 1,82 SDS (intégrant les biais inhérents à ces études, en particulier surestimation du gain de taille lié au traitement).

Au plan de l'estime de soi, de troubles du comportement et de performances intellectuelles, les résultats des 2 études disponibles divergent. Néanmoins, l'étude de plus haut niveau de preuve ne mettait pas en évidence un effet de l'hormone de croissance à 2 ans chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. En termes de qualité de vie, la seule étude disponible dans la littérature ne permet pas de conclure de façon satisfaisante dans le sens d'un effet de l'hormone de croissance sur la qualité de vie.

En termes de tolérance, il n'y a pas d'effet indésirable spécifique de l'indication, peu de céphalées et pas d'épiphyse de la tête fémorale. Les études sur plusieurs années sur le métabolisme glucidique et le risque de diabète chez les enfants SGA n'ont pas montré de sur-risque métabolique lié à l'hormone de croissance.

Comme dans toutes les indications, un doute persiste sur un lien entre hormone de croissance et risque tumoral. Les données actuellement disponibles ne permettent ni de l'affirmer ni de l'exclure.

Sur les 7 études post-inscription réalisées à la demande des autorités, les résultats définitifs 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 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 pour Maxomat, à la différence de Zomacton. Les modalités d'utilisation (posologie, fréquence des injections) sont conformes aux recommandations.

Au plan économique, pour une taille adulte atteinte dans les limites inférieures de la zone de normalité, le rapport coût-efficacité s'établissait entre un peu moins de 16 290 €/cm gagné et 17 820 €/cm gagné sur la taille adulte selon le sexe du patient traité. Les intervalles d'incertitude des ratios coût-efficacité étaient larges (de 8 880 à 46 480 €/cm gagné). Les estimations du rapport coût-efficacité dépendant très fortement des valeurs des paramètres d'efficacité des traitements et de l'histoire naturelle de la maladie (taille en l'absence de traitement) ainsi que de la dose utilisée. Une évaluation menée en 2009 au Royaume-Uni concluait à des rapports coût-efficacité de 13 390 €/cm gagné et de 45 679 €/QALY ainsi qu'à une probabilité pour les traitements d'être coût-efficace de 28 %. L'analyse budgétaire conduisait à estimer la population traitée entre 900 et 4 290 enfants pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie en 2008, compris entre 7,8 et 36 millions d'euros en 2008.

#### ► Avis du groupe de travail

*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.*

Le SGA a une définition uniquement auxologique qui inclut des étiologies variées et concerne une population importante de patients (au regard de la population cible des autres indications). En termes de quantité d'effet, le groupe de travail estime que les résultats de la méta-analyse sur la taille finale de +0,6 SDS dans un essai sur des enfants âgés de plus de 10 ans, correspond à ce qui est observé dans la pratique.

Il a été précisé que dans la pratique la variabilité de réponse au traitement est importante d'un enfant à l'autre sans que l'on puisse prévoir à l'avance l'intensité de la réponse.

Compte tenu de la population cible et malgré le recul depuis l'AMM dans l'indication, il n'y a quasiment pas de données disponibles quant à la preuve d'un effet des traitements sur la taille adulte.

Il ne semble pas exister de preuve d'un effet autre que celui sur la taille, en particulier en termes d'effet psychologique ou de qualité de vie.

Enfin, le groupe de travail considère qu'il convient de limiter la prescription et le remboursement aux enfants qui en ont le plus besoin dans cette indication. Le groupe de travail propose de conserver la limite actuelle, fixée sur un critère de taille de -3 SDS en termes de taille. Le groupe de travail s'est en effet interrogé sur ce seuil, sans pouvoir en identifier les arguments scientifiques. Il a cependant été conscient que ce seuil de - 3 DS avait pour intérêt de limiter le mauvais usage.

## 2.6. Syndrome de Turner

### 2.6.1. Histoire naturelle et données épidémiologiques

#### ► Définition et épidémiologie

Le syndrome de Turner (ST) est une anomalie chromosomique caractérisée par la présence d'un seul chromosome sexuel, X fonctionnel, qui conduit à un phénotype féminin (232,233). Le second chromosome sexuel peut être totalement ou partiellement absent. Dans environ la moitié des cas, il n'existe qu'un seul chromosome X et dans 5 % à 10 % des cas, il y a délétion partielle du deuxième chromosome X. Dans la plupart des autres cas, il s'agit de mosaïques comportant des cellules avec un seul chromosome X et d'autres, de formules chromosomiques différentes (dont certaines peuvent contenir un chromosome Y fonctionnel ou non) (232,234-237).

La petite taille s'explique en partie par la perte d'une copie du gène SHOX (238), situé sur le chromosome X. Ce gène joue un rôle important dans la croissance des os longs et sa perte pourrait expliquer également certaines des autres anomalies du squelette retrouvées dans le ST comme la déformation des coudes et des poignets (déformation de Madelung). Le syndrome de Turner n'implique pas nécessairement de déficit en GH, bien qu'il puisse y avoir une diminution de la sensibilité à la GH et dans certains cas une diminution de la sécrétion (239).

Le ST est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez les sujets féminins. Sa prévalence est estimée à 1/2 000 à 1/3 000 filles nées vivantes (232,234,240,241).

#### ► Histoire naturelle et comorbidités

Les anomalies chromosomiques caractéristiques du ST donnent lieu à un éventail de manifestations cliniques, dont les plus fréquentes sont une petite taille, une insuffisance ovarienne, un retard pubertaire, une infertilité et un lymphœdème congénital des extrémités, signe présent à la naissance qui régresse généralement avant l'âge de 2 ans. Les autres pathologies (anomalies osseuses, surdité, anomalies cardiovasculaire, thyroïdienne et digestive) sont moins fréquentes. La plupart des sujets ayant un ST ont une intelligence normale mais environ 10 % présentent un retard de développement (232,233).

Dans la majorité des cas, des signes ne sont pas présents à la naissance. Dans d'autres cas, la présence d'un lymphœdème congénital est responsable d'un gonflement du dos des mains et des pieds et d'un aspect palmé du cou caractéristique (*pterygium colli* : replis cutanés sur les côtés latéraux du cou). Dans environ 5 % des cas, une malformation cardiaque ou un rétrécissement sévère de l'aorte est présent à la naissance et doit être opéré rapidement.

Le ST est accompagné d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Au Danemark, une étude incluant l'ensemble des femmes ayant un ST entre 1984 et 1993 a mis en évidence un risque élevé pour un nombre important de maladies chroniques dont les maladies de la thyroïde (risque relatif [RR] par rapport à la population générale : 2,0), le diabète de type I (RR : 11,6) et de type II (RR : 4,4), les cardiopathies ischémiques (RR : 2,1), l'hypertension artérielle (RR : 2,9) et les accidents vasculaires cérébraux (RR : 2,7) (242). Le risque relatif d'autres maladies comme la cirrhose du foie (5,7), l'ostéoporose (10,1), les fractures (2,2), le cancer colorectal (4,9) ainsi que celui de malformations congénitales du cœur, du système urinaire et de la tête et du cou était également significativement augmenté. Au Royaume Uni, l'incidence des cancers a été étudiée dans une étude de cohorte portant sur 3 425 patientes diagnostiquées avec un ST entre 1959 et 2002 et suivies en moyenne pendant 17 ans (243). Comparées à la population générale, ces patientes avaient un risque significativement plus élevé de tumeur du système nerveux central

(RR : 4,3) et en particulier de méningiome (12,0) et de tumeur du cerveau chez l'enfant (10,3), de cancer de la vessie et de l'urètre (4,0), de cancer oculaire (10,5), de mélanome (2,2) et de cancer du corps de l'utérus chez les femmes âgées de 15 à 44 ans (8,0). Par contre, le risque de cancer du sein était nettement diminué (-32,8).

Concernant la mortalité, une étude danoise qui a suivi toutes les patientes diagnostiquées avec un ST entre 1970 et 2000, a mis en évidence un risque de décès près de trois fois supérieur à celui de la population générale (ratio de mortalité standardisé [StMo Ratio] sur l'âge et la période calendaire : 2,9) (241). La mortalité spécifique par cause de décès était significativement augmentée pour les maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (ratio standardisé de mortalité ou RSM : 5,7), les malformations congénitales (RSM : 24,1), les maladies du système génito urinaire (RSM : 3,9), ainsi que pour d'autres causes dont les accidents et les suicides. Une étude de cohorte britannique a montré un risque relatif de décès 4,2 fois plus élevé chez les femmes ayant un ST que chez les autres femmes, en raison d'une fréquence plus importante chez les premières de maladies des systèmes nerveux, digestifs, cardiovasculaires, respiratoires et génito urinaires (244).

### ► Croissance

La petite taille est l'anomalie physique la plus fréquemment présente dans le syndrome de Turner (245). Entre 95 % et 99 % des patientes ayant un ST présentent un retard statural (239). La croissance est retardée tout au long des différents stades de croissance, depuis la période fœtale jusqu'à la poussée pubertaire.

La taille de naissance moyenne des filles ayant un ST se situe dans les valeurs basses de la fourchette normale. Une étude rétrospective réalisée par Sempé *et al.* dans deux hôpitaux lyonnais et incluant 167 patientes ayant un ST non traitées par hormone de croissance indique une taille moyenne de naissance de 46,4 cm, soit 3 cm inférieurs à la moyenne de référence (246) (cf. annexe 9, la courbe de croissance établie par Sempé pour le syndrome de Turner). Le poids de naissance est également bas, environ 500 g inférieur à la normale.

Dès l'âge de 18 mois, se produit une diminution de la vitesse de croissance (245). Cette diminution est modérée pendant l'enfance pour devenir sévère par la suite en raison de l'absence de poussée pubertaire. Il en résulte qu'à l'âge de 14 ans, la taille moyenne est inférieure d'environ 4 DS à la taille moyenne des sujets dont la taille est normale du même âge (247,248).

La croissance se poursuit ensuite lentement et de manière plus prolongée que chez les filles au caryotype normal pour aboutir à une taille adulte finale inférieure d'environ 2,6 DS à la moyenne de référence (247). D'après une étude multicentrique conduite dans 12 pays européens en 1993, la taille adulte moyenne spontanée atteinte par les sujets ayant un syndrome de Turner (en l'absence de traitement par hormone de croissance) est de 144 cm (249). En France, selon l'étude de Sempé *et al.* mentionnée ci-dessus, la taille adulte moyenne spontanée est de 142 cm, soit 21 cm de moins que la moyenne de référence (246). Des courbes de croissance spécifiques pour les sujets ayant un ST non traités ont été développées dans différents pays dont la France (246,250). Ce sont généralement ces courbes spécifiques qui sont utilisées comme référence pour évaluer l'impact du traitement dans le ST.

Une puberté spontanée est observée chez 16 % à 17 % des patientes avec un ST non traitées par hormone de croissance, avec un âge moyen de début de puberté de 13 ans (251,252). L'activité des ovaires ne semble pas avoir d'influence sur la taille adulte finale (249).

En résumé, la croissance des enfants ayant un ST est caractérisée par les aspects suivants :

- un léger retard de croissance intra utérin pouvant aboutir à une petite taille et/ou petit poids pour l'âge gestationnel à la naissance ;



- une variabilité importante de la taille pour l'âge, de la même amplitude que parmi la population féminine générale ;
- une période de croissance prolongée pouvant s'étendre jusqu'après l'âge de 20 ans, en raison du retard de soudure des cartilages de conjugaison ;
- une taille adulte corrélée à celle des parents ;
- une taille adulte moyenne inférieure d'environ 20 cm à celle des femmes au caryotype normal appartenant à la même population (même groupe ethnique et même environnement).

#### ► Moment du diagnostique et de prise en charge

Le diagnostic de ST peut se faire à différents stades du cycle de vie, selon le moment d'apparition et la sévérité des symptômes. Il est de plus en plus souvent porté avant la naissance devant la présence d'un œdème fœtal visible à l'échographie ; dans ce cas, il conduit fréquemment à une interruption de grossesse. Une étude récente dans 11 pays européens a révélé un taux d'interruption volontaire de grossesse de 66 % dans les cas de diagnostic prénatal de ST (253). Ce taux est de l'ordre de 80 % au Danemark (241).

Il est estimé qu'entre un cinquième et un tiers des filles ayant un ST sont diagnostiquées à la naissance, en présence de signes évocateurs (œdème des mains et des pieds, cou palmé) et qu'un tiers sont diagnostiquées pendant l'enfance à l'occasion d'investigations menées pour une petite taille. La plupart des autres cas sont diagnostiqués au cours de l'adolescence ou de la vie adulte chez des sujets chez qui la puberté est retardée ou qui présentent des problèmes de fertilité (232). Au Danemark, l'âge moyen au diagnostic est de 15 ans et l'âge médian de 13 ans (241) et au Royaume Uni, 52 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 15 ans (243). Parmi les patientes ayant un ST et traitées par GH, une étude chez 242 filles traitées par GH en Belgique indique un âge moyen au diagnostic de 6,6 ans, 22 % des diagnostics ayant lieu après 12 ans (254).

## 2.6.2. Aspects psychologiques et qualité de vie

### 2.6.2.1. Aspects psychologiques

#### ► Capacités intellectuelles et apprentissage

La majorité des patientes ayant un syndrome de Turner ont une capacité intellectuelle normale (235,255,256) et les retards en termes de développement global sont rares (257). Toutefois, en 1993, dans une étude transversale incluant 50 patientes, âgées de 4 à 20 ans, Swillen *et al.* montraient que 5 % des jeunes filles avec un caryotype classique de syndrome de Turner présentaient un retard mental (30 % dans le groupe présentant des anomalies rares du caryotype) (258).

En 2007, Cabrol indiquait qu'environ 10 % des patientes présentaient un déficit intellectuel nécessitant une scolarité en milieu spécialisé et une aide durant la vie adulte (235). La scolarité peut également être perturbée par des troubles de l'audition et des difficultés d'apprentissage et nécessiter un soutien particulier (259). En effet, si les performances verbales sont normales, il existe souvent des difficultés d'apprentissage spécifiques : difficultés d'orientation spatiotemporelle, de coordination motrice et de compréhension mathématique. Il peut également exister des difficultés de mémorisation et d'attention (235,256-264). Swillen *et al.* dans leur étude de 1993 (cf. plus haut) remarquaient une influence positive du traitement hormonal sur la fonction visiospatiale (258). En 1998, dans une étude portant sur 86 jeunes filles âgées de 11 à 18 ans,



Skuse *et al.* montraient que les compétences scolaires et la capacité d'apprentissage étaient plus fréquemment diminuées par rapport aux standards de référence (265). Enfin, en 2004, dans une étude portant sur 63 femmes adultes ayant un syndrome de Turner, Wide Boman *et al.*, montraient une corrélation significative entre un moindre niveau de bien-être au plan psychologique à l'âge adulte (mesuré sur l'échelle *Psychological General Well-Being (PGWB) Index*) et des difficultés scolaires rencontrés dans l'enfance (266).

#### ► Personnalité et développement socio émotionnel

##### Personnalité

En 2006, Wide Boman *et al.* rapportaient que les études publiées concluaient à un style de personnalité moins névrotique (stabilité émotionnelle plus importante, humeur égale, rarement inquiète) et plus extravertie (plus sociable, enthousiaste et plus impulsive) associé au syndrome de Turner (267). Wide Boman *et al.* ont examiné via le *Karolinska Scales of Personality Inventory* les traits de personnalité de 37 patientes ayant un syndrome de Turner et les ont comparé aux données de la population générale. Les résultats étaient conformes à ceux antérieurement publiés excepté qu'ils ne trouvaient pas de différence entre les différents groupes caryotypes : les traits de la personnalité différaient de ceux de la population générale dans le sens d'une plus grande impulsivité, d'une recherche de sensation et d'un moindre retrait social et d'un comportement moins agressif et irritable. Il n'y avait pas de différence par rapport à la population générale sur les échelles mesurant l'anxiété et le degré d'hostilité envers autrui (267).

##### Développement socio émotionnel,

La littérature indiquait que des difficultés à entrer en relation avec autrui étaient observées chez les patientes ayant un syndrome de Turner (235,256). Kesler indiquait, dans une revue de la littérature publiée en 2008, que des études avaient montré que les jeunes filles ayant un syndrome de Turner avaient plus de difficultés à maintenir des relations avec les autres, avaient moins d'amis que leurs pairs et avaient tendance à être plus isolées socialement (256). En particulier, Swillen *et al.* en 1993 (cf. plus haut), observaient chez 50 patientes ayant un syndrome de Turner, des problèmes de développement social à partir de l'entrée en école primaire par rapport aux standards de référence en population générale, résultant en une immaturité sociale voire un isolement (258). Enfin, Kesler rapportait que la littérature montrait que ces difficultés pouvaient partiellement s'expliquer par les difficultés à interpréter les émotions, les visages ainsi que les regards dans le syndrome de Turner (256).

##### Comportement et estime de soi

La littérature indique que les manifestations cliniques du syndrome de Turner (en particulier la petite taille), les comorbidités et les signes dysmorphiques associés sont susceptibles d'induire une détérioration importante au plan du fonctionnement psychologique des patientes soit du fait de leur propre réaction, soit de celles des autres personnes face à ces caractéristiques, en particulier du fait d'un niveau intellectuel normal chez la plupart des patientes (268).

En 2004, Suzigan *et al.* concluaient à un risque augmenté de troubles rapportés du comportement et d'ordre émotionnel chez les jeunes adultes (268). En effet, dans une étude visant à évaluer la perception propre des patientes de leur pathologie, dans une population de 36 jeunes filles ayant un syndrome de Turner et âgées de 15 à 25 ans, Suzigan *et al.* montraient que les patientes éprouvaient des difficultés en termes d'interaction sociale, de relations amoureuses, étaient insatisfaites de leur apparence physique (en particulier de leur petite taille), avaient des inquiétudes concernant l'infertilité et avaient une moindre estime d'elle-même. Bien qu'âgée de 19 ans en moyenne, 53 % des patientes espéraient toujours grandir. Enfin, concernant l'impact du syndrome de Turner sur leur vie, près de 80 % des jeunes filles indiquaient « se sentir bien » (268).

La plupart des études publiées indiquaient également que l'estime de soi était diminuée chez les patientes ayant un syndrome de Turner (235,259,268-271). Quatre études (269-272) (dont une non comparative (272)) ont évalué l'estime de soi chez des enfants ayant un syndrome de Turner.

Deux études de McCauley *et al.* publiées en 1995 et 2001 ont comparé : 97 enfants ayant un syndrome de Turner à 93 enfants de sexe féminin du même âge (âge moyen 10,2 +/- 1,7) (étude de 1995 (270)) et 122 jeunes filles (âge moyen 14,8 ans +/- 1,5) ayant un syndrome de Turner à 108 jeunes filles (âge moyen 15 ans +/- 1,5) n'ayant pas de pathologie génétique ou chronique (étude de 2001 (271)). Dans les 2 études, les domaines évalués étaient l'estime de soi (*The Self-Perception Profile for Adolescents* et *The Piers-Harris Self-Concept Scale* (SCS)) les capacités intellectuelles (*The Wechsler Intelligence Scale for Children Revised* (WISC-R) dans les 2 études) ainsi que les troubles du comportement (*The Child Behavior profile* (CBC) et *The Child Behavior Checklist* (CBCL)). L'étude de 1995 comprenait en outre une évaluation de la santé mentale via *The Diagnostic Interview for Children and Adolescents* (DICA) (270). Le statut socio économique familial (mesuré via *The Holling Four Factor Index*) était contrôlé. Ces 2 études montraient une moindre estime de soi ainsi que des difficultés en termes de fonctionnement social (270,271).

Une étude pilote contrôlée, publiée en 2005, incluant 22 enfants dont 11 ayant un syndrome de Turner (âgées de 9 à 17 ans) montrait une moindre estime de soi dans le groupe Turner par rapport au groupe contrôle (269). Toutefois, la validité de ces résultats était limitée compte tenu des faibles effectifs inclus.

Une étude non comparative incluant 37 patientes ayant un syndrome de Turner âgées de 7 à 16 ans (âge moyen 12,6 ans) montrait que l'estime de soi (mesurée via *The I Think I am Scale*) chez ces jeunes filles était à un niveau identique à celui mesuré en population générale (272).

Enfin, la littérature suggérait que l'insuffisance ovarienne était probablement également un des facteurs associé à une moindre estime de soi dans cette population (259). Suzigan *et al.* rapportaient que la question de l'infertilité avait un impact émotionnel important et interférait avec la vie sexuelle des patientes et leur estime d'elle-même (268). En 2006, Carel *et al.* montraient, dans une étude incluant 566 patientes ayant un syndrome de Turner et âgées de 16 à 31 ans (âge moyen 22 ans) qu'une moindre estime de soi était associée à la présence de problèmes otologiques et une expérience sexuelle limitée (121). Ils indiquaient également qu'un moindre statut socio économique paternel et l'absence d'expérience sexuelle étaient associés à un fonctionnement social moindre. Les problèmes otologiques, le statut socio économique paternel et une expérience sexuelle retardée ou absente étaient associés à des difficultés en termes d'interactions sociales. Enfin, Carel *et al.* indiquaient que les variables relatives notamment à la taille, au gain de taille sous traitement, aux caractéristiques dysmorphiques et au caryotype n'avaient pas d'effet sur l'estime de soi et en termes de fonctionnement social (121).

### Troubles d'ordre psychiatrique

La recherche bibliographique a identifié 4 études comprenant une évaluation des patientes ayant un syndrome de Turner en termes de pathologies d'ordre psychiatrique (258,265,269,271). Ces études incluaient des enfants âgés de 9 à 17 ans (269) et de 4 à 20 ans (258) ou uniquement des adolescentes (265,271). En 1998, dans une étude portant sur 86 jeunes filles âgées de 11 à 18 ans, Skuse *et al.* concluaient que ces jeunes filles présentaient plus fréquemment des troubles anxieux et dépressifs que dans la population générale à âge équivalent (via *The Child Behavior Checklist Syndrome*) (265). McCauley *et al.* en 2001 ont comparé 122 jeunes filles ayant un syndrome de Turner à 108 contrôles (sans pathologie génétique ni pathologie chronique) (271). Ils montraient à l'inverse une moindre présence de troubles dépressifs et anxieux que dans le groupe contrôle. En termes de troubles du comportement, les auteurs ne mettaient pas en évidence de différence concernant l'agressivité mais des différences significatives pour les difficultés au plan social et l'hyperactivité (271). Dans leur étude transversale de 1993, (cf. plus haut), Swillen *et al.* constataient un comportement hyperactif chez les patientes les plus jeunes qui contrastait avec

une hypoactivité constatée aux environs de l'âge normal de la puberté (258). Swillen *et al.* ne mettaient pas en évidence de risque élevé de troubles du comportement (258). Enfin, une étude pilote contrôlée, publiée en 2005, incluant 11 enfants ayant un syndrome de Turner (âgées de 9 à 17 ans) montrait des niveaux d'anxiété plus importants dans le groupe Turner que dans le groupe contrôle (269). Toutefois, la validité de ces résultats était limitée compte tenu des faibles effectifs inclus.

Les autres données de la littérature concernaient principalement les patientes adultes et quelques uns des principaux éléments disponibles sont mentionnés ci-dessous à titre indicatif. En 2007, dans une revue de la littérature, Kesler indiquait que concernant les aspects d'ordre psychiatrique dans le syndrome de Turner les données étaient limitées et parfois en contradiction (256). En 2007, Cabrol indiquait qu'une tendance à l'anxiété était observée chez les patientes ayant un syndrome de Turner (235). Cardoso *et al.* (273) ont cherché à évaluer la présence de troubles psychiatriques chez 100 patientes ayant un syndrome de Turner âgées de plus de 16 ans (35 ans en moyenne) via des entretiens diagnostiques structurés (*Structured Clinical Interview for DSM IV*). Au niveau global, les taux de troubles psychiatriques (dépression et troubles anxieux) étaient comparables à ceux publiés en population générale (au moment de l'évaluation ou sur la vie entière). Seule une plus grande prévalence de troubles de l'humeur (vie entière) était observée dans la population atteinte du syndrome de Turner par rapport aux valeurs observées dans la population générale (273). Les résultats n'étaient pas ajustés en termes d'âge, de niveau d'éducation et de statut marital, ce qui limitait la validité des résultats.

#### ► Conclusion

En conclusion, la petite taille ne paraît pas à elle seule expliquer les difficultés psychologiques et sociales des patientes ayant un syndrome de Turner. Les anomalies génétiques et leurs conséquences, les comorbidités, les questions relatives à la puberté et à la sexualité ainsi que les signes dysmorphiques associés au syndrome sont également susceptibles d'induire une détérioration importante au plan du fonctionnement psychologique (en particulier en termes d'estime de soi) et social.

### 2.6.2.2. Qualité de vie

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude évaluant la qualité de vie des enfants atteints du syndrome de Turner.

Chez l'adulte, une étude française, publiée en 2005 et portant sur 568 jeunes femmes âgées de 18 ans et plus (ayant été traitées par hormone de croissance), a évalué la qualité de vie et ses déterminants dans cette indication chez l'adulte (130,274). L'étude était prospective et la qualité de vie a été mesurée via le *Medical Outcome Study Short Form 36* (SF-36) et le *General Health Questionnaire 12* (GHQ-12). Dans cette étude, Carel *et al.* ne montraient pas de différence sur les scores des différents domaines du SF-36 par rapport à la population générale (même classe d'âge). L'activité socioprofessionnelle paternelle (manuelle ou non), le niveau d'éducation (études secondaires ou non) et les scores de qualité de vie mesurés par le GHQ-12 étaient associés à plusieurs des dimensions évaluées par le SF-36. Après ajustement sur ces 3 variables, les auteurs montraient que l'existence d'une complication cardiaque, d'une atteinte otologique était significativement associée à une altération de la qualité de vie. L'âge d'induction pharmacologique de la puberté était également lié à certaines dimensions de la qualité de vie. Carel *et al.* ne montraient pas d'influence des variables relatives à la taille. Les auteurs concluaient à une qualité de vie des jeunes femmes ayant un syndrome de Turner équivalente à celle de la population générale et indépendante de la taille (130).

### 2.6.3. Recommandations internationales et conférences de consensus

En 2007, une conférence de consensus internationale organisée par le *National Institute of Child Health* aux Etats Unis (237) a, en particulier, précisé la place donnée à l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner :

- l'objectif est d'atteindre une taille normale pour l'âge aussi vite que possible, un déclenchement de la puberté à l'âge normal et une taille adulte normale ;
- l'hormone de croissance est l'outil principal pour améliorer la taille, mais l'amplitude de son efficacité varie selon les études et les protocoles de prescription ;
- l'âge idéal de début de traitement n'est pas établi ; des études ont montré qu'il est possible d'utiliser l'hormone de croissance à partir de 9 mois ;
- la dose initiale habituelle aux Etats Unis est de 0,375 mg/kg/semaine. Elle peut être adaptée en fonction de la réponse du patient au traitement et des taux d'IGF-1. Avec des doses plus élevées, le gain d'efficacité est minime et les taux d'IGF-1 sont souvent élevés exposant la patiente à des risques à long terme supérieurs ;
- avant l'âge de 9 ans, l'hormone de croissance est généralement utilisée seule. Chez les filles plus âgées ou parfois avant 9 ans chez les filles de taille extrêmement petite, de fortes doses d'hormone de croissance peuvent être utilisées et de petites doses de stéroïde anabolisant ajoutées, telle que l'oxandrolone à une dose <0,05mg/kg/j. Le traitement devrait être poursuivi soit jusqu'au ralentissement de la vitesse de croissance en fin de croissance, soit jusqu'à l'obtention d'une taille satisfaisante ;
- les filles ayant un syndrome de Turner doivent être prises en charge par un endocrinologue pédiatre et surveillées tous les 3 à 6 mois. Les problèmes orthopédiques (scoliose, cyphose...) doivent faire l'objet d'une collaboration avec un chirurgien orthopédiste.

Le protocole national de diagnostic et de soins du guide ALD de l'HAS sur le syndrome de Turner (233) détaille les modalités du traitement par hormone de croissance dans les termes suivants :

- l'hormone de croissance est proposée afin d'améliorer le pronostic statural spontané et donc la taille adulte des patientes ;
- mise en route par un médecin hospitalier habilité à la prescription de GH, lorsque la taille est  $\leq -2DS$  ou en cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge (début en moyenne vers l'âge de 2 à 4 ans) ;
- posologie recommandée (AMM) de GH : 0,050 mg/kg/jour, en une injection sous-cutanée quotidienne, le soir (0,35 mg/kg/semaine) ;
- fournir une information sur les effets bénéfiques et indésirables du traitement par GH : douleurs aux sites d'injections, céphalées avec hypertension intracrânienne bénigne transitoire, œdèmes périphériques, arthralgies, intolérance glucidique voire diabète, manifestations orthopédiques (épiphysiolyse de hanche, aggravation d'une scoliose), augmentation du risque d'otites. Le risque potentiel de survenue de tumeur sous traitement par GH n'est pas démontré ;
- bilan préthérapeutique : glycémie à jeun ( $\pm$  hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)), IGF-I sérique, âge osseux et consultation ORL (risque d'aggravation d'otites sous traitement) ;
- suivi sous traitement par GH : IGF-I tous les 6 à 12 mois, glycémie à jeun +/- HbA1c 1 fois par an ; âge osseux tous les 2 à 3 ans en période prépubertaire et tous les 1 à 2 ans en période pubertaire ;
- adaptation du traitement par GH en cas de taux d'IGF-I très élevé persistant > 6 mois ;
- en cas de réponse insuffisante sous GH, rechercher une erreur dans la technique d'injection, une observance insuffisante, une hypothyroïdie, une maladie cœliaque ou une maladie inflammatoire digestive ;
- Arrêt du traitement par GH le plus souvent lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm/an.

Par ailleurs, le protocole souligne l'importance d'une prise en charge globale, multidisciplinaire et couvrant la totalité de la vie, les objectifs sont de :

- améliorer la prise en charge néonatale et l'annonce du diagnostic ;
- dépister et prendre en charge les maladies associées possibles afin de diminuer la morbidité ;
- optimiser la croissance et l'induction pubertaire ;
- assurer la continuité des soins en facilitant la transition pédiatrique/adulte ;
- améliorer la qualité de vie aux âges pédiatriques et adulte.

En 2010, le NICE a publié des recommandations (191) suite à l'évaluation technologique de l'hormone de croissance chez l'enfant (192). Celles-ci recommandent la GH chez les enfants ayant un sd de Turner et précisent les conditions d'arrêt du traitement.

## 2.6.4. Efficacité des traitements

### 2.6.4.1. Bénéfices sur la croissance et en termes de taille

#### 2.6.4.1.1. Méta-analyse des essais cliniques

► Essais cliniques disponibles

Au total, 11 essais randomisés représentant 12 comparaisons<sup>50</sup> et regroupant 781 patients ont été inclus. Cinq comparaisons concernaient l'hormone de croissance (GH) *versus* pas de traitement, 1 comparaison concernait GH *versus* placebo, 1 comparaison concernait « dose fixe » *versus* « dose croissante », 1 comparaison concernait « 3 injections par semaine » *versus* « 6 injections par semaine », 2 comparaisons concernaient « 1 injection/jour » *versus* « 2 injections/jour » et 2 comparaisons concernaient « dose croissante » *versus* « dose fixe » (cf. Tableau 15).

L'effectif moyen est de 65 patients par groupe (entre 9 et 78 par groupe). La première étude a été publiée en 1989, et la dernière en 2007. Un seul essai est en double aveugle et 11 sont sans insu. Tous les essais inclus sont rapportés en anglais. En plus de ces essais inclus, 33 essais ont été exclus (Tableau 18). Aucun essai non publié n'a été trouvé. Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

Les données des essais inclus concernaient les critères suivants :

- changement taille SDS (6 essais) ;
- vitesse de croissance (1 an) (5 essais) ;
- taille définitive (cm) (4 essais) ;
- taille définitive SDS (3 essais) ;
- changement taille (cm) (3 essais) » ;
- taille en fin d'essai (cm) (2 essais) ;
- changement vitesse de croissance SDS (2 essais) ;
- vitesse de croissance SDS (2 essais) ;
- taille en fin d'essai SDS (2 essais) ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) (1 essai) ;

Le Tableau 15 et le Tableau 16 décrivent les principales caractéristiques des essais inclus dans cette méta-analyse ainsi que celles des patientes. Le Tableau 17 donne l'analyse de la qualité méthodologique des essais.

---

<sup>50</sup> : lorsqu'un essai comporte plusieurs bras, il donne lieu à plusieurs comparaisons qui sont considérées en méta-analyses comme autant d'essais.



**Tableau 15. Principales caractéristiques des études – Syndrome de Turner (1/3)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
<b>GH vs pas de traitement</b>			
<i>Canadian</i> , 2005 n = 76 vs 78 Rovet <i>et al.</i> , 1993 (110), <i>Canadian</i> , 2005 (111), <i>Canadian</i> , 1998 (112)	Syndrome de Turner Age moyen : 10,6 ans Taille (SDS) : -0,15 (âge spécifique Turner) Taille (cm) : 120,6 cm	GH 0,30mg/kg/semaine (0,043 mg/kg/j) en six injections par semaine jusqu'à la taille définitive vs pas de traitement Durée traitement : taille définitive	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : jusqu'à la taille finale attrition : 15 (19,7 %)/35(44,9 %) analyse en ITT : oui mais avec attrition taille finale : non disponible avec fiabilité
Davenport ( <i>Toddler Turner Study</i> ), 2007 n = 45 vs 44 Davenport <i>et al.</i> , 2007 (275)	Syndrome de Turner Age moyen : 2 ans Age sélection : ≤4 ans Taille (SDS) : -1,59 Taille (cm) : 78,3 cm	GH 50 microg/kg/jour durant 2 ans, Humatrope vs pas de traitement Durée traitement : 2 ans	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 2 ans attrition : 11 % (10/89) 11 centres, Etats Unis analyse en ITT : non spécifié taille finale : non disponible
<i>German Lilly Study</i> (Kollmann) faible dose, 1991 n = 29 vs 29 Kollman <i>et al.</i> , 1991 (276)	Syndrome de Turner, prépubertaire Age moyen : 9,46 ans Taille (SDS) : 0,18 (Ranke) Taille (cm) : 118,35 cm	hGH 2 IU/m <sup>2</sup> /sem (5,18 mg/m <sup>2</sup> /sem) par injection quotidienne vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : non rapportée 24 centres, Allemagne
<i>German Lilly Study</i> (Kollmann) forte dose, 1991 n = 26 vs 29 Kollman <i>et al.</i> , 1991 (276), Weise <i>et al.</i> , 1993 (277), Weise <i>et al.</i> , 1993 (278), Attanasio <i>et al.</i> , 1995 (279)	Syndrome de Turner, prépubertaire Age moyen : 9,46 ans Taille (SDS) : 0,18 (Ranke) Taille (cm) : 118,35 cm	hGH 3 IU/m <sup>2</sup> /sem (5,18 mg/m <sup>2</sup> /sem) par injection quotidienne vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : non rapportée 24 centres, Allemagne
Rosenfeld ( <i>Genentech GNC SG</i> ), 1989 n = 17 vs 18 NCT00001221 Rosenfeld, 1989 (280), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1986 (281), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1992 (282), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1998 (283), Rosenfeld, 1992 (284), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1988 (285), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1987 (286)	Syndrome de Turner Age moyen : 9,2 ans Taille (cm) : 129,9 cm	Met-hGH 0,125 mg/kg/3x/sem en intramusculaire durant 12 à 20 mois vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 4 % (3/71) 11 centres, Etats Unis analyse en ITT : non spécifié taille finale : non (groupe C traité)



**Tableau 15. Principales caractéristiques des études – Syndrome de Turner (2/3)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
<b>GH vs placebo</b>			
Quigley ( <i>US Turner syndrome study</i> ), 2002 n = 45 vs 41 Quigley <i>et al.</i> , 2002 (287)	Syndrome de Turner Age moyen : 9,7 ans Taille (SDS) : -3,0 (NCHS) 0,1 (Lyon) Taille (cm) : 117,9 cm	hGH 0,27 mg/kg/sem vs placebo Durée traitement : 18 mois	Double aveugle <i>Factorial plan</i> suivi : 18 mois attrition : 3 % (8/232) 50 centres, Etats Unis analyse en ITT : non exclusion après randomisation : oui taille finale : non (plus de placebo après 18 mois)
<b>Dose fixe vs dose croissante</b>			
Bertrand ( <i>French Pediatric Clinics</i> ), 1996 n = 50 vs 47 Bertrand <i>et al.</i> , 1996 (288)	Syndrome de Turner Age moyen : 10,16 ans Age sélection : ND Taille (SDS) : -3,35 (Sempé) Taille (cm) : ND	0,90 UI/kg/sem durant 1 an (puis 0,90 UI/kg/j durant 2 ans), Maxomat vs 0,45 UI/kg/sem durant 1 an (puis 0,90 UI/kg/j durant 2 ans), Maxomat Durée traitement : 2 ans	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an (3 ans) attrition : 2 % (2/97) (26 % à 3 ans) multicentrique France analyse en ITT : non
<b>3 injections par semaine vs 6 injections par semaine</b>			
Rongen-Westerlaken, 1992 n = 25 vs 27 Rongen-Westerlaken <i>et al.</i> , 1992 (289)	Syndrome de Turner Age moyen : 6,7 à 18,9 ans Fille [100]	GH 24 UI/m <sup>2</sup> /sem en 3 injections (Humatrope) vs GH 24 UI/m <sup>2</sup> /sem en 6 injections (Humatrope) Durée traitement : 2 ans	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 2 ans attrition : 4 % (2/54) Pays Bas analyse en ITT : non précisé
<b>1 injection/jour vs 2 injections/jour</b>			
De Schepper, 1994 n = 22 vs 22 De Schepper <i>et al.</i> , 1994 (290)	Syndrome de Turner Age moyen : 8,95 ans Taille (SDS) : 0,21 (Turner) Taille (cm) : 115,3 cm	GH 25 U/m <sup>2</sup> /sem une injection par jour durant 1 an (norditropine) vs GH 25 U/m <sup>2</sup> /sem deux injections par jour durant 1 an (norditropine) Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 4,6 % (2/44) 7 centres, Belgique analyse en ITT : non spécifié exclusion après randomisation : NA
Dutch (2 vs 1), 1999 n = 9 vs 11 Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1997 (108), Sas <i>et al.</i> , 1999 (291), De Muinck Keizer-Schrama et Sas, 1999 (292)	Syndrome de Turner Age moyen : 13,5 ans Taille (SDS) : -3,23 (/filles en bonne santé) Taille (cm) : ND	Une fois par jour GH 6IU/m <sup>2</sup> /j(0,067 mg/kg/j) Norditropine vs deux fois par jour GH 6 IU/m <sup>2</sup> /j(0,067 mg/kg/j) Norditropine Durée traitement : taille définitive	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : jusqu'à taille définitive attrition : 5,3 % (1/19) Pays Bas taille finale : oui (avec attrition)

**Tableau 15. Principales caractéristiques des études – Syndrome de Turner (3/3)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
<b>Dose croissante vs dose fixe</b>			
<i>Dutch dose response</i> (grp B vs A), 1999 n = 23 vs 23 Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1996 (107), De Muinck Keizer-Schrama <i>et al.</i> , 1999 (293), Sas <i>et al.</i> , 1999 (294), Sas <i>et al.</i> , 1999 (295)	Syndrome de Turner Age moyen : 6,7 ans Taille (SDS) : -2,8 (/normal) Taille (cm) : ND	4 UI/m <sup>2</sup> /d la 1 <sup>ère</sup> année, 6 UI/m <sup>2</sup> /j après (4 ans au total) Norditropine vs 4 UI/m <sup>2</sup> /j durant 4 ans, Norditropine Durée traitement : taille définitive	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : jusqu'à taille définitive attrition : 15 % (7/46) Pays Bas analyse en ITT : non exclusion après randomisation : non taille finale : oui
<i>Dutch dose response</i> (grp C vs A), 1996 n = 23 vs 22 Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1996 (107), De Muinck Keizer-Schrama <i>et al.</i> , 1999 (293), Sas <i>et al.</i> , 1999 (294), Sas <i>et al.</i> , 1999 (295)	Syndrome de Turner Age moyen : 6,5 ans Taille (SDS) : -2,8 (ref = taille normale) Taille (cm) : ND	4UI/m <sup>2</sup> /j la 1 <sup>ère</sup> année, 6 UI/m <sup>2</sup> /j la 2 <sup>e</sup> année et 8 UI/m <sup>2</sup> /j après (4 ans au total) vs 4 UI/m <sup>2</sup> /j durant 4 ans Durée traitement : taille définitive	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : jusqu'à taille définitive attrition : non rapportée Pays Bas analyse en ITT : non taille finale : oui

SDS : *score deviation standard* ; GH : *growth hormone* ; ITT : intention to treat – intention de traiter ; ND : donnée non disponible)

**Tableau 16. Principales caractéristiques des patients – Syndrome de Turner (1/2)**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
GH vs pas de traitement			
<i>Canadian</i> (2005) Rovet <i>et al.</i> , 1993 (110), <i>Canadian</i> , 2005 (111), <i>Canadian</i> , 1998 (112)	taille < 10 <sup>e</sup> percentile rapporté à l'âge selon les courbes de croissance du centre national des statistiques de santé des Etats Unis ; vitesse de croissance < 6 cm/an durant une période de pré-randomisation de 6 mois		Age moyen : 10,6 ans Taille (SDS) : -0,15 (âge spécifique Turner) Taille (cm) : 120,6 cm
Davenport ( <i>Toddler Turner Study</i> ) (2007) Davenport <i>et al.</i> , 2007 (275)	âge entre 9 mois et 4 ans ; Turner confirmé par le caryotype, biologie normale ou traitement substitutif thyroïdien depuis au moins 6 mois		Age moyen : 2 ans Age sélection : ≤4 ans Taille (SDS) : -1,59 Taille (cm) : 78,3 cm
<i>German Lilly Study</i> (Kollmann) faible dose (1991) Kollman <i>et al.</i> , 1991 (276)	âge ≥5 and ≤ 14 taille ≤ 2 DS pour l'âge pour la population Suisse		Age moyen : 9,46 ans Taille (SDS) : 0,18 (Ranke) Taille (cm) : 118,35 cm
<i>German Lilly Study</i> (Kollmann) forte dose (1991) Kollman <i>et al.</i> , 1991 (276), Weise <i>et al.</i> , 1993 (277), Weise <i>et al.</i> , 1993 (278), Attanasio <i>et al.</i> , 1995 (279)	âge ≥ 5 and ≤14 taille ≤ 2 DS pour l'âge pour la population Suisse		Age moyen : 9,46 ans Taille (SDS) : 0,18 (Ranke) Taille (cm) : 118,35 cm
Rosenfeld ( <i>Genentech GNC SG</i> ) (1989) Rosenfeld, 1989 (280), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1986 (281), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1992 (282), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1998 (283), Rosenfeld, 1992 (284), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1988 (285), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1987 (286)	Taille ≤1SD à la moyenne pour l'âge, vitesse de croissance avant traitement < 6cm/an, Fonction thyroïdienne normale Taux de GH ≥= 7 ng/ml	présence de matériel du chromosome Y	Age moyen : 9,2 ans Taille (cm) : 129,9 cm
GH vs placebo			
Quigley ( <i>US Turner syndrome study</i> ) (2002) Quigley <i>et al.</i> , 2002 (287)	Turner prouvé par caryotype, âge ≥5 ans, âge osseux ≤12 ans, prépubertaire, taille < 10 <sup>e</sup> percentile ( <i>NCHS standard</i> ), vitesse de croissance < 6 cm/an	présence d'une composante liée au chromosome Y, traitement concurrent influençant la croissance, autre maladie systémique significative	Age moyen : 9,7 ans Taille (SDS) : -3,0 ( <i>NCHS</i> ) 0,1 (Lyon) Taille (cm) : 117,9 cm

**Tableau 16. Principales caractéristiques des patients – Syndrome de Turner (2/2)**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
<b>Dose fixe vs dose croissante</b>			
Bertrand ( <i>French Pediatric Clinics</i> ) (1996) Bertrand <i>et al.</i> , 1996 (288)	Caryotype confirmant le Turner, taille <1,5 DS pour l'âge chronologique, vitesse de croissance < moyenne pour l'âge osseux, âge osseux <12 ans et <âge chronologique, poids entre -2 et 3 DS pour la taille, GH plasmatique après 2 stimulations >7,5 mg/l		Age moyen : 10,16 ans Age sélection : ND Taille (SDS) : -3,35 (Sempé) Taille (cm) : ND
<b>3 injections par semaine vs 6 injections par semaine</b>			
Rongen-Westerlaken (1992) Rongen-Westerlaken <i>et al.</i> , 1992 (289)	Age >6 ans, âge osseux <14 ans, syndrome de Turner confirmé par caryotype		Age moyen : 6,7 à 18,9 ans Fille [100]
<b>1 injection/jour vs 2 injections/jour</b>			
De Schepper (1994) De Schepper <i>et al.</i> , 1994 (290)	Pas de critère de sélection prédéfini		Age moyen : 8,95 ans Taille (SDS) : 0,21 (Turner) Taille (cm) : 115,3 cm
<i>Dutch</i> (2 vs 1) (1999) Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1997 (108), Sas <i>et al.</i> , 1999 (291), De Muinck Keizer-Schrama et Sas, 1999 (292)			Age moyen : 13,5 ans Taille (SDS) : -3,23 (/filles en bonne santé) Taille (cm) : ND
<b>Dose croissante vs dose fixe</b>			
<i>Dutch dose response</i> (grp B vs A) (1999) Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1996 (107), De Muinck Keizer-Schrama <i>et al.</i> , 1999 (293), Sas <i>et al.</i> , 1999 (294), Sas <i>et al.</i> , 1999 (295)	Âge entre 2 et 11 ans, taille <50 <sup>e</sup> percentile par rapport aux enfants Néerlandais, fonction thyroïdienne normale, syndrome de Turner confirmé par le caryotype	Maladie endocrinienne ou métabolique associée, retard de croissance secondaire, hydrocéphalie, autre traitement influençant la croissance, puberté au moins stade B2 Tanner	Age moyen : 6,7 ans Taille (SDS) : -2,8 (/normal) Taille (cm) : ND
<i>Dutch dose response</i> (grp C vs A) (1996) Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1996 (107), De Muinck Keizer-Schrama <i>et al.</i> , 1999 (293), Sas <i>et al.</i> , 1999 (294), Sas <i>et al.</i> , 1999 (295)	Âge entre 2 et 11 ans, taille <50 <sup>e</sup> percentile par rapport aux enfants Néerlandais, fonction thyroïdienne normale, syndrome de Turner confirmé par le caryotype	Maladie endocrinienne ou métabolique associée, retard de croissance secondaire, hydrocéphalie, autre traitement influençant la croissance, puberté au moins stade B2 Tanner	Age moyen : 6,5 ans Taille (SDS) : -2,8 (ref=normal) Taille (cm) : ND

DS : déviation standard ; SDS : *score deviation standard* ; GH : *growth hormone* ; NA : donnée non disponible

**Tableau 17. Analyse de la qualité méthodologique des essais (Syndrome de Turner)**

Essai	Évaluation de la méthodologie	Aveugle	Score de Jada
<b>GH vs pas de traitement</b>			
Canadian (2005) Rovet <i>et al.</i> , 1993 (110), Canadian, 2005 (111), Canadian, 1998 (112)	Attrition : 15 (19,7 %)/35(44,9 %) sorties d'étude plus fréquente dans le groupe contrôle (45 % vs 20 %) analyse en intention de traiter mais avec une forte attrition ne permettant pas de se protéger contre un biais d'attrition	Absence d'insu	2
Davenport ( <i>Toddler Turner Study</i> ) (2007) Davenport <i>et al.</i> , 2007 (275)	Attrition : 11 % (10/89) pas d'analyse en ITT	Absence d'insu	1
German Lilly Study (Kollmann) faible dose (1991) Kollman <i>et al.</i> , 1991 (276)	Attrition : non rapportée pas en ITT	absence d'insu	1
German Lilly Study (Kollmann) forte dose (1991) Kollman <i>et al.</i> , 1991 (276), Weise <i>et al.</i> , 1993 (277), Weise <i>et al.</i> , 1993 (278), Attanasio <i>et al.</i> , 1995 (279)	Attrition : non rapportée pas en ITT	Absence d'insu	1
Rosenfeld ( <i>Genentech GNC SG</i> ) (1989) Rosenfeld, 1989 (280), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1986 (281), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1992 (282), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1998 (283), Rosenfeld, 1992 (284), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1988 (285), Rosenfeld <i>et al.</i> , 1987 (286)	Attrition : 4 % (3/71) analyse non spécifiée en ITT	Absence d'insu	2
<b>GH vs placebo</b>			
Quigley ( <i>US Turner syndrome study</i> ) (2002) Quigley <i>et al.</i> , 2002 (287)	Attrition : 3 % (8/232) pseudo ITT (exclusion traitement de moins de 180 jours), taille définitive disponible seulement pour les groupes traités ( <i>cross over</i> placebo->GH après 18 mois)	Double aveugle	2
<b>Dose fixe vs dose croissante</b>			
Bertrand ( <i>French Pediatric Clinics</i> ) (1996) Bertrand <i>et al.</i> , 1996 (288)	Attrition : 2 % (2/97) (26 % à 3 ans)	Absence d'insu	1
<b>3 injections par semaine vs 6 injections par semaine</b>			
Rongen-Westerlaken (1992) Rongen-Westerlaken <i>et al.</i> , 1992 (289)	Attrition : 4 % (2/54) ITT non spécifié	Absence d'insu	2
<b>1 injection/jour vs 2 injections/jour</b>			
De Schepper (1994) De Schepper <i>et al.</i> , 1994 (290)	Attrition : 4,6 % (2/44)	Absence d'insu	2
<i>Dutch</i> (2 vs 1) (1999) Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1997 (108), Sas <i>et al.</i> , 1999 (291) De Muinck Keizer-Schrama et Sas, 1999 (292)	Attrition : 5,3 % (1/19) calcul du NSN dans le papier de 1997	Absence d'insu	1
<b>Dose croissante vs dose fixe</b>			
<i>Dutch dose response</i> (grp B vs A) (1999) Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1996 (107) De Muinck Keizer-Schrama <i>et al.</i> , 1999 (293), Sas <i>et al.</i> , 1999 (294), Sas <i>et al.</i> , 1999 (295)	Attrition : 15% (7/46)	Absence d'insu	1
<i>Dutch dose response</i> (grp C vs A) (1996) Van Teunenbroek <i>et al.</i> , 1996 (107) De Muinck Keizer-Schrama <i>et al.</i> , 1999 (293), Sas <i>et al.</i> , 1999 (294), Sas <i>et al.</i> , 1999 (295)	Attrition : non rapportée	Absence d'insu	1

ITT : intention to treat – intention de traiter ; NSN : nombre de sujets nécessaires

**Tableau 18. Essais non inclus (Syndrome de Turner)**

<b>Essai</b>	<b>Raison de l'exclusion</b>
Arnal <i>et al.</i> , 1988 (296)	pas de groupe non traité
Aycan <i>et al.</i> , 2008 (297)	étude non contrôlée
Bertelloni <i>et al.</i> , 2000 (298)	non randomisé
Chernausek <i>et al.</i> , 2000 (299)	n'évalue pas la GH
Gyorgy (1993)	non randomisé
Haeusler <i>et al.</i> , 1995 (300)	essai non contrôlé
Heinrichs <i>et al.</i> , 1995 (301)	pas de groupe non traité
Hsu <i>et al.</i> , 2008 (302)	non randomisé
Job et Landier, 1991 (303)	comparaison de l'oxandrolone
Johnston <i>et al.</i> , 2001 (304)	pas de groupe non traité (GH vs ethinyloestradiol )
Kollman <i>et al.</i> , 1990 (305)	<i>abstract</i>
Lin <i>et al.</i> , 1988 (306)	pas de groupe non traité
Mahachoklertwattana <i>et al.</i> , 1998 (307)	non randomisé
Massa <i>et al.</i> , 1995 (308)	comparaison « confondue »
Mazzanti <i>et al.</i> , 1995 (309)	non randomisé
Nilsson <i>et al.</i> , 1996 (310)	pas de comparaison de la GH
Rocchiccioli <i>et al.</i> , 1994 (311)	non randomisé
Ross <i>et al.</i> , 1997 (118)	étude des fonctions cognitives
Sas <i>et al.</i> , 1999 (291) doublon	pas de groupe non traité
Sas <i>et al.</i> , 1999 (295) doublon	pas de groupe non traité
Sippell <i>et al.</i> , 1991 (312)	non randomisé
Stahnke <i>et al.</i> , 1992 (313)	comparaison de GH vs GH+oxandrolone
Stahnke (1999) Stahnke <i>et al.</i> , 1992 (313) doublon	pas de groupe non traité
Takano <i>et al.</i> , 1989 (314)	pas de groupe non traité
Takano <i>et al.</i> , 1990 (315)	pas de groupe non traité
Takano <i>et al.</i> , 1993 (316)	pas de groupe non traité
Takano <i>et al.</i> , 1993 (317)	pas de groupe non traité
Vanderschueren-Lodeweyckx <i>et al.</i> , 1990 (318)	comparaison GH vs GH + ethinylestradiol
Werther, 1991 (319)	pas de groupe non traité
Werther et Simpson, 1993 (320)	pas de groupe non traité
Werther et Dietsch, 1995 (321)	pas de groupe non traité
Wooten <i>et al.</i> , 2008 (322)	non randomisé

## ► Résultats

Dans la comparaison GH *versus* pas de traitement, GH est supérieur à pas de traitement en termes de :

- taille définitive en SDS : WMD<sup>51</sup>=1,15, IC 95 % entre 0,73 et 1,57, p< 0,0001, 1 essai ;
- taille définitive (cm) : WMD=6,50, IC 95 % entre 4,28 et 8,72, p< 0,0001, 1 essai ;
- taille en fin d'essai (cm) : WMD=6,85, IC 95 % entre 5,00 et 8,69, p< 0,0001, 2 essais ;
- taille en fin d'essai SDS : WMD=1,82, IC 95 % entre 1,30 et 2,34, p< 0,0001, 1 essai ;
- changement taille (cm) : WMD=7,34, IC 95 % entre 6,00 et 8,68, p< 0,0001, 2 essais ;
- changement taille en SDS : WMD=1,41, IC 95 % entre 1,26 et 1,57, p< 0,0001, 2 essais ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=3,11, IC 95 % entre 2,48 et 3,73, p< 0,0001, 2 essais ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD=3,20, IC 95 % entre 2,47 et 3,93, p< 0,0001, 1 essai.

Dans la comparaison GH *versus* placebo, GH est supérieur au placebo en termes de vitesse de croissance (1 an) : WMD=2,60, IC 95 % entre 2,14 et 3,06, p<0,0001, 1 essai).

Dans la comparaison « dose fixe » *versus* « dose croissante », aucune différence significative n'a été trouvée pour le critère taille en fin d'essai SDS (WMD=0,16, IC 95 % entre -0,19 et 0,51, p=0,3698, 1 essai).

Toutefois, « dose fixe » est supérieur à « dose croissante » en termes de :

- vitesse de croissance (1 an) : WMD=1,26, IC 95 % entre 0,80 et 1,72, p<0,0001, 1 essai ;
- vitesse de croissance SDS : WMD=1,09, IC 95 % entre 0,61 et 1,57, p<0,0001, 1 essai.

Dans la comparaison « 3 injections par semaine » *versus* « 6 injections par semaine », « 3 injections par semaine » est inférieur à « 6 injections par semaine » en termes de :

- changement taille (cm) : WMD=-2,70, IC 95 % entre -4,66 et -0,74, p=0,0069, 1 essai,
- changement taille SDS : WMD=-0,30, IC 95 % entre -0,52 et -0,08, p=0,0082, 1 essai.

Dans la comparaison « 1 injection/jour » *versus* « 2 injections/jour », aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre « 1 injection/jour » et « 2 injections/jour » en termes de :

- taille définitive (cm) : WMD=-2,20, IC 95 % entre -7,06 et 2,66, p=0,3746, 1 essai ;
- changement taille SDS : WMD=0,30, IC 95 % entre -0,24 et 0,84, p=0,2765, 1 essai ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=0,80, IC 95 % entre -0,15 et 1,75, p=0,0979, 1 essai ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) : WMD=0,80, IC 95 % entre -0,13 et 1,73, p=0,091, 1 essai.

Dans la comparaison « dose croissante » *versus* « dose fixe », « dose croissante » est supérieur à « dose fixe » en termes de :

- taille définitive SDS : WMD=0,95, IC 95 % entre 0,51 et 1,39, p<0,0001, 2 essais ;
- taille définitive (cm) : WMD=5,50, IC 95 % entre 2,73 et 8,28, p<0,0001, 2 essais ;
- changement taille SDS : WMD=0,53, IC 95 % entre 0,30 et 0,75, p<0,0001, 2 essais,
- changement vitesse de croissance SDS : WMD=0,93, IC 95 % entre 0,50 et 1,37, p<0,0001, 2 essais.

---

<sup>51</sup> : WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.



Figure 13. Taille définitive SDS (syndrome de Turner)

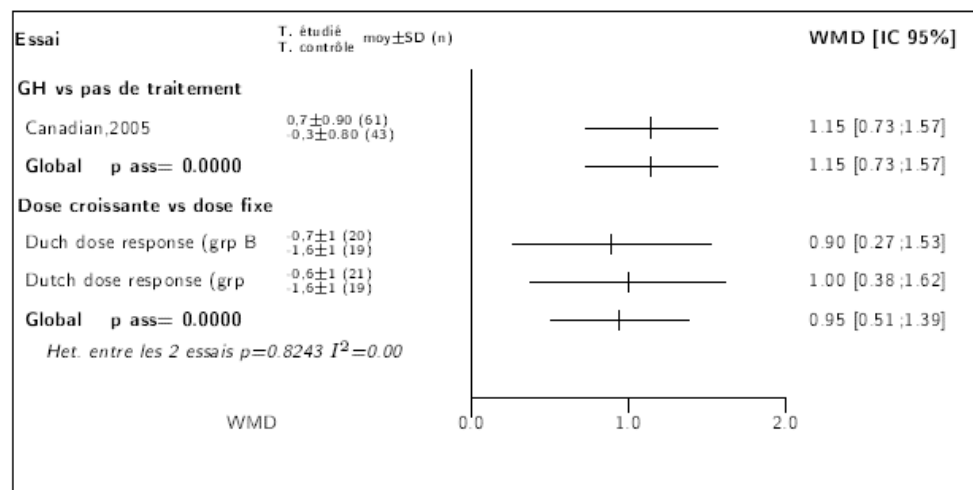


Figure 14. Taille définitive (cm) (syndrome de Turner)

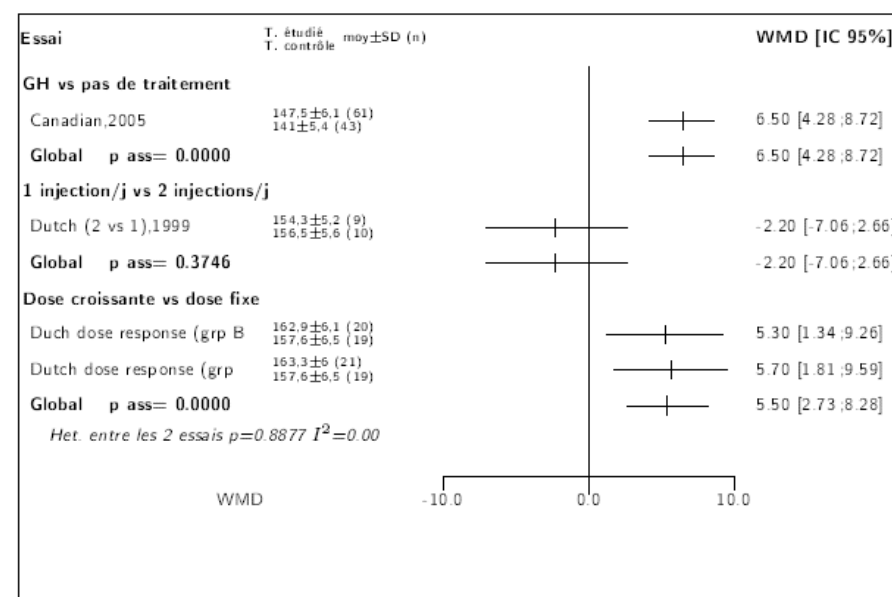


Figure 15. Taille en fin d'essai (cm) (syndrome de Turner)

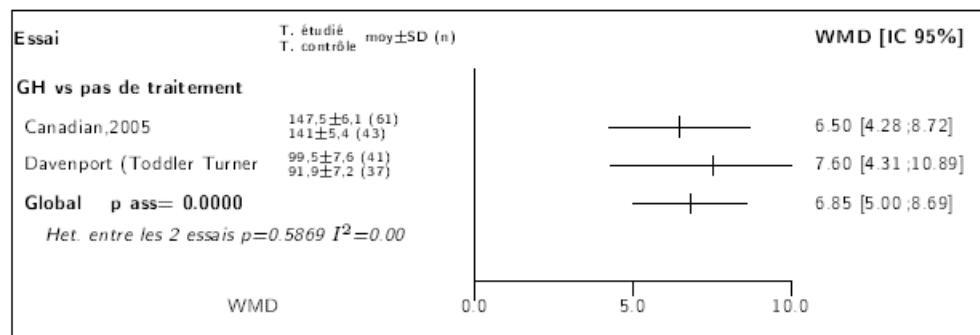
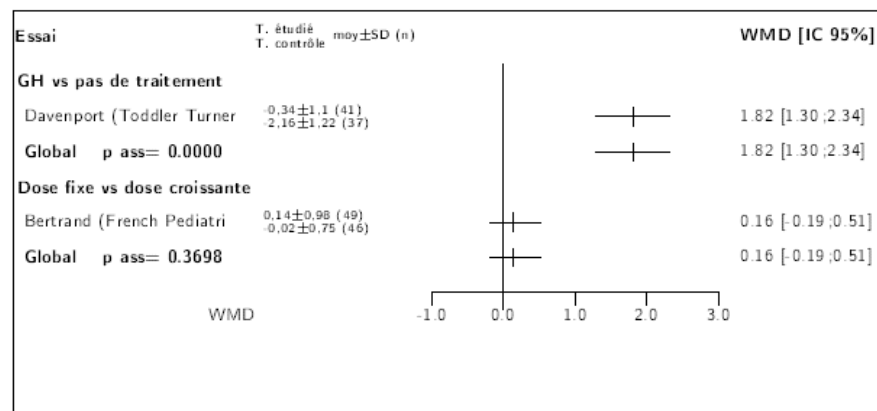


Figure 16. Taille en fin d'essai (SDS) (syndrome de Turner)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

Figure 17. Changement de taille (cm) (syndrome de Turner)

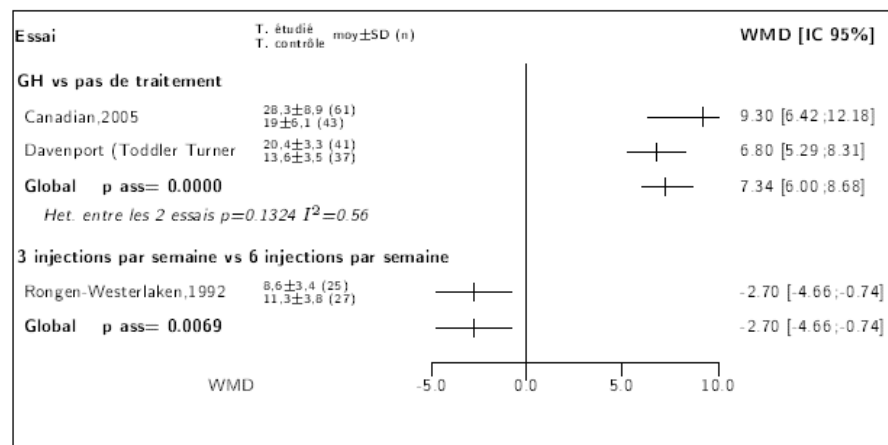
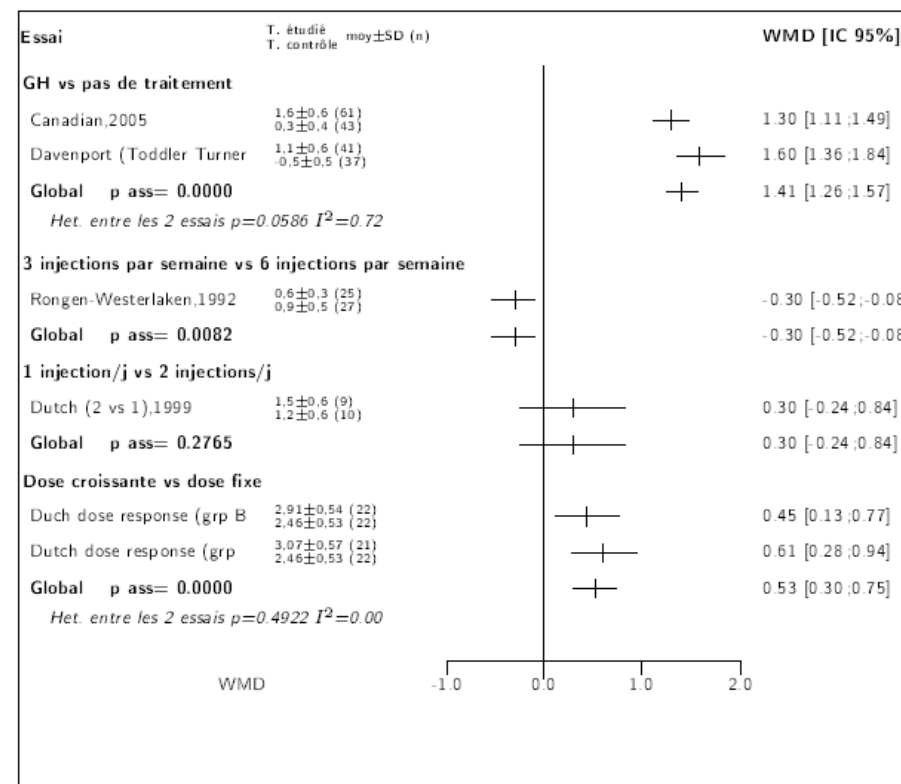


Figure 18. Changement de taille SDS (syndrome de Turner)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : *intervalle de confiance* ; p ass : p du test d'association ; Het. : *hétérogénéité* ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : *moyenne* ; T. : *traitement*. Les WMD sont calculés dans le sens : *traitement étudié - traitement contrôle*. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration

Figure 19. Vitesse de croissance (1 an) (syndrome de Turner)

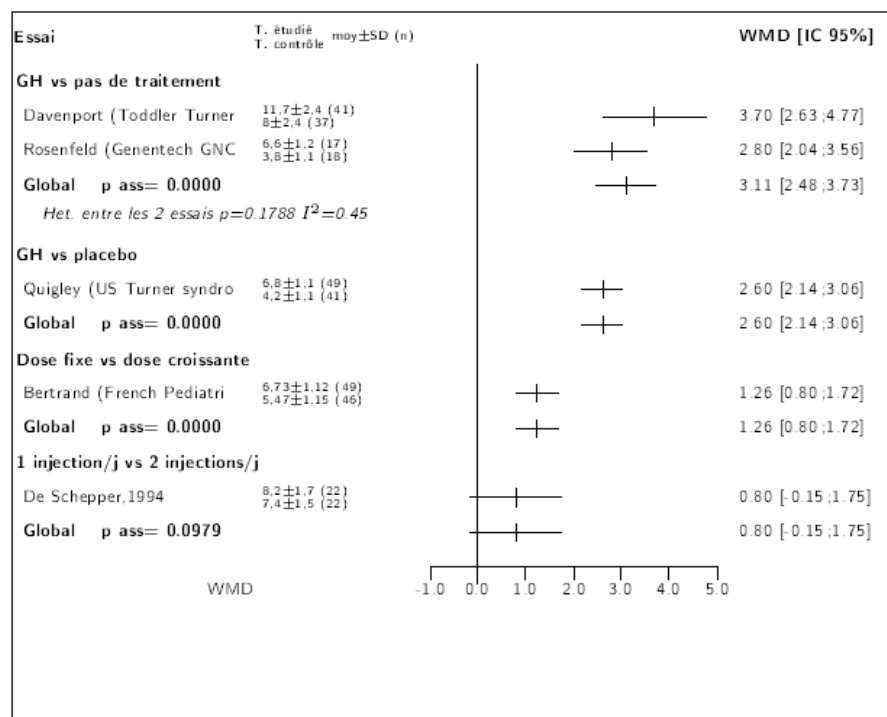


Figure 20. Vitesse de croissance SDS (syndrome de Turner)

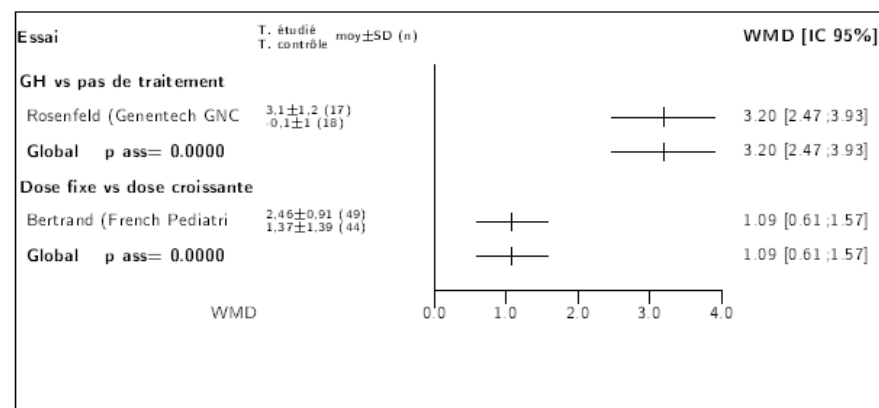


Figure 21. Changement vitesse de croissance (cm/an) (syndrome de Turner)

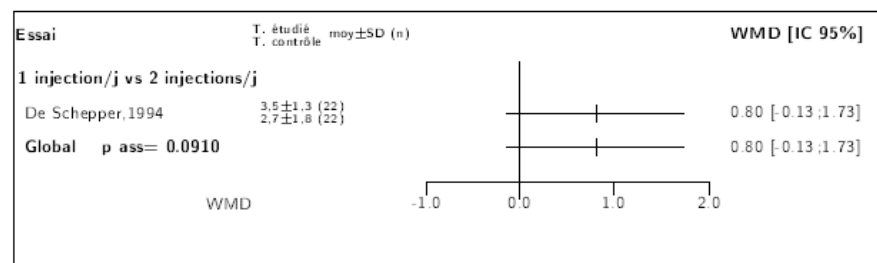
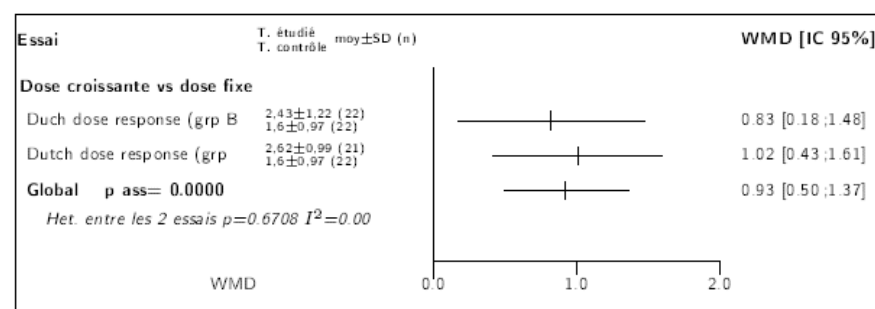


Figure 22. Changement vitesse de croissance SDS (syndrome de Turner)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

## Conclusion

En résumé, dans le syndrome de Turner, la méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de :

- vitesse de croissance ;
- taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai) et,
- taille finale (1,15 SDS [0,73-1,57], fondé sur les résultats d'un essai (dose : 0,30mg/kg/semaine soit 0,043 mg/kg/j en six injections par semaine).

En termes de relation dose-effet, la méta-analyse suggère qu'un traitement plus intense entraîne un effet plus important (taille adulte et vitesse de croissance) dans cette indication.

### 2.6.4.1.2. Etudes observationnelles

Dans les études de cohorte réalisées (Annexe 8) on observe que les traitements par hormone de croissance dans le ST permettraient à ces femmes d'augmenter leur taille adulte d'environ 6 ou 7 cm par rapport à la taille adulte projetée. D'après ces études, elles pourraient atteindre une taille d'environ 150 cm (variable selon les pays). Cette augmentation de taille varie cependant de 3 à 17 cm selon les cohortes. Mais, bien que les femmes traitées soient plus grandes que les femmes non traitées, leur taille reste inférieure à la normale (< -2 SDS). Enfin, ces études présentent des biais méthodologiques avec en particulier une surestimation du gain de taille lié au traitement par GH. Les résultats obtenus ne permettent pas de confirmer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Ils sont toutefois compatibles avec le gain de taille adulte retrouvée dans la méta-analyse

Il pourrait être conclu de ces études que l'efficacité du traitement par GH dépendrait des facteurs suivants :

- de la précocité d'instauration (le traitement devant être débuté avant l'âge de 8 ans) et de sa durée et de paramètres tels que la posologie utilisée, le nombre d'injections hebdomadaires, les tailles parentales, l'âge au début de la puberté ;
- de la durée du traitement : il semble que plus la durée de traitement par GH a été longue avant la prise d'estrogène, plus la taille adulte est grande ;
- de l'âge de début de traitement par GH qui joue aussi un rôle. Cet âge de début est souvent tardif, dépendant de l'âge au moment du diagnostic ;
- des modalités d'administration du traitement (une injection 3 fois par semaine au lieu d'une injection par jour) et des doses utilisées (des tailles adultes plus élevées étant observées dans les études utilisant les posologies les plus fortes).

### 2.6.4.2. Bénéfices au plan psychologique et de la qualité de vie

Dans le syndrome de Turner, la recherche bibliographique a permis d'identifier une étude évaluant les bénéfices des traitements au plan cognitif (118) et 5 études au plan psychologique et social (110,119-122).

#### ► Bénéfices au plan cognitif

En 1997, Ross *et al.*, (118) ont évalué l'impact des traitements par hormone de croissance au plan cognitif chez 40 enfants atteints du syndrome de Turner et âgés de 9 ans en moyenne. Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé visant à évaluer l'impact des traitements sur la taille finale, l'étude consistait en une comparaison des performances cognitives (intelligence (1 test), performances scolaires (2 tests), mémoire verbale et non verbale (3 tests), langage (3 tests), perception visiospatiale (4 tests), perception visiomoteur (3 tests), impulsivité/attention (3 tests), aspects émotionnels (1 test)) de 20 patientes traitées par hormone de croissance (pendant 2 à 7 ans) à 20 patientes sous placebo. Les 2 groupes étaient comparables en termes d'âge, de durée de traitement, de statut socio économique, d'origine ethnique et de caryotype. Aucune différence significative sur aucun des domaines évalués n'était constatée. Ross *et al.* concluaient à l'absence d'impact sur les fonctions cognitives, dans le syndrome de Turner, de l'hormone de croissance quelques soient les durées de traitement (118,323).

#### ► Bénéfices au plan psychologique

En 1993, Rovet *et al.* ont évalué l'impact des traitements par hormone de croissance au plan psychologique (estime de soi et image, relations sociales et fonctionnement familial) chez 86 enfants ayant un syndrome de Turner et suivis pendant 2 ans ou plus et âgés en moyenne de près de 11 ans (110). Les données rapportées dans cette étude concernaient un sous groupe des patientes participant à l'étude *Canadian Growth Study* (111). Les bénéfices en termes d'estime de soi étaient évalués via *The Piers-Harris Self-Concept Inventory* et ceux en termes de comportement et fonctionnement social via *The Achenbach's Child Behaviour Checklist* (CBCL). A 18 mois, Rovet *et al.* montraient des différences significatives en termes d'estime de soi et de fonctionnement social (relations amicales, popularité, moindres taquineries) en faveur du groupe traité par hormone de croissance *versus* le groupe contrôle. Les auteurs concluaient à un impact de l'hormone de croissance en termes psychologique chez les enfants atteints du Syndrome de Turner (110). Toutefois, dans une méta-analyse publiée en 2007, Baxter *et al.* (324) émettaient des réserves importantes quant à la validité des résultats de cette étude du fait de résultats non rapportés sur l'ensemble des tests effectués ainsi que cette analyse en sous groupe ne concernant que la moitié des patientes de l'essai.

Huisman *et al.* ont cherché à évaluer, en 1993, l'effet de 2 ans de traitement par hormone de croissance chez 38 jeunes filles (âge moyen à l'inclusion 12,2 ans +/- 3,8 ans) en termes de fonctionnement psychologique et social et d'estime de soi (*Social Anxiety Scale for Children*, *Child Behavior Check-list*, *Piers-Harris Self-Concept Scale*, *Therapy Evaluation Scale*, *Silhouette Apperception Technique*, *Teacher Rating Form*) via une comparaison avant/après (122). L'étude ne montrait pas de variations significatives après traitement en termes d'estime de soi, d'anxiété et de fonctionnement social et de troubles du comportement (122).

En 1998, Lagrou *et al.* ont comparé le fonctionnement psychologique et social ainsi que l'estime de soi de 31 enfants ayant un syndrome de Turner traités par hormone de croissance pendant 2 ans et répartis en 3 classes d'âge (3-6 ans, 7-12 ans, 13-16 ans) (119). Le comportement psychologique et social a été évalué via *The Achenbach's Child Behaviour Checklist* (CBCL) et l'estime de soi via *The Youth Self Report* (YSR). En termes de comportement, les évaluations montraient des troubles de l'attention, des difficultés au plan social ainsi qu'un comportement de retrait et des niveaux de troubles de l'anxiété et dépressifs plus marqués dans les 2 classes d'âge



les plus jeunes (en particulier chez les 7-12 ans). Aucune variation n'était constatée pendant le traitement. Chez les 13-16 ans, des difficultés plus importantes en termes d'interactions sociales et de moindre estime de soi étaient constatées et, à 2 ans, une amélioration était constatée en termes d'estime de soi sous traitement. Les auteurs concluaient à des différences importantes en termes de fonctionnement psychologique et sociale et d'estime de soi des enfants ayant un syndrome de Turner en fonction de leur âge. L'étude ne comportant pas de groupe contrôle non traité, Lagrou *et al.* indiquaient que de petites améliorations étaient constatées sous traitement mais ne concluaient pas dans le sens d'un bénéfice des traitements (119).

En 2005, van Pareren *et al.* ont évalué le fonctionnement psychologique et social de 50 patientes ayant un syndrome de Turner (âgées en moyenne de près de 19 ans) et ayant participé à 2 essais cliniques évaluant l'effet de l'hormone de croissance en termes de taille finale (durée moyenne de traitement 7 ans) ainsi que celui d'un échantillon randomisé de 359 jeunes filles d'âge équivalent de la population générale (120). La taille moyenne des patientes ayant été traitées était dans les limites de la normale (environ -1 DS). Les évaluations concernaient le comportement, l'estime de soi, les troubles dépressifs, les attitudes corporelles, le fonctionnement familial, les stratégies de *coping*. Entre les patientes ayant un syndrome de Turner et la population générale, van Pareren *et al.* montraient en termes de comportement et de troubles dépressifs une absence de différence, une estime de soi significativement inférieure ainsi que des différences en termes d'attitudes corporelles (significatives) et de stratégies de *coping*. Le fonctionnement familial était significativement meilleur chez les patientes ayant un syndrome de Turner. Enfin, les indicateurs relatifs à la taille finale n'avaient aucun effet significatif sur aucun des domaines évalués. Les auteurs concluaient à la persistance de difficultés au plan psychologique et social y compris chez des patientes ayant atteint une taille dans les limites de la normale après traitement par hormone de croissance (120).

En 2006, dans une étude décrite en section 2.6.2.1, Carel *et al.* montraient également que les variables relatives à la taille et aux gains en taille après traitement par hormone de croissance n'avaient pas d'effet en termes d'estime de soi et de fonctionnement social dans le syndrome de Turner (121).

#### ► Bénéfices en termes de qualité de vie

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études évaluant l'impact de l'hormone de croissance chez des enfants ayant un syndrome de Turner. Deux études mesurant la qualité de vie de jeunes filles et/ou de femmes ayant été traitées par hormone de croissance dans leur enfance ont été sélectionnées (129,130). Ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet propre des traitements sur la qualité de vie des patientes (pas de groupe contrôle non traité). Néanmoins, elles renseignent sur les déterminants de la qualité de vie et en particulier sur les caractéristiques liées à la taille et à la satisfaction par rapport à la taille.

En 2006, Bannink *et al.* ont évalué la qualité de vie de 49 patientes ayant un syndrome de Turner âgées de 15 à 26 ans (moyenne 19,6 ans) et ayant participé à 2 essais cliniques évaluant l'effet de l'hormone de croissance à long terme (durée moyenne de traitement 7 ans) (129). La taille moyenne étaient de 160 cm +/- 6,5 (soit -1,2 SDS +/- 1,1). La qualité de vie a été estimée via 2 échelles génériques de mesure (*The Medical Outcome Study Short Form-36 Health Survey* (SF-36) et *The TNO/ALZ Adult Quality of Life* (TAAQOL)). La qualité de vie mesurée dans l'étude était équivalente aux données de référence. Les scores étaient significativement meilleurs que les standards de référence pour les domaines concernant le fonctionnement/les interactions sociales ainsi que les aspects émotionnels. Les principaux déterminants de la qualité de vie après ajustement sur l'âge et le statut socio économique étaient la satisfaction par rapport à la taille, le développement de la poitrine. Bannink *et al.* ne trouvaient pas d'association entre la taille et l'âge de la puberté et le niveau de qualité de vie. Les auteurs concluaient à une qualité de vie équivalente à celle de la population générale des patientes ayant un syndrome de Turner ayant

atteint une taille dans les limites de la normale et dont le développement pubertaire était conforme à leur âge (129).

Dans une étude française en population incluant 568 patientes ayant un syndrome de Turner et ayant été traitée par hormone de croissance (taille moyenne 150,9 cm +/- 5,6) (cf. 2.6.2.2 pour description de l'étude), Carel *et al.* concluaient également à une qualité de vie normale (130). Les auteurs indiquaient de plus que la taille adulte, la durée de traitement, l'âge en début de traitement, la dose et le gain estimé en termes de taille n'étaient pas associés au niveau de qualité de vie des patientes (130).

#### ► Conclusion

Dans le syndrome de Turner, la littérature ne permet pas d'identifier l'effet cognitif, psychologique et social et sur l'estime de soi. En termes de qualité de vie, aucune étude évaluant l'effet propre des traitements n'a été identifiée. La littérature indiquait que la satisfaction par rapport à la taille constituait un des déterminants de la qualité de vie (1 étude) mais montrait 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.

### 2.6.4.3. Autres bénéfices cliniques

#### ► Effet sur la composition corporelle

Lors de l'évaluation technologique réalisée au Royaume Uni pour le NICE en 2010 (192), 3 essais cliniques (275,325,326) rapportaient des données en termes de composition corporelle (poids kg, poids SDS, IMC, masse grasse (g/kg), masse maigre (g/kg)). Les résultats montraient une augmentation significative du poids par rapport au groupe non traité ou au groupe contrôle. Dans 2 de ces études, la masse grasse était plus importante dans le groupe non traité que dans le groupe non traité.

### 2.6.5. Tolérance, spécificités dans l'indication

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des indications de l'hormone de croissance ont été décrits dans le chapitre 2.4.7. « Tolérance et impact des traitements ».

Dans l'indication du syndrome de Turner, 3 études (111,275,287) ont analysé les effets indésirables *versus* placebo ou *versus* groupe contrôle non traité ; l'étude canadienne (111) a retrouvé 35 atteintes ORL dans le groupe traité par GH *versus* 17 dans le groupe contrôle non traité ( $p = 0,024$ ) ; dans l'étude de Quigley *et al.* (287) une augmentation de la fréquence des otites a été observée : 29 % dans le groupe GH *versus* 13 % dans le groupe placebo ( $p=0,037$ ). Aucun autre effet indésirable lié à l'hormone de croissance et spécifique du syndrome de Turner n'a été mis en évidence. Cependant, du fait du faible nombre d'individus inclus et le peu de recul dans le temps ne permettent pas de conclure sur la tolérance.

Dans 2 études observationnelles de tolérance, NCGS (156) ; étude GENESIS (données industrielles non publiées du laboratoire LILLY), des événements spécifiques ont été relevés à partir de registres de syndrome de Turner, sans comparaison à des enfants non traités. Des événements tels une dissection aortique, une péricardite, une insuffisance cardiaque, une HTA, un lymphœdème, des anomalies thyroïdiennes, une otite, une intolérance au glucose, une scoliose, une dysthyroïdie ont été décrits. Tous ces événements font partie de l'histoire naturelle du syndrome de Turner sans que l'impact de l'effet de la GH ait été spécifiquement analysé.

En 2008, l'étude observationnelle de Wooten *et al.* (322) chez des filles ayant un syndrome de Turner, a comparé les paramètres glycémiques entre un groupe traité par hormone de croissance

versus un groupe n'ayant jamais reçu d'hormone de croissance avant l'inclusion (76 traitées/26 non traitées). Elles étaient âgées de 13 ans en moyenne à l'inclusion. Dans le groupe traité, l'hormone de croissance a été instaurée à l'âge moyen de 8,7 ans et poursuivi pendant 4 ans en moyenne. L'étude a conclu à un indice de masse corporelle plus bas dans le groupe traité ( $22,2 \pm 4,7$  vs  $25,1 \pm 7,2$   $p=0,002$ ), à une surcharge en graisse moindre dans le groupe traité ( $28,2 \pm 8,3$  vs  $35 \pm 7,7$   $p<0,001$ ) et à la survenue moins fréquente d'une intolérance au glucose (7 % vs 28 % avaient une glycémie  $>1,40$  g au cours du test de surcharge orale en glucose) dans le groupe traité par hormone de croissance. Ces paramètres apparaissaient dès l'inclusion et persistaient à la fin de l'étude, en moyenne à l'âge de 17 ans.

## 2.6.6. Autres impacts des traitements

### ► Impact sur l'IGF-1

En 2010, l'évaluation technologique du NICE (192) a inclus 3 essais cliniques (275,325,326) étudiant le taux d'IGF-1 qui était plus élevé sous traitement que dans le groupe de sujets non traités.

### ► Impact sur les paramètres glycémiques

Dans l'évaluation technologique du NICE (192) de 2010, 1 essai (325) rapportait une glycémie à jeun significativement plus élevée sous GH que dans le groupe contrôle et une insulïnémie à jeun significativement plus basse dans le groupe traité, la glycémie à jeun a été mesurée dans un deuxième essai (326) et la différence n'était pas significative.

### ► Acceptabilité du traitement

En 1998, Lagrou *et al.* ont évalué la perception de la taille, l'acceptabilité des traitements par hormone de croissance ainsi que le fonctionnement psychologique et social chez 31 enfants ayant un syndrome de Turner traités par hormone de croissance pendant 2 ans et répartis en 3 classes d'âge (3-6 ans, 7-12 ans, 13-16 ans) (119). Ils montraient qu'avant l'âge de 6 ans la taille n'était pas perçue comme un problème et que les injections étaient difficilement acceptées. Pour les 3 groupes d'âge, avant le début du traitement, la perspective d'injections quotidiennes était perçue par les enfants comme « effrayante » (traduction des termes de l'article en anglais). Après 1 an de traitement, Lagrou *et al.* indiquaient que les injections continuaient d'être un problème pour la plupart des enfants de moins de 6 ans et pour une minorité dans les 2 classes d'âge supérieures. Les attentes en termes de taille adulte étaient irréalistes quelque soit l'âge mais avaient tendance à devenir plus réalistes avec l'âge. Aucune variation des attentes en termes de taille adulte en relation avec la réponse au traitement n'était observée. Lagrou *et al.* concluaient à des différences en termes d'acceptation des traitements, de perception des problématiques liées à la taille variables en fonction de l'âge des enfants dans le syndrome de Turner (119).

En 2008, Khatchadourian *et al.*, dans une étude rétrospective portant sur 72 patientes ayant un syndrome de Turner, ont analysé les facteurs contribuant à l'instauration ou non d'un traitement par hormone de croissance (158). 22 % des patientes à qui le traitement avait été proposé ne l'ont pas accepté. Khatchadourian *et al.* indiquaient que les raisons conduisant à ne pas accepter le traitement pour leur enfant n'étaient pas d'ordre économique (les traitements étant pris en charge intégralement par le système d'assurance santé) mais étaient : la présence de comorbidités importantes, refus du diagnostic par les parents associés à des symptômes anxieux et dépressifs, peur des injections quotidiennes et de leur impact au plan psychologique et en termes de performance scolaire, effet à long terme non connus, acceptation de la petite taille. Le caryotype, l'origine ethnique et le niveau d'éducation des parents n'étaient pas associés à la décision d'initier ou non un traitement. Les auteurs concluaient que les patientes ayant un syndrome de Turner

(et/ou leurs parents) ne considéraient pas toutes le traitement par hormone de croissance comme acceptable (158).

## 2.6.7. Evaluation économique

### 2.6.7.1. Rapport coût-efficacité

#### ► Données de la littérature

Dans cette indication, trois rapports d'évaluation technologique incluait une évaluation du rapport coût-/efficacité des traitements : les évaluations britanniques de Bryant *et al.* publiée en 2002 (3) et Takeda *et al.* publiée en 2009 (327) ainsi que l'évaluation canadienne de Barnejee *et al.*, du *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publiée en 2007 (328).

L'évaluation du rapport coût/efficacité des traitements de Bryant *et al.* était fondée sur une modélisation du rapport coût par cm gagné sur la taille adulte finale par patient. Outre le syndrome de Turner, elle concernait également les indications suivantes chez l'enfant : déficit en hormone de croissance, insuffisance rénale chronique, syndrome de Prader-Willi et petite taille idiopathique (3). L'évaluation de Takeda *et al.* était fondée sur une modélisation par patient du rapport coût par cm gagné sur la taille et du coût par QALy gagné (192). Celle de Barnejee *et al.* (328).était fondée sur une modélisation du coût par cm gagné sur la taille finale et du coût par QALYs (*Quality Adjusted Life Years*, i.e. années de vie ajustée sur la qualité de vie) et concernait exclusivement le syndrome de Turner (328). La méthodologie générale de l'évaluation de Takeda *et al.* (192).a été détaillée en 2.5.8, seuls les hypothèses spécifiques et résultats concernant l'indication syndrome de Turner seront détaillés. Les méthodologies et résultats des 2 autres évaluations sont développés ci-après.

#### *Evaluation britannique de Bryant et al. 2002 (3)*

##### Méthodologie générale

Les traitements étaient comparés à la stratégie absence de traitement par hormone de croissance (i.e. correspondant à la stratégie de suivi de la croissance).

Les coûts étaient estimés du point de vue du NHS et ont été actualisés au taux de 6 %. L'indicateur d'efficacité était la taille finale (taux d'actualisation 1,5 %) pour toutes les indications excepté celle du Prader-Willi pour laquelle l'indicateur était l'amélioration de la taille (en SDS) après 1 an de traitement. Le rapport coût-efficacité incrémental était le coût moyen attendu par cm gagné sur la taille finale. Les auteurs précisait que ce ratio devait être interprété avec prudence compte tenu des difficultés liées au choix d'une unité de mesure de l'effet des traitements satisfaisante. En effet, si la différence moyenne en termes de taille finale peut être considérée comme un indicateur satisfaisant de la mesure de l'efficacité des traitements, l'indicateur d'efficacité incrémental fondé sur le gain moyen en termes de taille finale ne permet pas de faire une distinction entre les individus et relativement à la taille. Ainsi, il était fait l'hypothèse que chaque cm gagné l'était pour tous les patients et bénéficiait de la même façon à chacun.

Les effets indésirables des traitements n'ont pas été pris en compte dans la modélisation. Les estimations se fondaient sur des scénarii de référence ainsi que sur des simulations de variations d'un ou plusieurs des paramètres principaux modèles (i.e. par exemple, durée totale de traitement, taux de perdus de vue, poids des enfants et doses). Enfin la modélisation était fondée sur des arbres de décision spécifiques à chacune des indications (diagnostiques et cliniques à partir de la littérature et/ou d'avis d'experts).

##### Hypothèses communes aux indications

Les hypothèses principales étaient les suivantes :

- l'indicateur d'efficacité à long terme des traitements était la taille finale ;
- les résultats des essais cliniques rapportant les effets des traitements étant en analyse *per protocole*, il a été supposé qu'il n'y avait pas de différence en termes d'efficacité entre les perdus de vue et les autres patients ;
- les taux de perdus de vue ont été estimés sur la base d'avis d'experts ;
- tous les arrêts de traitement intervenaient à l'issue de la première année de traitement et les patients ayant arrêté le traitement ont un bénéfice nul en termes de taille finale ;
- l'âge de début de traitement à partir de l'âge moyen de fin de suivi de la croissance, de la durée moyenne de traitement par hormone de croissance et du délai moyen entre l'arrêt des traitements par hormone de croissance et l'arrêt du suivi de la croissance ;
- les durées moyennes de traitement ont été estimées à partir des essais cliniques et plusieurs durées ont été testées afin de mesurer l'impact de ce paramètre sur les paramètres de coût ;
- la possible accélération de la puberté due à l'hormone de croissance n'a pas été prise en compte ;
- les doses étaient celles des essais cliniques et la variation de ce paramètre a été intégrée dans les analyses de sensibilité. Les doses ont été estimées relativement à la distribution par âge et par sexe des données de poids (50<sup>e</sup> percentile dans le *scenario* de base). La relation dose/effet n'a pas été prise en compte.

#### Paramètres spécifiques au syndrome de Turner

Les paramètres spécifiques de l'indication concernaient :

- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 5 ans et 11 ans (*scenarii* de référence) ;
- les gains en taille finale : 4,4 cm et 4,8 cm en fonction des *scenarii* de référence ;
- les doses : 0,30 mg/kg/semaine ;
- le taux de perdus de vue : 17 % à l'issue de la première année de traitement.

Une évaluation de l'impact des variations des paramètres des scénarii de référence a également été réalisée (durée de traitement de 8 à 12 ans, taux d'arrêt du traitement de 0 % à 20 % et poids des patientes (9<sup>e</sup> et 25<sup>e</sup> percentile)).

#### Résultats<sup>52</sup>

Les coûts totaux de traitement pour une patiente ont été évalués à 102 800 €, dont 3 % de coûts médicaux liés au suivi des patientes (consultations, imagerie, biologie). Le coût incrémental de traitement par hormone de croissance (pour une durée de 5 ans) et pour une patiente présentant un syndrome de Turner était évalué à un peu plus de 101 400 € dans les 2 *scenarios* de référence. Les gains moyens sur la taille finale par patiente étaient estimés, après ajustement et actualisation, à 3,54 cm et 3,87 cm selon les *scenarios* de référence.

L'estimation du coût incrémental pour chaque centimètre gagné sur la taille finale après 5 ans de traitement était comprise entre 26 260 € et 28 612 € (de 7 700 € à plus de 66 000 € dans les analyses de sensibilité).

Enfin, le coût annuel de traitement par hormone de croissance pour une patiente de 30kg était estimé à 16 623 €.

*Evaluation britannique de Takeda et al. 2010 (192)*

---

<sup>52</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2000) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 GB£=1,641629 €.



### Paramètres spécifiques au syndrome de Turner

Les paramètres spécifiques de l'indication concernaient :

- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 6 ans et 10 ans ;
- le pourcentage de filles dans l'indication (100 %) ;
- les tailles en début et fin de traitement (fondée sur les scores SDS spécifiques du syndrome de Turner), respectivement chez les patientes traitées -3,4 SDS et -1,8 SDS et chez les patientes non traitées - 3,3 et - 3,0 SDS ;
- les gains en taille (1,3 SDS et 9,3 cm), en termes de qualité de vie (0,069) ;
- les doses : 0,045 mg/kg/jour.

### Résultats<sup>53</sup>

Les coûts totaux de traitement pour une patiente ont été évalués à 86 393 €, Les gains incrémentaux étaient estimés à 9,3 cm et 1,54 QALY. Les ratios coût-efficacité était de 9 025 € par cm gagné et de 54 481 €/QALY.

Les analyses de sensibilité probabilistiques estimait la probabilité pour les traitements d'être coût-efficace au seuil de 30 000 £/QALY (soit 37 655 €) à 12 % dans cette indication.

*Evaluation canadienne de Barnejee et al. du Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2007 (328)*

### Méthodologie générale

Les traitements étaient comparés à la stratégie absence de traitement par hormone de croissance (i.e. correspondant à la stratégie de suivi de la croissance).

Les coûts étaient estimés du point de vue du système de santé canadien et ont été actualisés au taux de 5 %. Les indicateurs d'efficacité étaient la taille finale (non actualisée) et les QALYs (taux d'actualisation 5 %). Les rapports coût-efficacité incrémentaux étaient le coût par cm gagné sur la taille finale et le coût par QALY. Ils ont été estimés pour un horizon temporel vie entière. Les effets indésirables des traitements n'ont pas été pris en compte dans la modélisation. Les estimations se fondaient un modèle de décision analytique.

### Hypothèses principales

Les hypothèses principales étaient les suivantes :

- les estimations étaient principalement fondées sur les résultats de l'essai canadien de 2005 (110-112) : taille finale atteinte de 147,5 cm sous traitement *versus* 141,0 cm en l'absence de traitement pour une durée de traitement de 6 ans ;
- l'âge de début de traitement était de 10 ans ;
- la dose était de 0,050 mg/kg/jour.

L'ensemble des paramètres a été testé dans des analyses de sensibilité.

Les bénéfices des traitements sur la qualité de vie ont été estimés indirectement à partir d'une étude néerlandaise évaluant l'impact de la petite taille sur la qualité de vie (Busschbach *et al.*, (67)). Cette étude a évalué la qualité de vie de 25 femmes adultes présentant un syndrome de Turner et a estimé par la méthode du *Time Trade Off* la quantité d'espérance de vie que ces femmes seraient prêtes à échanger pour avoir une taille normale. 44 % d'entre elles étaient prêtes à

---

<sup>53</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2008) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 € = 0,796697 GB£.

« sacrifier » 4,2 % de leur espérance de vie. A partir de ce résultat, Barnejee *et al.* (328), ont estimé à 0,042 le QALY incrémental par année de vie avec une taille dans les limites de la normale (soit avec un horizon temporel de 80 ans, un gain total non actualisé de 3,36 QALYs). Les auteurs précisait que de fait, dans la mesure où dans le syndrome de Turner les traitements ne permettaient pas d'atteindre une taille dans les limites de la normale, le recours à ces données de qualité de vie conduisait à une surestimation des bénéfices des traitements sur la qualité de vie. La robustesse de la valeur du gain annuel sous traitement de 0,042 du *scenario* de référence a été testée dans les analyses de sensibilité (0,32 à 0,95).

## Résultats<sup>54</sup>

Les coûts totaux de traitement pour une cohorte hypothétique de patientes traitées de l'âge de 10 à 15 ans ont été évalués à 104 549 €. La taille finale atteinte sous traitement était de 147,5 cm *versus* 141 cm en l'absence de traitement, soit un gain de 6,5 cm. Vie entière, les gains en QALYs étaient de 2,77 (non actualisés) et de 0,63 (actualisés). Après 6 ans de traitement, les ratios coût-efficacité était de 16 085 € par cm gagné sur la taille finale (de 10 406 € à près de 21 640 € dans les analyses de sensibilité) et de 165 460 €/QALY (de 106 178 € à plus de 330 920 € dans les analyses de sensibilité).

Barnejee *et al.* (328) concluait que, même si les résultats devaient être interprétés avec prudence, il était peu probable que l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner soit coût-efficace à moins que les payeurs soient disposés à payer plus de 200 000 C\$/QALY (136 138 €). Pour être coût-efficace (seuil de 50 000 C\$/QALY, soit environ 34 000 €/QALY), il faudrait soit que les patientes soient disposées à échanger plus de 20 % de leur espérance de vie contre 4 %, soit que le coût d'1 mg de somatotropine diminue de 80 %.

Evaluation de l'efficience dans le contexte français

### Généralités et objectif

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'étude évaluant l'efficience des traitements dans le contexte du système de santé français et, dans l'indication « syndrome de Turner ».

L'approche retenue a donc consisté à évaluer le rapport coût/efficacité incrémental, i.e. coût moyen incrémental par cm gagné sur la taille finale dans cette indication (cf. 2.3.6.1 pour description générale de la méthodologie).

### Paramètres de l'évaluation spécifiques de l'indication

Dans cette indication, les paramètres de l'évaluation concernent uniquement les filles (100 % de la population).

Données d'efficacité et taille finale atteinte en l'absence de traitement

L'estimation des bénéfices du traitement en termes de taille finale atteinte a reposé sur les résultats de la méta-analyse (*scenario* de référence), fondée sur une étude (111). Les données des études observationnelles ont été prises en compte dans les analyses de sensibilité. L'hypothèse retenue dans le *scenario* de référence pour l'efficacité des traitements a été celle des résultats de l'étude canadienne de 2005 (111), soit une taille finale atteinte sous traitement de 147,5 +/- 6,1 cm *versus* 141 +/- 5,7 cm en l'absence de traitement (gain de +6,5 cm +/- 1,1 cm). Cette hypothèse était également celle retenue dans la modélisation de Bryant *et al.* (3). Elle intègre de fait l'évolution de la croissance en l'absence de traitement, i.e. une dégradation de l'écart entre la taille dans l'enfance par rapport à l'âge et celle constatée à l'âge adulte en l'absence de traitement (i.e de -3 ou - 3,5 SDS dans l'enfance à - 4SDS à l'âge adulte).

---

<sup>54</sup> Les résultats disponibles en dollars canadiens (année de référence 2007) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 € = 1,4691 C\$.



L'incertitude sur la valeur du paramètre « gain sur la taille finale par rapport à l'absence de traitement » a conduit à tester différents niveaux d'efficacité des traitements.

#### Coût des traitements

L'estimation du coût du traitement se fondait également sur la posologie de l'étude Canadienne dans laquelle la dose quotidienne était de 0,050 mg/kg (avis du groupe de travail) (111) et sur le coût d'1 mg de somatotropine (29,49 € dans le *scenario* de référence). Les analyses de sensibilité se sont fondées sur la fourchette de posologie recommandée dans le syndrome de Turner (entre 0,035 à 0,067 mg/kg/jour).

#### Poids

L'estimation du coût des traitements est dépendante de l'estimation du poids du patient. L'hypothèse d'un rapport poids/taille moyen constant durant le traitement a été retenue correspondant à - 3 SDS pendant la première année de traitement puis à -2 SDS les années suivantes.

#### Taille en début de traitement ou de suivi

L'hypothèse retenue pour la taille initiale est fondée sur les tailles moyennes à l'inclusion des patientes qui présentaient des tailles de -3,5 SDS dans les 2 groupes (119,1 cm à 10,3 ans dans le groupe traité et 122 cm à 10,9 ans dans le groupe non traité).

#### Age de début de traitement

Dans la fiche d'intérêt thérapeutique, il n'y a pas de limite d'âge inférieur de mise sous traitement mais la limite supérieure est un âge osseux de 12 ans. Par ailleurs, le diagnostic doit être fondé sur le caryotype.

Les essais et études incluaient des enfants âgés en moyenne de 2 ans à 19 ans. Massa *et al.* indiquaient qu'en Belgique, dans une étude publiée en 2005 et incluant 242 patientes traitées, l'âge moyen au diagnostic était de 6,6 ans, 22 % des diagnostics ayant lieu après 12 ans (254). Ranke et Lindberg indiquaient que l'âge moyen des patientes au début du traitement était de 9,7 ans (pour une durée moyenne de traitement de 7,1 ans) (329). L'âge de début de traitement retenu pour l'évaluation a été de 7 ans. L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à le tester pour des âges de première mise sous traitement allant de 5 à 9 ans.

#### Durée de traitement

La durée de traitement dépend de l'âge de début de traitement et de l'âge d'arrêt du traitement qui lui-même dépend du ralentissement de la vitesse de croissance et de l'âge osseux et de l'attitude du prescripteur par rapport à l'instauration d'un traitement estrogénique.

Le choix de la durée de traitement s'est fondé sur les durées des essais et études observationnelles ainsi que sur l'avis du groupe de travail, soit 5 ans. Des durées plus longues ont été testées dans les analyses de sensibilité (de 7 à 11 ans).

Chez les patientes ayant arrêté le traitement, l'hypothèse d'une persistance du gain en taille acquis sous traitement a été retenue (l'absence de persistance a été testée dans les analyses de sensibilité).

### Scénario de référence

Le scénario de référence concerne une patiente traitée dès l'âge de 7 ans pendant 5 ans et conduisant à un gain différentiel sur la taille adulte atteinte de +6,5 cm par rapport à l'absence de traitement. Les valeurs des paramètres du scénario de référence sont données dans le tableau 19.

**Tableau 19. Valeurs des paramètres du scénario de référence – Syndrome de Turner**

Paramètres	Valeur de référence	Intervalle de variation	Source
<b>Paramètres économiques</b>			
- Coût d'1 mg de somatotropine	29,49 €	[20-34]	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux de remboursement	100 %	-	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux d'actualisation	4 %	[0-5]	Préconisations CEESP et Recommandations CES (226)
<b>Paramètres d'efficacité</b>			
- Dose en mg/kg de poids corporel	0,050 mg	[0,035-0,067]	Fiches d'information thérapeutique HAS (22-24,227,228,330-332)
- Taille en début de suivi (absence de traitement) ou en début de traitement	-3,5 SDS	-	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Gain sur la taille adulte atteinte (traitement <i>versus</i> absence de traitement)	+ 6,5 cm	[4,28-8,72]	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
<b>Autres paramètres cliniques</b>			
- Poids :			
1 <sup>ère</sup> année de traitement	- 3 SDS	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail
Années suivantes	- 2 SDS		
- Âge de début du traitement	7 ans	[5-9]	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Durée de traitement	5 ans	[7-11]	Hypothèse d'après Ranke et Lindberg (329) et avis du groupe de travail
- Taux d'arrêt du traitement à 1 an	10 %	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail
- % de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance <1 DS ou < 2cm/an)	5 %	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail

DS : déviation standard ; SDS : *score deviation standard*

### Résultats

Dans le cadre du scénario de référence, les coûts annuels de traitement par somatotropine d'une enfant traitée dès l'âge de 7 ans variaient d'environ 7 000 € à près de 10 200 € par an, ce qui représentait pour une durée total de traitement de 5 ans un coût total d'environ 45 140 €.

En tenant compte des arrêts de traitement, le coût total moyen de traitement par patient était de 31 460 € pour une efficacité incrémentale *versus* l'absence de traitement de moins de 5 cm, soit un ratio coût/efficacité d'environ 7 870 €/cm gagné sur la taille adulte.

A l'issue du traitement (à 5 ans), les patientes observantes au traitement représentaient près de 73 % des patientes pour lesquelles un traitement avait été initié.

**Tableau 20. Coûts annuels de traitement actualisés, scénario de référence Syndrome de Turner – hors arrêt de traitement**

Durée totale de traitement*	Coût (€)
1 an	7 038
2 ans	8 838
3 ans	9 394
4 ans	9 686
5 ans	10 183
<b>Total</b>	<b>45 139</b>

\* : âge de début de traitement : 7 ans.

**Tableau 21. Analyse incrémentale (somatotropine versus absence de traitement) – scénario de référence Syndrome de Turner**

Coût total Patientes observantes (€)	Coût total Patientes ayant arrêté avant la fin du traitement (€)	Coût incrémental total moyen par patiente	Efficacité incrémentale* (cm)	C/E incrémental i.e. Coût/cm (€/cm)	Intervalle d'incertitude (valeur minimale et maximale du ratio C/E**) (€/cm)
32 996	4 091	36 987	4,7	7 868	5 508 - 25 717

\* : Gain moyen par patient en cm par rapport à l'absence de traitement, actualisé et ajusté sur les arrêts de traitement.

C/E : Coût-efficacité.

\*\* : dans les analyses de sensibilité.

### Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité portent sur les valeurs des paramètres suivants :

- coût d'1 mg de somatotropine ;
- efficacité des traitements ;
- âge de début de traitement ;
- durée de traitement ;
- dose ;
- gain de taille chez les patientes non observantes ;
- taux d'actualisation.

L'efficacité des traitements et la dose utilisée sont les paramètres qui font varier les estimations du rapport coût-efficacité dans les intervalles les plus larges. Une durée très longue de traitement (de l'âge de 7 à 18 ans) entraîne par ailleurs une augmentation importante du rapport coût/efficacité. A l'exception de ce dernier paramètre, les estimations du rapport coût/efficacité se situent dans un intervalle d'incertitude relativement peu important.

**Tableau 22. Analyses de sensibilité univariées - Syndrome de Turner**

Paramètre	Valeur scenario de référence	Intervalle de variation	Valeur minimum du ratio C/E incrémental	Valeur maximum du ratio C/E incrémental
Prix d'1 mg de somatotropine	29,49 €	20-34 €	5 336	9 072
Efficacité incrémentale des traitements	+ 6,5 cm	4,28-8,72 cm	5 865	11 950
Dose (mg/kg/jour)	0,050 mg	0,035 mg 0,067 mg	5 508	10 544
Age de début de traitement	7 ans	5-9 ans	6 560	9 606
Durée de traitement	5 ans	7 ans 11 ans	- -	12 203 25 717
Gain chez les patients non observants	Persistence du gain	Pas de persistence du gain	-	8 790
Taux d'actualisation	4 %	0-5 %	7 932	7 861

## Discussion

La présente évaluation a permis d'estimer, pour une taille adulte atteinte en deçà de la zone de normalité (-2,8 SDS), le rapport coût/efficacité de l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner s'établissait environ à 7 870 €/cm gagné sur la taille adulte.

En dehors des limites générales de la méthode décrite en partie 2.3.6.1, les principales limites de l'évaluation concernent, dans cette indication, l'appréciation de l'efficacité des traitements. En effet, l'estimation repose sur les données de la seule étude permettant une appréciation des bénéfices en termes de taille définitive *versus* l'absence de traitement (*Canadian Study* de 2005 (110-112)). Cette étude était de faible qualité méthodologique et incluait des patientes âgées en moyenne de 10,6 ans (cf. 2.6.4.1.1).

Compte tenu de l'incertitude existant sur les valeurs des paramètres de l'analyse, le ratio coût-efficacité du traitement pourrait s'établir entre environ 5 500 et 25 700 €/cm gagné (dans le contexte français).

Enfin, la relation dose-effet mise en évidence dans la méta-analyse n'a pas été modélisée.

Les résultats des estimations de Bryant *et al.* de 2002 (3), Takeda *et al.* (192) et de Barnejee *et al.* de 2007 (328) et l'évaluation économique menée dans le contexte français sont difficilement comparables compte tenu des hypothèses et des valeurs des paramètres différentes qui les fondent. Les principales divergences concernent les coûts, l'âge de début de traitement ainsi que les taux d'actualisation des coûts et des bénéfices (à des taux différents dans les études britanniques et absence d'actualisation des bénéfices en cm dans l'étude canadienne).

### 2.6.7.2. Analyse budgétaire

L'estimation de l'impact budgétaire des traitements par hormone de croissance pour l'Assurance Maladie en France a consisté à évaluer, en 2008, le coût des traitements dans la population des jeunes filles ayant un syndrome de Turner et âgées de 7 à 12 ou 16 ans en tenant compte du taux d'acceptation du traitement, ainsi que des taux d'arrêt à 1 an (inobservance et non réponse).

Les populations cibles ont été déterminés à partir des données INSEE (33), des données épidémiologiques disponibles dans la littérature et de l'avis du groupe de travail.

Concernant les paramètres relatifs aux taux d'arrêt du traitement, le groupe de travail a estimé que les hypothèses retenues dans l'évaluation de l'impact budgétaire pour le NHS de l'hormone de croissance dans l'indication « Syndrome de Turner » de Bryant *et al.*, au Royaume-Uni (3) n'étaient pas transposables à l'indication dans le contexte français (arrêt du traitement à l'issue de la première année de 17 %, puis pas d'arrêt de traitement les années suivantes). Des taux d'arrêt du traitement de 20 % à 3 ans paraissaient plus conformes à la situation française.

Les valeurs retenues relatifs à l'arrêt du traitement ont été les suivantes :

- pourcentage de non répondeurs à 1 an de 10 % ;
- taux annuel d'arrêt du traitement de 5 % (inobservance quelqu'en soit la raison) ;
- âge maximal de traitement de 12 ans et 15 ans.

L'ensemble des valeurs des paramètres de l'évaluation sont donnés dans le Tableau 23.

A partir d'une population cible de 1 260 filles présentant un syndrome de Turner, les paramètres de l'évaluation conduisaient à estimer la population qui serait effectivement traitée, dans le syndrome de Turner, entre 426 patientes (âge maximal de traitement 12 ans) et 995 patientes (âge maximal de traitement 15 ans)<sup>55</sup> pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie, s'élevant de 4,4 à 12,8 millions d'euros en 2008. Le détail des résultats est donné en annexe 6.

**Tableau 23. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « Syndrome de Turner » pour l'Assurance Maladie en 2008**

Paramètres	Valeur	Source
Dose (mg/kg/jour)	0,050	Fiches d'information thérapeutique HAS (22-24,227,228,330-332)
Taux de remboursement	100 %	
Coût moyen des traitements (€/mg)	29,49	Estimation d'après Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
Prévalence à la naissance	1/2 500	D'après Karlberg et Albertsson-Wikland, 1995 (102)
Répartition filles/garçons	100/0	Hypothèse
% d'enfants diagnostiqués et traités	2/3	Hypothèse d'après littérature (notamment Khatchadourian <i>et al.</i> , 2008 (158)
Taux d'arrêt du traitement à 1 an	10 %	Avis du groupe de travail
% de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance < 1 DS ou < 2 cm/an)	5 %	Avis du groupe de travail
Durée de traitement (années)	5 à 9	Hypothèse

DS : déviation standard

<sup>55</sup> En 2004, dans son étude (229), la CNAMTS estimait la population traitée à 888 filles dans cette indication (estimation à partir de données relatives à la période 09/1999-08/2001).

## **2.6.8. Données d'utilisation et études post inscription**

### **2.6.8.1. Enquête nationale inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance**

L'étude menée par la CNAMTS en 2004 (229) (cf. section 2.5.9.1 pour description générale), sur 368 patientes ayant un syndrome de Turner (soit 12,8 % du total), ce qui correspondait à un effectif pour la France entière de 888 patientes traitées. Leur âge moyen en 2001 était de 12,5 ans. Pour 32 filles (8,7 %), une pathologie sévère était associée au syndrome de Turner. L'objectif était de décrire la population traitée et d'évaluer les pratiques au regard de la conduite thérapeutique de référence

La taille moyenne des pères et la taille moyenne des mères était significativement inférieure à celle de la population générale des hommes et de la population générale des femmes (respectivement -0,3 DS [-0,2 -0,4] et -0,4 DS [-0,3 -0,5]).

Selon la FIT (22), le seul critère limitant la mise sous traitement est l'âge osseux : il atteignait ou dépassait 12 ans pour 6,0 % [4,0 ; 7,9] des patientes pour lesquelles un caryotype figurait au dossier médical. Plus de 75 % des patientes avaient une taille  $\leq -2$ DS par rapport à la courbe de croissance française de référence (5).

A la fin de la période étudiée, 67 filles (18,2 %) avaient interrompu le traitement sans notion de reprise. Un ou plusieurs motifs avaient conduit à arrêter le traitement. Le motif d'arrêt le plus fréquent était l'atteinte d'un âge osseux ou d'une taille adulte.

La durée moyenne de traitement observée était de 5,6 ans [5,4 ; 5,8]. Le gain de taille moyen annuel était de +0,42 DS [0,40 ; 0,45] par rapport à la courbe de croissance du syndrome de Turner. Il était de +0,19 DS [0,17 ; 0,21] par rapport à la courbe de croissance nationale de référence (5).

### **2.6.8.2. Etudes post inscription en cours**

Aucune étude post inscription à la demande de la HAS n'est en cours actuellement. Historiquement, il avait été demandé au laboratoire Serono pour la spécialité Saizen en 2000 de suivre les enfants traités par hormone de croissance dans les premières indications revendiquées chez l'enfant, y compris le syndrome de Turner. Cette demande d'étude a été annulée lors de l'extension d'indication chez l'adulte en 2002 à la demande du laboratoire compte tenu du nombre de suivis demandés par les autorités.

## 2.6.9. Conclusion

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

Le syndrome de Turner (ST) est une anomalie chromosomique caractérisée par la présence d'un seul chromosome sexuel, le chromosome X, fonctionnel, qui conduit à un phénotype féminin. Le second chromosome sexuel peut être totalement ou partiellement absent. Le syndrome de Turner n'implique pas de déficit en hormone de croissance. La petite taille s'explique en partie par la perte d'une copie du gène SHOX sur le chromosome X. Le ST est l'un des désordres génétiques les plus fréquents chez les sujets féminins et sa prévalence est estimée à 1/2000 à 1/3 000 filles nées vivantes. Les anomalies chromosomiques caractéristiques du ST donnent lieu à un éventail de manifestations cliniques, dont les plus fréquentes sont une petite taille et une insuffisance ovarienne. La plupart des sujets ayant un ST ont une intelligence normale mais environ 10 % présentent un retard de développement. Les symptômes et le pronostic dépendent, du moins en partie, du caryotype. Le ST est accompagné d'une augmentation de la morbidité (risque élevé de maladies de la thyroïde, diabète, cardiopathies ischémiques, hypertension artérielle et accidents vasculaires cérébraux et risque relatif augmenté de cirrhose du foie, ostéoporose, fractures, cancer colorectal et malformations congénitales du cœur, du système urinaire et de la tête et du cou) et de la mortalité (risque de décès près de trois fois supérieur à celui de la population générale).

Le diagnostic de ST peut se faire à différents stades du cycle de vie, selon le moment d'apparition et la sévérité des symptômes. Il est estimé qu'entre un cinquième et un tiers des filles atteintes de ST sont diagnostiquées à la naissance, en présence de signes évocateurs (œdème des mains et des pieds, cou palmé) et qu'un tiers sont diagnostiquées pendant l'enfance à l'occasion d'investigations menées pour une petite taille. La plupart des autres cas sont diagnostiqués au cours de l'adolescence ou de la vie adulte chez des sujets chez qui la puberté est retardée ou qui présentent des problèmes de fertilité.

La croissance des enfants atteints de ST est caractérisée par les aspects suivants :

- un léger retard de croissance intra utérin pouvant aboutir à une petite taille et/ou petit poids pour l'âge gestationnel à la naissance ;
- une variabilité importante de la taille pour l'âge, de même amplitude que parmi la population féminine générale ;
- une période de croissance prolongée pouvant s'étendre jusqu'après l'âge de 20 ans, en raison du retard de soudure des cartilages de conjugaison ;
- une taille adulte corrélée à celle des parents ;
- une taille adulte moyenne inférieure d'environ 20 cm à celle des femmes sans syndrome de Turner appartenant à la même population (même groupe ethnique et même environnement).

Au plan psychologique et social, la seule petite taille ne paraît pas à elle seule expliquer les difficultés des patientes ayant un syndrome de Turner. La littérature indique que les anomalies génétiques et leurs conséquences, les comorbidités, les questions relatives à la puberté et à la sexualité ainsi que les signes dysmorphiques associés au syndrome sont également susceptibles d'induire une détérioration importante au plan du fonctionnement psychologique (en particulier en termes d'estime de soi) et social.

La qualité de vie des enfants ayant un syndrome de Turner n'a pas été évaluée. Chez l'adulte, une étude française a montré que la qualité de vie des jeunes femmes ayant un syndrome de Turner était équivalente à celle de la population générale et indépendante de la taille. L'existence d'une



complication cardiaque, d'une atteinte otologique était significativement associée à une altération de la qualité de vie.

La méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de taille finale (1,15 SDS [0,73-1,57], fondé sur les résultats d'un seul essai ainsi que sur la vitesse de croissance et la taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai). En termes de relation dose-effet, un traitement plus intense entraîne un effet plus important (taille adulte et vitesse de croissance) dans cette indication.

Des études observationnelles ont montré que les traitements par hormone de croissance accélèrent la vitesse de croissance dans le ST et permettaient un gain sur la taille adulte d'environ 6 ou 7 cm (mais pouvant varier de 3 à 17 cm selon les études) par rapport à la taille adulte projetée. Mais, ces études présentent des biais méthodologiques avec en particulier une surestimation du gain de taille lié au traitement par GH et les résultats obtenus ne permettent pas de confirmer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille. Par ailleurs, bien que les femmes traitées soient plus grandes que les femmes non traitées, leur taille reste inférieure à la normale (< -2 SDS). Enfin, de ces études il ressort que l'efficacité du traitement dépendrait de sa précocité et de sa durée et de paramètres tels la posologie utilisée, le nombre d'injections hebdomadaires, les tailles parentales, l'âge au début de la puberté.

La littérature ne permet pas d'identifier d'effet cognitif, psychologique et social et sur l'estime de soi. En termes de qualité de vie, aucune étude évaluant l'effet propre des traitements n'a été identifiée. La littérature indiquait que la satisfaction par rapport à la taille constituait un des déterminants de la qualité de vie (1 étude) mais montrait 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.

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.

La littérature montre que l'acceptabilité des traitements varie en fonction de l'âge des patientes (en particulier, taille non pas perçue comme un problème et injections difficilement acceptées avant 6 ans), la perspective d'injections quotidiennes étant perçue avec une appréhension importante par les enfants quel que soit leur âge. La décision d'instaurer ou non un traitement ne dépend pas du caryotype et du niveau d'éducation des parents et, au plan parental, les raisons conduisant à ne pas accepter le traitement concernaient la présence de comorbidités importantes, le refus du diagnostic, la peur des injections et de leur impact au plan psychologique et scolaire, les effets à long terme non connus ainsi que l'acceptation de la petite taille de leur enfant.

Au plan économique, deux études britanniques (2002 et 2009) et une étude canadienne (2007) ont estimé le coût incrémental pour chaque centimètre gagné sur la taille finale. Après 5 à 6 ans de traitement les estimations étaient comprises entre 9 025 et 28 612 €/cm gagné. Deux de ces 3 études ont en outre, évalué les coûts par QALYs gagnés de l'hormone de croissance. L'étude canadienne concluait que ce traitement n'était probablement pas coût-efficace compte tenu de la disposition à payer des payeurs et l'étude britannique de 2009 que la probabilité que ces traitements soit coût efficace dans le syndrome de Turner était de 12 %. L'évaluation menée dans le contexte français, qu'il est difficile de comparer aux évaluations menées au Royaume-Uni et au Canada (en particulier compte tenu des divergences méthodologiques) est plus favorable au traitement et conduit à un ratio coût-efficacité de 7 868 €/cm gagné sur la taille adulte, variant de 5 500 € à 25 700 € dans les analyses de sensibilité. Les principales limites de l'évaluation concernent l'appréciation de l'efficacité des traitements fondée sur une seule étude de faible

qualité méthodologique. Enfin, l'analyse budgétaire estime la population traitée entre 426 et 995 jeunes filles, selon l'âge jusqu'auquel elles sont effectivement traitées, pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie s'élevant de 4,4 à 12,8 millions d'euros en 2008.

Aucune étude post inscription à la demande de la Commission de la transparence n'est en cours actuellement, une demande d'étude formulée en 2000 a été annulée en 2002.

► **Avis du groupe de travail**

*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.*

Les données cliniques présentées ont été estimées exhaustives. Les essais cliniques sont peu nombreux et de qualité limitée. C'est pourquoi les experts ont souligné l'importance des données observationnelles, malgré les biais soulignés ci-dessus. Le groupe a estimé important d'exprimer les résultats sur la taille adulte par rapport à la taille de la population générale. En effet, les femmes ayant un ST se comparent aux autres femmes de la population générale avec lesquelles elles vivent et non à une seule population de patientes ST.

Dans le syndrome de Turner, l'efficacité de la GH est plus importante la première ou la deuxième année par rapport aux années suivantes. De plus, l'écart entre les courbes de croissance de Turner et celles de la population générale s'accroît avec le temps, c'est pourquoi la durée de l'étude est importante pour l'évaluation d'un essai clinique dans cette population.

En termes de quantité d'effet, les résultats de la méta-analyse sur la taille adulte de +1,15 SDS (1 essai) ou de +1,40 SDS sur la taille en fin d'essai (2 essais) correspondent à ce qui est observé dans la pratique. Ces données sont compatibles avec les résultats des données observationnelles par rapport à une population Turner de référence (non traitée), dont les résultats correspondraient à un gain de taille d'environ 6 à 7 cm.

Cependant, des réserves persistent sur la qualité de cette estimation en raison du peu de données d'efficacité disponibles alors que l'on dispose de 15 ans de recul depuis la mise sur le marché de la première hormone de croissance.

La pertinence de la taille d'effet de l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner a été discutée. Si elle est quantifiable (selon les résultats de la méta-analyse), il n'est pas possible de la qualifier en termes d'importance du bénéfice ressenti par le patient, en raison de la grande variabilité interindividuelle de ce bénéfice.

Le groupe de travail a considéré que le traitement par hormone de croissance est la première demande des familles. Ce traitement actuellement central, doit s'inscrire dans une prise en charge plus globale de la maladie où ne doivent pas être oubliés la prise en charge des autres aspects de la maladie : problèmes ORL, psychomotricité, vision dans l'espace, malformations cardiaques, etc. Le groupe a souligné que ces aspects sont souvent pris en charge tardivement.

Le traitement hormonal d'induction de la puberté doit être prescrit à l'âge théorique du déclenchement de la puberté. D'aucuns ont été tentés de reporter cette prescription le plus tard possible mais le résultat est controversé en termes de gain de taille et problématique en termes de qualité de vie.

## 2.7. Syndrome de Prader-Willi

### 2.7.1. Histoire naturelle et données épidémiologiques

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique due à une anomalie du chromosome 15 dans laquelle les gènes localisés dans la région 15q11-13 du chromosome 15 transmis par le père ne sont pas fonctionnels ou sont absents. Ce syndrome se caractérise par une hypotonie et des difficultés d'alimentation chez le nouveau né, suivies, dès la petite enfance, d'une hyperphagie entraînant une obésité morbide (333). Les autres caractéristiques de ce syndrome comprennent un retard de croissance staturale et pubertaire avec hypogonadisme et petite taille adulte, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement variables. Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et génétique. La prévalence du SPW est de l'ordre de 1/10 000 à 1/29 000 naissances vivantes (333-336).

Le diagnostic suppose la confirmation génétique d'une suspicion clinique, elle-même établie à partir d'une série de critères cliniques (critères de Holm (337), révisés en 2001 (338)).

#### ► Histoire naturelle et comorbidités

Les enfants ayant un SPW 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 (339). Dans une étude réalisée dans un district du Royaume Uni, il a été estimé que la mortalité globale des patients ayant un SPW, âgés de 3,4 à 56 ans était d'environ 3 % par an. Ce taux est plus de 20 fois supérieur à celui de la mortalité de la population de moins de 55 ans en Angleterre et au Pays de Galles, qui est de 0,13 % par an (340).

#### ► Croissance

Alors que la taille à la naissance est normale ou légèrement inférieure à la normale, 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 alors significativement petits pour leur âge et restent petits durant toute leur enfance (d'environ - 2 DS), malgré une vitesse de croissance relativement normale. Pendant l'adolescence, la vitesse de croissance diminue en raison d'une absence de poussée pubertaire. La taille moyenne finale des sujets adultes ayant un SPW est, aux Etats Unis, de 147 cm (- 2,8 DS) pour les filles et 155 cm (- 3,2 DS) pour les garçons (341) et, en Allemagne, de 150 cm pour les filles et de 162 cm pour les garçons (342). Une étude française comparant les données anthropométriques de 150 patients volontaires à celles d'autres pays suggère que les adultes français ayant un SPW ont un taux d'obésité plus élevé qu'au Royaume Uni et aux Etats Unis, mais une croissance similaire à celle observée aux Etats Unis et en Allemagne (343). Il semble cependant que l'abaissement de l'âge au diagnostic et à l'instauration de la prise en charge en France ait pour conséquence que les plus jeunes cohortes d'enfants avec un SPW soient moins obèses que les cohortes antérieures, au même âge (343).

Les enfants ayant un SPW 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 atteints de SPW (339). Une revue par Burman *et al.* révèle qu'une proportion importante (qui varie de 40 % à 100 % selon les tests de simulation de production de GH utilisés) des patients avec un SPW présentent un déficit en GH. Le degré de ce déficit est cependant variable, de léger

à sévère (344). Une étude française récente rapporte une prévalence de déficit en hormone de croissance de 80 % (345).

#### ► Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic du SPW se fait à un âge de plus en plus jeune, ce qui permet une prise en charge précoce afin de diminuer la morbidité et en particulier de prévenir l'obésité (346). En Suède, une étude auprès de 58 enfants et adolescents avec un SPW âgés de 5 à 18 ans, indique que le diagnostic était fait en moyenne vers l'âge de 2,5 ans (334). En France, une étude récente chez 142 patients avec un SPW âgés de 0,2 à 18,8 ans indique que le diagnostic a été établi à un âge médian de 3 mois, que 88 % des patients sont traités par GH et que l'âge médian de début de traitement est de 4,3 ans (345).

La prise en charge du SPW requiert une approche globale et multidisciplinaire. Elle comprend un diagnostic précoce à l'aide de tests génétiques, un traitement par hormone de croissance débuté avant l'âge de 2 ans, un régime alimentaire adapté et une activité physique régulière, un traitement hormonal de substitution éventuel, un soutien psycho social et un placement éventuel en institution à l'âge adulte (346).

## 2.7.2. Aspects psychologiques et qualité de vie

### 2.7.2.1. Aspects psychologiques

Au plan psychologique, 2 publications rapportaient que les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi pouvaient présenter des déficiences intellectuelles, des troubles du comportement ainsi que des troubles psychiatriques. Des difficultés d'apprentissage étaient également rapportées. Ces troubles étaient variables d'un individu à un autre (347,348).

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'études spécifiques évaluant l'impact d'une petite taille au plan psychologique dans cette indication.

#### ► Déficiences intellectuelles et difficultés d'apprentissage

Dans une revue publiée en 2006 (347), Tauber *et al.* indiquaient que chez les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi, le retard mental était rarement majeur et était extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Il était associé à des difficultés d'apprentissage, à des troubles du langage et de la parole majorés par des troubles psychologiques et comportementaux lorsqu'ils étaient présents. Il était précisé que les individus SPW présentaient à la fois des difficultés de langage expressif et réceptif (les premières étant plus importantes) mais il existait, comme pour les autres traits, une grande variabilité interindividuelle dans la gravité et le type des déficits de langage ; certains individus pouvant être non verbaux et les autres développer des compétences normales. Postel-Vinay *et al.* précisaient (348) que l'acquisition du langage se faisait avec retard et des difficultés d'expression étaient présentes chez presque tous les enfants. Il était cependant difficile de faire la part de ce qui était en relation avec la déficience intellectuelle et ce qui étaient dus à l'hypotonie et au défaut d'articulation. Ils précisaient en outre que le retard mental était habituellement léger ou modéré avec un QI entre 60 et 90 (avec une grande variabilité inter individuelle). Des faiblesses relatives en arithmétiques, raisonnement séquentiel, mémoire auditive et à court terme et des forces relatives en lecture, lecture-compréhension, mémoire à long terme, repérages spatiaux et visuels et exécution de puzzles étaient constatées.

#### ► Troubles du comportement

La littérature rapporte qu'il existait chez les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi, dès l'enfance, des troubles du comportement variés (347). Ces troubles apparaissaient généralement dès l'âge de 3 ans et s'accroissaient avec l'adolescence pour se stabiliser ensuite. Il s'agissait de tendances obsessionnelles, de crises de colère difficiles à contrôler qui pouvaient perturber l'organisation de la prise en charge, de la scolarisation et de la vie collective (348). Dans certains cas, les personnes atteintes du SPW pouvaient devenir agressives (348), les crises brutales de colère incontrôlable survenant souvent à l'occasion de frustrations mineures et pouvant aboutir à des violences physiques contre l'entourage ou à la destruction d'objets environnants (347).

Des comportements obsessionnels avec répétitions verbales, une grande instabilité émotionnelle, une immaturité affective, des difficultés en termes de socialisation et d'autonomie ainsi qu'une tendance dépressive étaient également rapportés (347,348).

#### ► Troubles psychiatriques

Tauber *et al.* (347) indiquaient que les tableaux psychiatriques de type névroses ou psychoses étaient rares chez l'enfant.

Chez l'adulte, la littérature indiquait que jusqu'à 30 % des personnes atteintes du SPW pourraient souffrir des troubles suivants : dépression, perte du contact avec la réalité, hallucinations, troubles bipolaires (fréquents) et autres psychoses (348).

#### 2.7.2.2. Qualité de vie

La recherche bibliographique a identifiée une étude mesurant la qualité de vie d'enfants ayant un syndrome de Prader-Willi (349).

En 2007, une étude multicentrique italienne menée chez 40 patients, âgés de 5 à 35 ans et plus, a cherché à évaluer la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi ainsi que la relation entre niveau de qualité de vie et caractéristiques cliniques (349). L'évaluation reposait sur le SF 36 et sur le questionnaire *The Child Health Questionnaire-Parent Form-50* en fonction de l'âge des patients. Chez les patients âgés de plus de 14 ans, tous scores confondus sur les domaines de la qualité de vie évalués étaient significativement inférieurs à ceux de la population générale excepté la vitalité. Les domaines les plus affectés étaient les domaines physiques et mentaux. Les variables qui influençaient le plus la qualité de vie étaient : le poids actuel, le poids de naissance et les caractéristiques faciales. Chez les patients de 14 ans et moins, seuls les domaines relatifs à la douleur et à la cohésion familiale n'étaient pas significativement affectés par rapport à la population générale. Les scores des domaines physiques et relatifs aux activités familiales étaient inférieurs chez les patients de 14 ans et moins présentant des caractéristiques faciales ou pour lesquels une diminution des mouvements fœtaux ou une léthargie infantile avaient été décrites. Enfin, l'estime de soi était moindre quand le score sur l'échelle *Mini Mental Score* était élevé. Les auteurs concluaient que le poids et les caractéristiques faciales des individus étaient les variables qui affectaient le plus la qualité de vie des patients dans le sens d'une diminution (349).

### 2.7.3. Recommandations internationales et conférences de consensus

En 2006, une réunion internationale de consensus (346) a fait les recommandations suivantes pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Prader-Willi :

Le diagnostic et la prise en charge de cette maladie complexe nécessite une approche multidisciplinaire.

L'accent a été mis en particulier sur :

- l'importance du diagnostic précoce par test génétique validé ;
- la prise en charge par hormone de croissance dès la petite enfance ;
- le contrôle des apports nutritionnels et l'exercice physique régulier ;
- la prise en charge adaptée au passage à l'âge adulte ;
- une réflexion sur des maisons spécialisées pour l'accueil des personnes ayant un syndrome de Prader-Willi ;
- la distinction entre les troubles du comportement et une maladie psychiatrique.

Les recommandations concernant la prise en charge par hormone de croissance sont les suivantes :

- l'objectif du traitement par hormone de croissance est d'améliorer la taille pendant l'enfance, la taille adulte et la composition corporelle ;
- d'après les études, les doses efficaces pour améliorer la composition corporelle sont environ de 0,035 mg/kg/jour ;
- le bénéfice du traitement par hormone de croissance est établi à partir de l'âge de 2 ans. Il y a probablement un intérêt à traiter dès 6 à 12 mois, en particulier en termes de développement moteur, musculaire et cognitif, et pour le périmètre crânien qui se normalise sous traitement ;
- en Europe, il est possible de commencer le traitement avant l'apparition du retard de croissance en raison de l'indication sur la composition corporelle ;
- depuis 2002, des cas de décès chez des enfants SPW ont été publiés. La plupart, indépendamment du traitement par hormone de croissance, ont été attribués à une complication d'une affection respiratoire préexistante (350). Une période à risque a été observée au cours des 9 premiers mois de traitement par hormone de croissance. C'est pourquoi il est conseillé d'une part de commencer le traitement avec de faibles doses et de les augmenter (0,009 à 0,012 mg/kg/jour) progressivement jusqu'à 0,035, mg/kg/jour, d'autre part d'éviter les taux élevés d'IGF1 et de surveiller les signes cliniques de surdosage (œdèmes, ronflements, céphalées, signes d'acromégalie..) ;

En 2010, le NICE a publié des recommandations (191) qui font suite à l'évaluation technologique de l'hormone de croissance chez l'enfant (192). Celles ci recommandent la GH dans chez les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi et précisent les critères d'arrêt du traitement.



## 2.7.4. Efficacité des traitements

### 2.7.4.1. Bénéfices sur la croissance et en termes de taille

#### 2.7.4.1.1. Méta-analyse des essais cliniques

##### ► Essais cliniques disponibles

Au total, 6 essais randomisés représentant 6 comparaisons<sup>56</sup> et regroupant 244 patients ont été inclus. Tous les essais concernaient l'évaluation de l'hormone de croissance (GH) *versus* pas de traitement. L'effectif moyen était de 28 patients par groupe (entre 6 et 35 par groupe). La première étude a été publiée en 1997, et la dernière en 2009. Tous les essais étaient en ouvert. Tous les essais inclus étaient rapportés en anglais. Aucun essai non publié n'a été trouvé. Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

Un essai a été exclu de l'analyse du fait de son caractère non randomisé. Il s'agit de l'essai du *Swedish National Growth Hormone Advisory Group* de 1997 (Lindgren et Ritzén, 1999 (351), Lindgren *et al.*, 1999 (352), Lindgren *et al.*, 1997 (353)).

Les données des essais inclus concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance en SDS (2 essais) ;
- changement taille en cm (2 essais) ;
- taille en fin d'essai en SDS (1 essai).

Le Tableau 24 et le Tableau 25 décrivent les principales caractéristiques des essais inclus dans cette méta-analyse ainsi que celles des patients. Le Tableau 26 donne l'analyse de la qualité méthodologique des essais.

Remarque méthodologies des essais : Sur les 6 essais randomisés disponibles dans le syndrome de Prader-Willi, seul 3 sont exploitables. Les essais par Festen *et al.* (125,354,355), Hauffa (356) et de Lind van Wijngaarden *et al.* (357) ne rapportent pas les écarts types des mesures et ne sont donc pas exploitables pour la méta-analyse. La publication de l'essai par Carrel *et al.* 2004 (358) ne permet pas d'évaluer la méthodologie de l'étude et son degré de protection vis à vis des biais. La publication est rédigée comme un article de travail fondamental et ne donne pas l'assurance de l'existence d'un protocole *a priori* (absence de critères d'inclusion, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires). De ce fait il est impossible d'évaluer la possibilité d'un biais de sélection et d'attrition.

##### ► Résultats

Dans la comparaison GH *versus* pas de traitement, GH est supérieur à pas de traitement en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD<sup>57</sup>=1,00, IC 95 % entre 0,33 et 1,67, p=0,0035, 1 essai ;
- changement taille (cm) : WMD=5,37, IC 95 % entre 4,36 et 6,38, p<0,0001, 2 essais ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD=4,48, IC 95 % entre 3,61 et 5,34, p<0,0001, 2 essais.

---

<sup>56</sup> lorsqu'un essai comporte plusieurs bras, il donne lieu à plusieurs comparaisons qui sont considérées en méta-analyses comme autant d'essais.

<sup>57</sup> : WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.



## ► Conclusion

Dans le syndrome de Prader-Willi, six essais cliniques ont porté sur la taille dans l'indication du syndrome de Prader-Willi. Il s'agissait d'essais cliniques de faible qualité méthodologique (essais non comparatifs, en ouvert -à l'exception d'un essai *versus* placebo sur 12 patients, de courte durée, sur des effectifs réduits).

La méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de :

- vitesse de croissance ;
- taille (en fin d'essai et changement entre le début et la fin de l'essai) : +1 SDS [IC95 % 0,33-1,57] à 1 an à la dose de 1 mg/m<sup>2</sup>/j (soit une dose très supérieure à celle recommandée en France).

Aucune donnée concernant un effet des traitements sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication.

Aucune donnée de relation dose/effet de qualité suffisante pour être retenue dans la méta-analyse n'est disponible pour le Syndrome de Prader-Willi.

**Tableau 24. Principales caractéristiques des études – Syndrome de Prader-Willi**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
GH vs pas de traitement			
Carrel, 1999 n = 35 vs 19 Myers <i>et al.</i> , 2000 (359), Carrel <i>et al.</i> , 1999 (360), Myers <i>et al.</i> , 1999 (361)	Syndrome de Prader-Willi Age moyen : 9,9 ans Fille = 48 Taille (SDS) : -1,1	GH 1mg/m <sup>2</sup> /j (Nutropin) pour 12 mois vs pas de traitement Durée traitement : 12 mois	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 12 mois attrition : non rapportée
Carrell, 2004 n = 15 vs 14 Myers <i>et al.</i> , 2007 (124), Carrel <i>et al.</i> , 2004 (358), Whitman <i>et al.</i> , 2004 (362) Whitman <i>et al.</i> , 2002 (123)	Syndrome de Prader-Willi Age moyen : 1,16 an Fille = 46 Taille (SDS) : ND Taille (cm) : ND	GH 1mg/m <sup>2</sup> /j durant 12 mois vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : non rapportée analyse en ITT : non spécifié taille finale : non
De Lind van Wijngaarden, 2009 n = 104 vs 0 De Lind van Wijngaarden <i>et al.</i> , 2009 (357)	Syndrome de Prader-Willi Age moyen : 4,7 ans Fille = 46 Taille (SDS) : -2,2	GH 1mg/m <sup>2</sup> /j (Genotropine) vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : non rapportée analyse en ITT : non
Festen, 2008 n = 15 vs 14 Festen <i>et al.</i> , 2008 (125), Festen <i>et al.</i> , 2007 (354), Festen <i>et al.</i> , 2006 (355)	Syndrome de Prader-Willi Age moyen : 2 Fille = 44 Taille (SDS) : -2,0 Taille (cm) : ND	GH 1 mg/m <sup>2</sup> /j vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : non rapportée Pays Bas, Suède
Haqq, 2003 n = 6 vs 6 Haqq <i>et al.</i> , 2003 (363)	Syndrome de Prader-Willi Age moyen : 9,7 ans Fille = 50 Taille (cm) : 128,9 cm	GH 0,043 mg/kg/j (Genotropin) pour 6 mois vs placebo pour 6 mois Durée traitement : 6 mois	Placebo Cross over suivi : 6 mois attrition : 14 % (2/14)
Hauffa, 1997 n = 7 vs 9 Hauffa, 1997 (356)	Syndrome de Prader-Willi Age moyen : 7,86 ans Fille = 37 Taille (cm) : 120,7 cm	GH 0,15 IU/kg/j pour 1 an vs pas de traitement Durée traitement : 2 ans	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 2 ans attrition : 11 % (2/19) monocentrique analyse en ITT : non

SDS : score deviation standard ; ITT : intention to treat – intention de traiter ; NA : données non disponibles

**Tableau 25. Principales caractéristiques des patients– Syndrome de Prader-Willi**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
GH vs pas de traitement			
Carrel (1999) Myers <i>et al.</i> , 2000 (359), Carrel <i>et al.</i> , 1999 (360), Myers <i>et al.</i> , 1999 (361)	Syndrome de Prader-Willi confirmé génétiquement ; naif pour la GH		Age moyen : 9,9 ans Fille = 4 Taille (SDS) : -1,1
Carrell (2004) Myers <i>et al.</i> , 2007 (124), Carrel <i>et al.</i> , 2004 (358), Whitman <i>et al.</i> , 2004 (362), Whitman <i>et al.</i> , 2002 (123)	Non défini		Age moyen : 1,16 an Fille = 46 Taille (SDS) : ND Taille (cm) : ND
De Lind van Wijngaarden (2009) De Lind van Wijngaarden <i>et al.</i> , 2009 (357)	Syndrome de Prader-Willi génétiquement confirmé par test de méthylation ; âge entre 6 mois et 16 ans (prépubertères)		Age moyen : 4,7 ans Fille = 46 Taille (SDS) : -2,2
Festen (2008) Festen <i>et al.</i> , 2008 (125), Festen <i>et al.</i> , 2007 (354), Festen <i>et al.</i> , 2006 (355)	Diagnostic du SPW confirmé génétiquement, âge entre 6 mois et 3 ans	scoliose >20°, faible apport calorique	Age moyen : 2 Fille = 44 Taille (SDS) : -2,0 Taille (cm) : ND
Haqq (2003) Haqq <i>et al.</i> , 2003 (363)	Syndrome de Prader-Willi, naif pour la GH, T4 libre et THS normales (avec sous sans traitement)		Age moyen : 9,7 ans Fille = 50 Taille (SDS) : 128,9 cm
Hauffa (1997) Hauffa, 1997 (356)	Syndrome de Prader-Willi confirmé, entre 3 et 12 ans, prépubertère, taille estimée < 3 <sup>e</sup> tertile		Age moyen : 7,86 ans Fille = 37 Taille (cm) : 120,7 cm

GH : *growth hormone* ; THS : traitement hormonal de substitution ; SDS : *score deviation standard* ; NA : données non disponibles

**Tableau 26. Analyse de la qualité méthodologique des essais (Syndrome de Prader-Willi)**

Essai	Évaluation de la méthodologie	Aveugle	Score de Jadad
GH vs pas de traitement			
Carrel (1999)	Attrition : non rapportée	Absence	1
Myers <i>et al.</i> , 2000 (359), Carrel <i>et al.</i> , 1999 (360), Myers <i>et al.</i> , 1999 (361)		d'insu	
Carrell (2004)	Attrition : non rapportée	Absence	1
Myers <i>et al.</i> , 2007 (124), Carrel <i>et al.</i> , 2004 (358), Whitman <i>et al.</i> , 2004 (362), Whitman <i>et al.</i> , 2002 (123)	La publication ne donne aucune information sur l'existence d'un protocole préalable. La publication est rédigé ecomme un article de travail fondamental. La publication ne permet pas d'exclure une attrition et/ou un biais de sélection.	d'insu	
De Lind van Wijngaarden (2009)	Attrition : non rapportée	Absence	1
De Lind van Wijngaarden <i>et al.</i> , 2009 (357)		d'insu	
Festen (2008)	Attrition : non rapportée	Absence	1
Festen <i>et al.</i> , 2008 (125), Festen <i>et al.</i> , 2007 (354), Festen <i>et al.</i> , 2006 (355)		d'insu	
Haqq (2003)	Attrition : 14 % (2/14)	Placebo	3
Haqq <i>et al.</i> , 2003 (363)			
Hauffa (1997)	Attrition : 11 % (2/19)	Absence	1
Hauffa, 1997 (356)		d'insu	

Figure 23. Taille en fin d'essai (SDS) (syndrome de Prader-Willi)

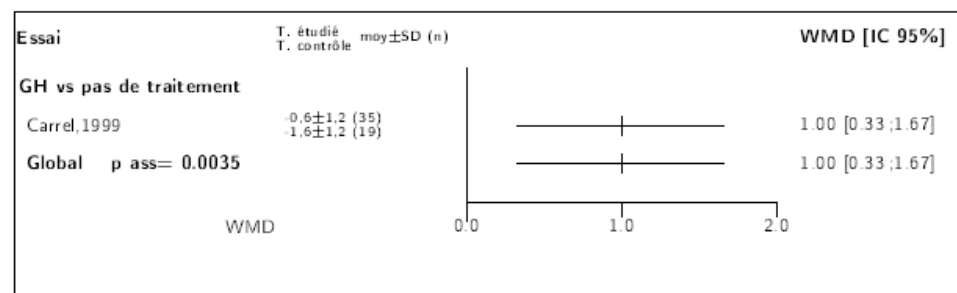


Figure 24. Changement de taille (cm) (syndrome de Prader-Willi)

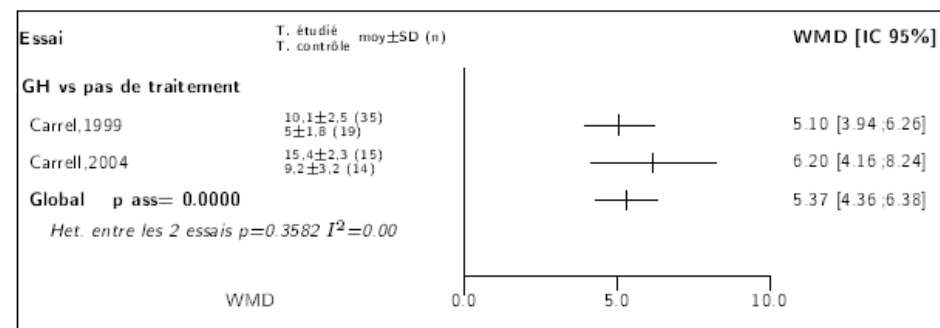
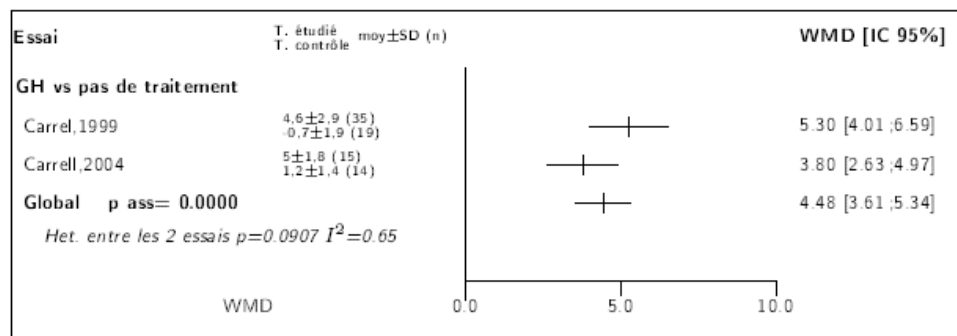


Figure 25. Vitesse de croissance SDS (syndrome de Prader-Willi)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

### 2.7.4.1.2. Etudes observationnelles

Au final le suivi de la cohorte KIGS (Annexe 8) a permis d'observer une efficacité de la GH sur la taille adulte de 1,24 SDS (sur 61 enfants). Cette étude qui présente des biais méthodologiques, en particulier une surestimation du gain de taille lié au traitement par GH, ne permet pas de confirmer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Toutefois, certains de ces résultats paraissent compatibles avec les gains de taille retrouvée dans la méta-analyse. Elle conclut par ailleurs à un effet de l'hormone de croissance sur le poids chez les patients ayant un syndrome de Prader-Willi.

### 2.7.4.2. Bénéfices en termes psychologique et sur la qualité de vie

#### ► Bénéfices en termes psychologique

Quatre études comparatives ont cherché à évaluer l'impact d'un traitement par hormone de croissance au plan cognitif, psychologique et social chez des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi (123-126). Deux études étaient contrôlées et randomisées (123,125). L'étude de Eiholzer *et al.* (126) était rétrospective, comparative mais ne comportait pas de groupe non traité. Deux des 4 études ont comparé des enfants traités pendant 2 ans à un groupe d'enfants non traités pendant 1 an, puis traités la seconde année (123,124). Trois des 4 études portaient sur des enfants âgés de moins de 3 ans à l'inclusion (124-126). La quatrième incluait des enfants et des adolescents (123). Au plan méthodologique, les quatre études portaient sur de petits effectifs et leur durée était de 2 ans au maximum, ce qui pouvait limiter fortement la validité des résultats.

#### Chez l'enfant et l'adolescent

En 2002, Whitman *et al.* (123) ont cherché à évaluer l'impact d'un traitement par hormone de croissance au plan psychologique et social via une étude contrôlée randomisée d'une durée de 2 ans et incluant 54 enfants avec un SPW. Les enfants inclus étaient âgés de 4 à 16 ans à l'inclusion et randomisés dans un groupe traitement pendant 2 ans et dans un groupe absence de traitement pendant 1 an puis traitement la deuxième année. Les items évalués concernaient le niveau de stress de la famille (mesuré via l'échelle *The Family Inventory of Life Events*) ainsi que les troubles du comportement mesurés chez l'enfant lui-même, rapporté par ses parents et ses enseignants via *The Offord Survey Diagnostic Instrument* (SDI) (diagnostic du DSM IV en première section et comportement en milieu scolaire, familial et relations sociales en seconde section). Aucune différence n'a été trouvée entre les groupes traités et contrôle et au sein des groupes sur les variables troubles de l'attention, anxiété, troubles compulsifs obsessionnels, violence et symptômes psychotiques. Aucune différence n'était constatée sur les symptômes dépressifs mais un effet significatif positif (réduction de ces symptômes) était constatée à 1 an et se maintenait à 2 ans. Une analyse en sous groupe (enfants de moins et de plus de 11 ans) indiquait que l'amélioration la plus importante en termes de symptômes dépressifs intervenait chez les plus de 11 ans. Les auteurs constataient par ailleurs une augmentation significative des troubles de l'attention et de l'hyperactivité chez les moins de 11 ans indépendamment du traitement. Concernant les symptômes spécifiques du SPW, il n'y avait pas de différence significative constatée entre les 2 groupes (un effet était constaté dans le groupe traité 2 ans : amélioration à 1 an mais avec retour au niveau de l'inclusion à 2 ans). Enfin, les parents rapportaient un impact positif des traitements (amélioration au plan physique, normalisation de l'apparence, tonicité, amélioration du fonctionnement familial, etc.). Les auteurs concluaient à l'absence de détérioration au plan du comportement de l'hormone de croissance chez les enfants ayant un SPW (123). Toutefois, l'étude au plan méthodologique comporte un certain nombre de réserves : effectifs, schéma et durée de l'étude, en particulier.

### Chez le très jeune enfant

En 2007, Myers *et al.* (124) ont évalué l'impact d'un traitement précoce par hormone de croissance en termes de développement au plan physique et cognitif. 35 enfants âgés de 4 à 37 mois ont été soit traités 2 ans, soit non traités pendant 1 an puis mis sous traitement 1 an. Le langage et les fonctions cognitives ont été évalués via *The Capute Scales Infant Language and Cognitive Development*. A 1 an, des différences étaient constatées en termes de langage et de capacités cognitives en faveur des traitements. A 2 ans, aucune différence n'était constatée entre les groupes traités 2 ans et traités 1 an. Les effectifs à partir desquels les données en termes de langage et de capacités cognitives étaient recueillis étaient faibles : 7 enfants dans le groupe traité 2 ans et 5 dans celui traité 1 an.

Dans une étude longitudinale rétrospective publiée en 2008, Eiholzer *et al.* ont comparé 36 enfants ayant un syndrome de Prader-Willi et âgés de 1 an +/- 0,1 an répartis en 3 groupes : 6 enfants traités par hormone de croissance entre 1994 et 1996, 12 enfants traités par hormone de croissance entre 1997 et 2000 et 8 enfants traités par coenzyme Q10 (126). Les traitements des enfants des groupes 2 et 3 comprenaient en outre une prise en charge active du poids visant à atteindre un poids supérieur au 50<sup>e</sup> percentile (*tube feeding/nutrition* entérale, conseils nutritionnels continus, kinésithérapie et éducation thérapeutique spécifique). Le développement psychomoteur était évalué via *The Griffith Test* (quotients de développement global, et par sous domaines : locomoteur, développement personnel et social, audition et parole, yeux et mains, performances cognitives). Avant traitement, à l'inclusion, aucune différence n'était constatée entre les 3 groupes sur le score global du quotient de développement. A 1 an, une augmentation significative de ce score était constatée dans les groupes traités par hormone de croissance et par la coenzyme Co-Q10, principalement du fait des améliorations constatées sur les sous domaines langage et locomotion. Les auteurs concluaient que les améliorations au plan psychomoteur sous traitement étaient vraisemblablement secondaires à des améliorations spontanées en termes d'activité psychomotrice et de communication associées à l'âge des enfants et/ou aux prises en charge spécifiques mises en œuvre en parallèle des traitements (126).

Festen *et al.* (125), dans une étude contrôlée randomisée, incluant 43 patients ayant un SPW, âgés de 6 mois à 3 ans à l'inclusion (âge moyen 2 ans), ont évalué l'impact à 1 an d'un traitement par hormone de croissance au plan du développement psychomoteur. L'échelle utilisée était le *Bayley Scales of Infant Development II* (BSID-II). Au plan psychomoteur, les résultats ont été calculés sur 29 des 43 enfants initialement inclus (15 enfants traités (âge moyen 2,3 ans à l'inclusion) et 14 dans le groupe contrôle (âge moyen 1,5 an à l'inclusion)). A 1 an, des améliorations significatives, en faveur des traitements, étaient constatées au plan du développement mental et au plan du développement moteur. Une grande variabilité interindividuelle était également constatée sur ces 2 plans. Les auteurs concluaient à un bénéfice significatif de l'hormone de croissance à 1 an au plan du développement psychomoteur.

### Conclusion

Les résultats des études quant à l'intérêt de l'hormone de croissance au plan psychologique et du développement cognitif étaient contrastés. Chez l'enfant de plus de 4 ans, une étude ne montrait pas de détérioration au plan du comportemental sous traitement. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il était difficile de conclure quant à l'effet propre des traitements au plan du développement cognitif et psychologique. En effet, dans cette tranche d'âge, les améliorations pourraient résulter des bénéfices de l'hormone de croissance au plan physique (tonicité, agilité, composition corporelle), ou des progrès spontanés constatés au plan du développement moteur à ces âges ou à la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire spécifique ou enfin à la conjonction des 3. La littérature suggérait que les améliorations au plan moteur autorisant les enfants à être capable de se tenir assis, puis debout et à marcher de façon autonome, leur permettant ainsi d'explorer et d'interagir avec leur environnement, résultaient en des améliorations importantes au plan du développement mental.



### ► Bénéfices en termes de qualité de vie

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études mesurant l'impact des traitements par hormone de croissance sur la qualité de vie chez l'enfant dans cette indication.

#### 2.7.4.3. Autres bénéfices cliniques

Dans l'indication du SPW, l'objectif du traitement n'est pas uniquement, à l'opposé des autres indications, le gain de taille mais également et principalement l'amélioration de la composition corporelle.

En 2006, Postel-Vinay *et al.* rapportaient que plusieurs études avaient montré qu'un traitement par hormone de croissance prescrite aux doses substitutives habituelles avait pour conséquences (348) :

- « une amélioration de la composition corporelle avec une diminution de la masse grasse de 8 % à 25 % selon les auteurs ; cet effet survenant surtout la 1<sup>ère</sup> année, le pourcentage de masse grasse se stabilisant entre 2 et 4 ans de traitement. Il existerait une augmentation de la masse maigre qui reste diminuée par rapport à la normale ;
- une augmentation de la densité osseuse ;
- une augmentation de la dépense énergétique de base. Dans le SPW, la dépense énergétique est diminuée et augmente significativement sous traitement avec une augmentation de l'utilisation des graisses ;
- une augmentation de l'agilité et des performances musculaires. Certains parents rapportent une amélioration spectaculaire de l'activité physique, une diminution de l'hypotonie. Ceci a été mesuré de façon objective dans certaines études à l'aide de tests de performance physique. Malgré ces améliorations la force musculaire et l'agilité restent en-dessous des normes ;
- une augmentation des capacités respiratoires en partie liée à l'effet de GH sur les muscles respiratoires.

En 2010, Carrel (364) a observé dans une cohorte de 48 enfants ayant un SPW, traité par GH pendant 6 ans, une diminution de la masse grasse, une amélioration de la taille, de la force motrice, du taux de HDL-cholestérol et une diminution des LDL sans modification de la glycémie ou de l'insulinémie.

Enfin, la littérature indique que même si le traitement par hormone de croissance normalise la croissance et améliore la composition corporelle, la masse musculaire reste diminuée, la masse grasse augmentée. D'autres mesures notamment diététiques, de rééducation physique demeurent indispensables.

### ► Essais cliniques portant en particulier sur la corpulence et la composition corporelle

Dans notre recherche orientée initialement sur la taille, la recherche d'étude n'a pas été exhaustive, de ce fait les études retrouvées sur les autres bénéfices que la taille ont été peu nombreuses. Elles sont de faible qualité méthodologique (très faibles effectifs, critères multiples, étude ouverte...) mais semblent montrer une baisse de l'IMC par rapport à l'augmentation spontanée de l'IMC dans le SPW, ainsi qu'une amélioration de la composition corporelle.

Un essai randomisé (363) a porté en particulier sur la taille, le poids, la fonction respiratoire et la composition corporelle du SPW. Cette étude a été randomisée contre placebo, en double aveugle, en *cross over* sur 2 périodes de 6 mois. La dose de GH a été de 0,043 mg/kg/jour. L'âge de début de traitement a été de 4,5 à 14,5 ans. Sur 6 mois de traitement, les principaux résultats ont été les suivants : le *Peak Flow* (l/min), le pourcentage de capacité vitale, le volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) de même que le nombre d'apnée et d'hypopnée enregistré par

polysomnographie a été amélioré (résultats non significatifs). La vitesse de croissance et le pourcentage de masse maigre ont été plus élevés sous GH. Cependant, les petits effectifs et la multiplicité des tests ne permettent pas de conclure de façon formelle.

En 2004, Whitman *et al.* aux Etats Unis (362) dans un essai randomisé contrôlé et ouvert chez 35 nourrissons âgés en moyenne de 15,5 mois, ont montré une amélioration de la composition corporelle après 6 mois de traitement par GH à la dose de 0,3 à 0,4 mg/kg/semaine : masse maigre augmentée de  $6,4 \pm 2,4$  kg à  $8,9 \pm 2,7$  kg et masse grasse diminuée de  $27,6 \pm 9,9$  % à  $22,4 \pm 10,3$  %.

Carrel *et al.* (365) ont réalisé une étude randomisée en 3 groupes traités par GH à 3 doses différentes ayant inclus un total de 46 patients. Cette étude faisait suite à une première étude qui avait comparé 1 groupe d'enfant SPW traité pendant 1 an et 1 groupe traité pendant 2 ans par GH. Les enfants avaient donc reçu un traitement par GH soit pendant 3 ans, soit pendant 4 ans et la période étudiée correspondait aux 2 dernières années de traitement. La dose de GH (NUTROPIN) selon les groupes était de 0,3 mg/m<sup>2</sup>/j, 1,0 mg/m<sup>2</sup>/j et 1,5 mg/m<sup>2</sup>/j. L'âge de début de traitement était de 12 ans en moyenne. Les résultats sur la croissance au cours de la dernière année (3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> année de traitement par GH) ont montré en fonction de la dose reçue : 4,4 cm par an, 4,4 cm par an et 5,9 cm par an gagné. Les taux d'insuline à jeun diminuent avec l'augmentation des doses de GH, de même la glycémie augmente 2h après une charge de glucose, le taux de masse grasse est d'autant plus bas que la dose de GH est forte.

Une étude de Festen *et al.* (366) contrôlée randomisée ouverte, pendant 2 ans a inclus un total de 91 patients SPW. Parmi eux 42 enfants âgés de moins de 3,5 ans venaient de terminer une étude au cours de laquelle ils avaient été traités pendant 1 an par GH et 49 enfants prépubères de plus de 3,5 ans avaient été préalablement traités 2 ans par GH. Ils étaient randomisés en deux groupes : traités par GH *versus* non traités pendant la première année, tous les enfants étaient traités pendant la deuxième année. Les enfants traités par GH étaient traités par GENOTONORM 1mg/m<sup>2</sup>/j. Age de début : 1 - 3 ans (nourrissons) et 3 - 14 ans (prépubères). Après 2 années de traitement, les résultats ont été les suivants :

- enfants prépubères : gain de taille après deux ans de traitement : de -2 à -0,6 SDS dans le groupe traité *versus* -2,5 à -2,6 dans le groupe contrôle,  $p < 0,001$  et pas de modification de l'IMC ;
- nourrissons : pas de différence significative en termes de taille, ni en termes d'IMC entre les groupes traités 1 ou 2 ans.

Dans l'évaluation britannique de 2010 (192), 4 études supplémentaires randomisées (354,357,358,360) ont été rapportées. Les critères analysés étaient variables selon les études : masse grasse (%), modification de la masse grasse, IMC (kg/m<sup>2</sup>), IMC (SDS), masse maigre (%). Les résultats des ces 4 études confirment globalement une amélioration des paramètres de composition corporelle, même s'ils ne sont pas tous significatifs (probablement en raison des faibles effectifs).

#### ► Essais cliniques portant sur d'autres critères.

D'autres bénéfices de l'hormone de croissance chez les sujets ayant un SPW ont été analysés dans des études qui n'ont pas été recherchés de manière systématique. On peut citer en particulier l'évolution de l'activité motrice chez les très jeunes enfants et l'évolution du syndrome métabolique.

### 2.7.5. Tolérance, spécificités dans l'indication

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des indications de l'hormone de croissance ont été décrits dans le chapitre 2.4.7 « Tolérance et impact des traitements ».

Deux études observationnelles ont spécifiquement analysé la tolérance de la GH dans le syndrome de Prader-Willi :

- En 2006 (367) l'étude épidémiologique longitudinale de Craig *et al* a décrit les événements indésirables (et non les effets) chez les 274 enfants ayant un syndrome de Prader-Willi suivis dans la base de données. Les événements indésirables graves observés ont été :
  - 5 décès dont 3 en relation avec insuffisance respiratoire, apnée du sommeil ou pneumonie, le quatrième chez une patiente épileptique, le cinquième dans le cadre d'une diarrhée avec déshydratation aiguë ;
  - 4 cas d'intolérance au glucose, 5 cas de diabète de type 2 pendant le traitement (enfants obèses ou en surpoids, de plus de 11 ans), 2 autres cas de diabète de type 2 sont apparus après l'arrêt du traitement ;
  - 1 cas de diabète de type 1 ;
  - 24 scoliozes, soit 9 %. Ce taux est bas en regard de la fréquence des scoliozes dans l'histoire naturelle des SPW.

La plus grande part des événements indésirables, relevés sans tenir compte de l'imputabilité, fait partie de l'histoire naturelle de la maladie et peuvent être liés à la prise de poids. Cependant, il reste à déterminer si certaines complications connues du SPW ne peuvent pas être majorées par l'hormone de croissance.

- En 2007 (368) l'étude ouverte de Crinò *et al*. a eu pour objectif d'évaluer les modifications de la glycémie et de l'insuline chez l'enfant ayant un SPW, obèse et non obèse avant et après le traitement par l'hormone de croissance, par comparaison à un groupe contrôle d'enfants obèses sans SPW. La dose de GH a été de 0,22 +/- 0,3 mg/kg/sem. Les 24 enfants ayant un SPW inclus étaient âgés de 1,4 à 9,8 ans ; parmi eux 16 étaient obèses, traités par GH depuis 2,7 +/- 1,3 ans. Les critères de jugement étaient la mesure de la glycémie et du taux d'insuline à jeun et à plusieurs temps après une charge orale de glucose. Résultats : avant le traitement par GH tous les patients étaient normoglycémiques et les taux d'insuline à jeun et après une charge en glucose étaient plus bas chez les SPW obèses que chez les enfants sains obèses, les paramètres glycémiques n'étaient pas différents entre les SPW obèses et non obèses. Après le traitement par GH, on retrouve une différence sur l'insulinémie à jeun, post prandiale et l'index de sensibilité à l'insuline entre les SPW obèses et les obèses sains, en faveur d'une plus grande résistance à l'insuline chez les patients SPW obèses.
- En conclusion, la GH contribue à augmenter la résistance à l'insuline des enfants ayant un SPW, particulièrement chez les patients obèses.

Depuis 2002, des morts subites ont été signalées chez des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi traités par hormone de croissance (5 dans la base KIGS) (367,369). La mortalité étant spontanément augmentée dans le syndrome de Prader-Willi, des recherches ont été effectuées pour déterminer la responsabilité de l'hormone de croissance. En 2008, Tauber *et al*. (350) ont fait une recherche exhaustive des cas de morts subites publiés chez des SPW pendant 27 ans, 64 cas ont été retrouvés, parmi lesquels 28 étaient traités par hormone de croissance. Avec ou sans traitement, et quelque soit l'âge des enfants, dans 61 % des cas, les décès ont été attribués à une infection ou à une insuffisance respiratoire. Les morts subites sous hormone de croissance ont été dans 75 % des cas observées pendant les 9 premiers mois de traitement. Il est possible que ces décès soient dûs à un effet de l'hormone de croissance en début de traitement, dans le cadre d'une hypertrophie amygdalienne ou adénoïdienne et de l'obésité préexistantes au traitement.

En conclusion, dans cette pathologie, le profil des effets indésirables spécifiques 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 aggravés par l'hormone de croissance.

## 2.7.6. Impacts des traitements

### ► Impact sur l'IGF-1

En 2010, l'évaluation technologique du NICE (192) a inclus 9 essais cliniques (125,353,354,357,358,360,363,366,370).qui démontraient une augmentation de l'IGF-1 statistiquement plus importante dans le groupe traité versus le groupe non traité par GH.

### ► Structuration de la prise en charge

Comme pour d'autres maladies rares, les experts indiquent que la possibilité de proposer une nouvelle possibilité thérapeutique a augmenté la motivation et l'intérêt des médecins pour cette pathologie et l'organisation de la prise en charge (348). Les propositions de prise en charge du syndrome de Prader-Willi s'appuient principalement sur l'entraînement moteur, sur des aides «comportementales» et sur l'organisation du mode de vie des personnes atteintes. Une approche précoce et multidisciplinaire, adaptée à l'individu et familiale pour permettre des soins de qualité est nécessaire.

### ► Scolarisation

Une scolarisation en milieu ordinaire des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi est souhaitable quand elle est possible, en particulier dès trois ans en école maternelle. Elle nécessite des adaptations (ex : cantine) et un soutien scolaire. Presque tous les enfants peuvent apprendre à lire et à écrire, avec l'aide d'un orthophoniste si nécessaire. L'acquisition de l'écriture peut être retardée par l'hypotonie et la petite taille des mains. Ces apprentissages de base sont importants pour leur avenir d'adultes. Beaucoup sont capables de mener à bien une scolarité primaire ordinaire et par la suite, il est souhaitable de poursuivre leur scolarisation le plus longtemps possible. Les capacités d'apprentissage sont améliorées dans des classes à petits effectifs et à un rythme adapté. Pour certains enfants une aide individuelle ou une scolarisation dans un établissement spécialisé type instituts médicoéducatifs (IME) est nécessaire. L'importance des troubles du comportement conditionne également les possibilités d'accueil en milieu ordinaire.

## 2.7.7. Evaluation économique

### 2.7.7.1. Rapport coût/efficacité

#### ► Données de la littérature

Deux évaluations du rapport coût/efficacité des traitements chez les enfants présentant un syndrome de Prader-Willi ont été identifiées dans la littérature (3,192). Les méthodologies générales de ces 2 évaluations ont été décrites en 2.5.8 (étude de Takeda *et al.* (192)) et en 2.6.7.1 (étude de Bryant *et al.* (3)). Seuls les hypothèses spécifiques et résultats concernant le syndrome de Prader-Willi seront détaillés ci-après.

#### *Evaluation de Bryant et al., 2002 (3)*

En 2002, Bryant *et al.* ont publié une évaluation du rapport coût/efficacité des traitements chez les enfants présentant un syndrome de Prader-Willi (3). Compte tenu des données d'efficacité disponible, l'évaluation s'est fondée sur une modélisation du rapport coût par unité de SDS gagné par patient ainsi que sur le rapport coût par cm gagné sur la taille finale<sup>58</sup>.

Les paramètres spécifiques du syndrome de Prader-Willi concernaient :

- la distribution des patients par sexe (50 % de garçons) ;
- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 5 ans et 11 ans dans le premier *scenario* de référence et 5 ans et 8 ans dans le 2<sup>e</sup> *scenario* et 8 ans et 8 ans dans le 3<sup>e</sup> *scenario* ;
- les gains en SDS à 1 an : 1,4 SDS (*scenario* 1), 1,0 SDS (*scenario* 2) et à 1 an 8,82 cm et 3,48 cm ;
- les gains sur la taille finale : 10, 38 cm (*scenario* 3) (cf. note de bas de page 58) ;
- les doses : 0,233 mg/kg/semaine (*scenario* 1), 0,35 mg/kg/semaine (*scenario* 2), 0,23 mg/kg/semaine (*scenario* 3) ;
- le taux de perdus de vue : 0 % durant le traitement.

Une évaluation de l'impact des variations des paramètres des *scenarii* de référence a également été réalisée (durée de traitement de 8 à 12 ans, taux d'arrêt du traitement de 0 % à 20 %).

#### Résultats<sup>59</sup> :

En fonction du *scenario* de référence, les coûts totaux de traitement pour un patient ont été évalués à 89 740 € et 138 000 € (*scenario* 1 et 2) et à 116 360 € (*scenario* 3), dont 3 % à 4 % de coûts médicaux liés au suivi des patientes (consultations, imagerie, biologie). Le coût de traitement par hormone de croissance et pour un patient ayant un syndrome de Prader-Willi était évalué à 91 000€ et 136 000 € (*scenario* 1 et 2) et à 113 700€ (*scenario* 3).

Les gains unitaires moyens par patient étaient estimés, après ajustement et actualisation, à 1,36 SDS et 0,97 SDS (*scenarii* 1 et 2) et à 9,85 cm sur la taille finale (*scenario* 3).

---

<sup>58</sup> : Les auteurs précisait que cette estimation de l'impact des traitements sur la taille finale n'était fondée que sur une étude non contrôlée incluant 16 patients non représentatifs des patients atteints du syndrome de Prader-Willi (déficit en hormones de croissance et taille à l'inclusion supérieure à - 2SDS notamment) (371). Il était précisé que la validité et le caractère généralisable des résultats de cette étude étaient limités.

<sup>59</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2000) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 GB£=1,641629 €

L'estimation du coût incrémental pour 1 SDS gagné après 5 ans de traitement était comprise entre 67 000€ et 140 140€ (de 17 850 € et 278 900 € dans les analyses de sensibilité). Les auteurs précisait que l'hypothèse relative au maintien de l'effet du traitement pendant les 5 années pourrait ne pas être vérifiée (3). Le coût incrémental pour chaque centimètre gagné sur la taille finale (*scenario 3*) était estimé à 11 540 €, l'estimation étant fondée sur les résultats d'une seule étude dont la validité était contestable.

Enfin, le coût annuel de traitement par hormone de croissance pour un patient ayant un syndrome de Prader-Willi de 30kg était estimé entre 13 133 € et 19 370 € (2000).

*Evaluation de Takeda et al. 2010 (192)*

### Paramètres spécifiques au syndrome de Prader-Willi

Les paramètres spécifiques de l'indication concernaient :

- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 8 ans et 7 ans ;
- le pourcentage de garçons dans l'indication (50%) ;
- les tailles en début et fin de traitement, respectivement chez les patients traités -2,0 SDS et -0,5 SDS et chez les patients non traités – 2,5 et – 2,6 SDS ;
- les gains en taille (1,6 SDS et 11,1 cm), en termes de qualité de vie (0,021) ;
- les doses : 0,035 mg/kg/jour.

Dans cette indication, Takeda *et al.* ont réalisé une analyse complémentaire intégrant une amélioration de la composition corporelle (de 1,8 point d'indice de masse corporelle) des patients sous traitement et résultant en un gain additionnel associé d'utilité de 0,031 (192).

### Résultats<sup>60</sup>

Les coûts totaux de traitement pour un patient ont été évalués à 93 281 €, Les gains incrémentaux étaient estimés à 11,1 cm et 0,48 QALY. Les ratios coût/efficacité était de 8 105 € par cm gagné et de 186 846 €/QALY. Sous l'hypothèse d'un gain additionnel d'utilité de 0,031 associé à une amélioration de la composition corporelle, le ratio-coût/efficacité s'élevait à 76 256 €/QALY.

Les analyses de sensibilité probabilistes estimait que la probabilité pour les traitements d'être coût-efficace au seuil de 30 000 £/QALY (soit 37 655 €) était nulle dans cette indication.

### ► Evaluation de l'efficience dans le contexte français

#### Généralités et objectif

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'étude évaluant l'efficience des traitements dans le contexte du système de santé français et, dans l'indication « syndrome de Prader-Willi ».

L'approche retenue a donc consisté à évaluer le rapport coût/efficacité incrémental, i.e. coût moyen incrémental par cm gagné sur la taille finale dans cette indication (cf. 2.3.6.1 pour description générale de la méthodologie).

#### Paramètres de l'évaluation spécifiques de l'indication

---

<sup>60</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2008) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 € = 0,796697 GB£.



### Coût des traitements

L'estimation du coût du traitement se fondait sur la posologie de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour et sur le coût d'1 mg de somatotropine (29,49 € dans le *scenario* de référence).

### Données d'efficacité et taille finale atteinte en l'absence de traitement

L'estimation des bénéfices du traitement en termes de taille finale atteinte a reposé sur les résultats de la méta-analyse (*scenario* de référence). Ces résultats sont fondés sur une étude (360) dans laquelle la dose quotidienne est conforme à celle de l'AMM. Les données des études observationnelles ont été prises en compte dans les analyses de sensibilité.

L'hypothèse de base retenue pour l'efficacité des traitements a été celle des résultats de l'étude de 1999 de Carrel *et al.* (360), soit un gain différentiel sur taille en fin d'essai sous traitement de + 1 SDS par rapport à l'absence de traitement. Il a été fait l'hypothèse que ces gains se maintenaient tout au long du traitement et pour la taille adulte atteinte. Cette hypothèse était celle également retenue dans la modélisation de Bryant *et al.* (3).

L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à tester différents niveaux d'efficacité des traitements :

- bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance de ce gain différentiel dans l'étude de Carrel *et al.* (360) : +0,33 SDS et +1,67 SDS ;
- résultats de l'étude observationnelle de Angulo *et al.* (371) (voir description en 2.7.4.1.2) : gain de +2,8 SDS par rapport à l'absence de traitement avec normalisation de la taille chez les patients traités et taille adulte de - 3,1 SDS en l'absence de traitement. Dans ce scénario alternatif, conformément à l'étude de Angulo *et al.* les patients sont traités pendant 8 ans dès l'âge de 8 ans.

### Poids

L'estimation du coût des traitements est dépendante de l'estimation du poids du patient. L'hypothèse d'un rapport poids pour âge constant durant le traitement a été retenue, correspondant au 50<sup>e</sup> percentile. L'analyse de sensibilité a testé l'hypothèse d'un poids supérieur au poids moyen pour l'âge, soit un poids au 75<sup>e</sup> percentile (Hypothèse d'après avis du groupe de travail et étude de Wollmann *et al.* (342)).

### Taille en début de traitement ou de suivi

Dans l'étude de Carrel *et al.* (360), les tailles moyennes à l'inclusion étaient de -1,1 SDS +/- 1,3 dans le groupe traité et de -1,6 SDS +/- 0,8 dans le groupe non traité (soit -1,43 SDS +/- 1,9 pour les 2 groupes de patients). L'hypothèse de base retenue pour la taille initiale est fondée sur une taille dans les limites de la normale en début de traitement ou de suivi de -1,43 SDS.

### Age de début de traitement et durée de traitement

L'âge de début de traitement n'est pas précisé dans les fiches d'intérêt thérapeutique (FIT) de l'hormone de croissance. Il est recommandé de limiter la prescription d'hormone de croissance à l'enfant de moins de 12 ans, en l'absence de données sur le patient de plus de 12 ans et d'informations sur la tolérance à long terme (22-24).

Les essais et études incluait des enfants âgés en moyenne de 1,16 ans à 9,9 ans. Dans leur modélisation, Bryant *et al.* ont fondé leurs estimation sur des âges de début de traitement de 11 ans et 8 ans (avec des durées de traitement de 5 ans et 11 ans) (3). Le groupe de travail a indiqué qu'en France, les enfants pouvaient être traités dès l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge de 16 ans.



Ainsi, les évaluations se sont fondées sur 2 *scenarii* de référence :

- *scenario 1* : âge de début de traitement 9 ans et durée de traitement 7 ans ;
- *scenario 2* : âge de début de traitement 2 ans et durée de traitement 14 ans.

Chez les patients ayant arrêté le traitement, l'hypothèse d'une persistance du gain en taille acquis sous traitement a été retenue. Toutefois, cette hypothèse pourrait ne pas être vérifiée et l'absence de persistance du gain a été testée dans les analyses de sensibilité.

### Scenarii de référence

Les *scenarii* de référence concernent un patient traité dès l'âge de 9 ans pendant 7 ans (*scenario 1*) et un patient traité dès l'âge de 2 ans pendant 14 ans (*scenario 2*). Les valeurs des paramètres du scénario de référence sont données dans le tableau qui suit.

**Tableau 27. Valeurs des paramètres du scénario de référence**

Paramètres	Valeur de référence	Paramètre ou intervalle de variation	Source
<b>Paramètres économiques</b>			
- Coût d'1 mg de somatotropine	29,49 €	[20-34]	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux de remboursement	100 %	-	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux d'actualisation	0 %	[3-5]	Recommandations CES (226)
<b>Paramètres d'efficacité</b>			
- Dose mg/Kg de poids corporel	0,035 mg	0,050 mg 0,067mg	Fiches d'information thérapeutique HAS (22,227)
- Taille en début suivi (absence de traitement) ou en début de traitement	-1,43 SDS	-	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Gain sur la taille adulte atteinte (traitement <i>versus</i> absence de traitement)	+ 1 SDS	[0,33-1,67]	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
<b>Autres paramètres cliniques</b>			
Poids pour âge	50 <sup>e</sup> percentile	75 <sup>e</sup> percentile	Hypothèse et d'après Wollmann <i>et al.</i> (342)
- <u>Scenario 1</u> :			
- Âge de début du traitement	9 ans	[5-11]	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Durée de traitement	7 ans	-	Hypothèse d'après Ranke et Lindberg (329) et avis du groupe de travail
- <u>Scenario 2</u> :			
- Âge de début du traitement	2 ans	-	Hypothèse d'après méta-analyse, avis du groupe de travail et données du centre de référence PW
- Durée de traitement	14 ans	-	Hypothèse d'après Ranke et Lindberg (329) et avis du groupe de travail
Taux d'arrêt du traitement à 1 an	10%	-	Avis du groupe de travail
% de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance < 1 DS ou < 2 cm/an)	5%	-	Avis du groupe de travail

## Résultats

Les coûts de traitement annuels par somatotropine d'un enfant traité varient en fonction des 2 *scenarii* :

- dans le cas d'un traitement débuté à 9 ans, entre la 1<sup>ère</sup> et la 7<sup>e</sup> année de traitement, de 9 640 € à 15 375 € selon le sexe et l'année du traitement ;
- dans le cas d'un traitement débuté à 2 ans, entre la 1<sup>ère</sup> et la 14<sup>e</sup> année, de 4 195 € à 11 620 € selon le sexe et l'année du traitement.

Hors arrêt de traitement, les coûts totaux de traitement par patient actualisés ont été estimés à environ 85 240 € (fille) et 86 140 € (garçon) dans le *scenario* 1 et à environ 102 960 € (fille) et 105 535 € (garçon) dans le *scenario* 2.

Dans le *scenario* 1, pour des tailles finales atteintes dans les limites de la normale et en tenant compte des arrêts de traitement, le coût total moyen de traitement par patient était compris entre environ 65 800 et 66 500 € pour une efficacité incrémentale de 3,7 à 4 cm, soit des ratios coût/efficacité de 16 660 et 17 660 €/cm gagné.

Dans le *scenario* 2, pour des tailles finales atteintes dans les limites de la normale et en tenant compte des arrêts de traitement, le coût total moyen de traitement par patient était compris entre environ 63 890 et 65 730 € pour une efficacité incrémentale de 2,8 à 3 cm, soit des ratios coût/efficacité de 21 560 et 22 455 €/cm gagné.

Le *scenario* correspondant à l'étude de Angulo *et al.* (371) est présenté dans les analyses de sensibilité. Il conduit à des ratios coût/efficacité de 6 400 à 6 760 €/cm gagné.

**Tableau 28. Coûts annuels de traitement actualisés selon le sexe, scénario 1, syndrome de Prader-Willi – hors arrêt de traitement**

Durée totale de traitement*	Coût (€) Fille	Coût (€) Garçon
1 an	9 650	9 943
2 ans	10 301	10 551
3 ans	11 163	11 140
4 ans	12 170	11 885
5 ans	13 427	12 961
6 ans	14 124	14 284
7 ans	14 407	15 375
<b>Total</b>	<b>85 243</b>	<b>86 139</b>

\* : âge de début de traitement : 9 ans.

**Tableau 29. Coûts annuels de traitement actualisés selon le sexe, scénario 2, syndrome de Prader-Willi – hors arrêt de traitement**

	Durée totale de traitement*	Coût (€) Fille	Coût (€) Garçon
	1 an	4 195	4 409
	2 ans	4 730	5 236
	3 ans	5 132	5 353
	4 ans	5 528	5 737
	5 ans	5 867	6 129
	6 ans	6 300	6 529
	7 ans	6 785	7 041
	8 ans	7 293	7 515
	9 ans	7 785	7 975
	10 ans	8 437	8 419
	11ans	9 198	8 982
	12 ans	10 148	9 796
	13 ans	10 675	10 796
	14 ans	10 889	11 620
	<b>Total</b>	<b>102 962</b>	<b>105 536</b>

\* : âge de début de traitement : 2 ans.

**Tableau 30. Analyse incrémentale (somatotropine versus absence de traitement) – scénario de référence syndrome de Prader-Willi**

		Coût total Patients observants (€)	Coût total Patients ayant arrêté avant la fin du traitement (€)	Coût incrémental total moyen par patient	Efficacité incrémentale* (cm)	C/E i.e. Coût/cm (€/cm)	Intervalle d'incertitude (valeur minimale et maximale du ratio C/E**) (€/cm)
<b>Scénario 1</b>	<b>Garçon</b>	56 655	9 817	66 472	3,99	16 650	10 574-53 509
	<b>Fille</b>	56 065	9 730	65 796	3,73	17 658	9 970-50 455
<b>Scénario 2</b>	<b>Garçon</b>	48 473	17 258	65 731	3,05	21 562	12 911-65 339
	<b>Fille</b>	47 292	16 600	63 891	2,85	22 455	13 446-68 046

\* : Gain moyen par patient en cm par rapport à l'absence de traitement, actualisé et ajusté sur les arrêts de traitement.

C/E : Coût-efficacité.

\*\* : dans les analyses de sensibilité.

### Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité portent sur les valeurs des paramètres suivants :

- coût d'1 mg de somatotropine ;
- poids ;
- efficacité des traitements ;
- dose ;
- âge de début de traitement (*scénario 1*) ;
- gain chez les patients ayant arrêté le traitement ;
- taux d'actualisation.

Un *scenario* alternatif a également été testé correspondant à une normalisation de la taille adulte sous traitement et à une dégradation de la taille en l'absence de traitement (étude de Angulo *et al.* (371)).

Dans les 2 *scenarii*, les paramètres d'efficacité des traitements et de dose sont les paramètres qui font varier les ratios coût/efficacité dans les proportions les plus importantes. La non persistance du gain acquis sous traitement a un impact marqué sur la valeur du ratio cout/efficacité dans le *scenario 2* (durée longue de traitement).

**Tableau 31. Analyses de sensibilité univariées – syndrome de Prader-Willi – *scenario 1***

Paramètre	Valeur <i>scenario</i> de référence	Paramètre ou intervalle de variation	Valeur minimum du ratio C/E incrémental		Valeur maximum du ratio C/E incrémental	
			Fille	Garçon	Fille	Garçon
Prix d'1 mg de somatotropine	29,49 €	20-34 €	11 976	11 292	20 359	19 197
Efficacité incrémentale des traitements	+ 1 SDS	0,33-1,67 SDS	10 574	9 970	53 509	50 455
Dose	0,035 mg	0,050 mg 0,067 mg	-	-	25 226 33 803	23 786 31 873
Poids	50 <sup>e</sup> percentile	75 <sup>e</sup> percentile	-	-	19 383	18 443
Age de début de traitement	9 ans	5-11 ans	11 215	10 776	21 120	20 490
Gain chez les patients non observants	Persistance du gain	Pas de persistance du gain	-	-	20 896	19 704
Taux d'actualisation	4 %	0-5 %	17 588	16 583	17 944	16 926

**Tableau 32. Analyses de sensibilité univariées – syndrome de Prader-Willi – *scenario 2***

Paramètre	Valeur <i>scenario</i> de référence	Paramètre ou intervalle de variation	Valeur minimum du ratio C/E incrémental		Valeur maximum du ratio C/E incrémental	
			Fille	Garçon	Fille	Garçon
Prix d'1 mg de somatotropine	29,49 €	20-34 €	15 229	14 623	25 889	24 859
Efficacité incrémentale des traitements	+ 1 SDS	0,33-1,67 SDS	13 446	12 911	68 046	65 339
Dose	0,035 mg	0,050 mg 0,067 mg	-	-	32 079 42 985	30 803 41 275
Poids	50 <sup>e</sup> percentile	75 <sup>e</sup> percentile	-	-	24 419	23 454
Gain chez les patients non observants	Persistance du gain	Pas de persistance du gain	-	-	33 098	31 782
Taux d'actualisation	4 %	0-5 %	22 064	21 203	24 112	23 087

Un *scenario* alternatif correspondant à l'étude de Angulo *et al.* a été testé (371). Il intègre une normalisation de la taille adulte atteinte sous traitement et une taille adulte atteinte en l'absence de traitement de -3,1 SDS pour des patients âgés de 8 ans (taille – 1,9 SDS) et traités 8 ans. Les résultats sont donnés dans le tableau 25.

Contrairement aux 2 *scenarii* de référence, ce *scenario* conduit à des tailles adultes atteintes en l'absence de traitement plus conformes aux données habituellement observées dans les études épidémiologiques, i.e. 1m55 pour les hommes et 1m45 pour les femmes. Et, de fait, la normalisation de la taille sous traitement induit une diminution importante des rapports coût/efficacité par rapport aux *scenarii* de référence, ces ratios s'élevant à 6 397 €/cm gagné sur la taille adulte pour les garçons et à environ 6 763€/cm gagné sur la taille adulte chez les filles.

**Tableau 33. Analyse de sensibilité, d'après Angulo *et al.*, 2007 (gain +2,8 SDS)**

	Coût total Patients observants (€)	Coût total Patients ayant arrêté avant la fin du traitement (€)	Coût incrémental total moyen par patient	Efficacité incrémentale* (cm)	C/E incrémental i.e. Coût/cm (€/cm)
<b>Garçon</b>	57 305	11 363	68 668	10,7	6 397
<b>Fille</b>	56 563	11 190	67 753	10,0	6 763

C/E : Coût-efficacité.

D'après Angulo *et al.*, 2007 (371)

## Discussion et limites

Compte tenu des incertitudes importantes existant sur les modalités de traitements (âges de début de traitement et durées), 2 *scenarii* ont été testés.

La présente évaluation a permis d'évaluer les coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans le syndrome de Prader-Willi pour des enfants traités de 9 à 16 ans entre 65 800 € et 66 470 € et pour des enfants traités dès l'âge de 2 ans pendant 14 ans entre 63 890 € et 65 730 € pour des tailles adultes atteintes dans les limites de la normale. Les rapports coût/efficacité variaient entre 16 650 €/cm gagné et 22 455 €/cm gagné sur la taille adulte.

En dehors des limites générales de la méthode décrites en partie 2.3.6.1, les principales limites de l'évaluation concernent, dans cette indication, l'appréciation de l'efficacité des traitements ainsi que les modalités de traitement. En l'absence de données sur l'effet des traitements sur la taille finale, il a été fait l'hypothèse que les gains à 1 an se maintenaient tout au long du traitement et pour la taille adulte atteinte. Cette hypothèse, également retenue dans la modélisation britannique de Bryant *et al.* (3) pourrait ne pas être vérifiée.

Par ailleurs, l'hypothèse d'un poids des patients au 50<sup>e</sup> percentile est de nature à sous estimer les coûts de traitement.

De plus, l'indicateur d'efficacité retenu ne prend pas en compte par définition les bénéfices du traitement lié à l'amélioration de la composition corporelle. Ce point a été envisagé dans l'étude de Takeda *et al.* (192) pour le syndrome de Prader-Willi et la prise en compte de cet effet sur les gains d'utilité conduisait à une diminution du rapport coût/efficacité exprimé en coût/QALY gagné.

Enfin l'évaluation ne prend pas en compte les effets à long terme des traitements sur la santé à long terme (via l'amélioration de la composition corporelle et l'effet sur les paramètres métaboliques) des patients présentant un syndrome de Prader-Willi.

Les estimations des rapports coût/efficacité dépendaient fortement des valeurs des paramètres, en particulier ceux relatifs à l'efficacité des traitements et à la dose utilisée. Les ratios C/E pourraient s'établir entre 9 970 et 68 046 €/cm gagné sur la taille adulte voire à moins de 6 800 €/cm gagné (*scenario* intégrant une normalisation de la taille adulte d'après l'étude de Angulo *et al.* (371)).

Les résultats des estimations *britanniques* de 2002 (3) et 2010 (192) et l'évaluation économique menée dans le contexte français sont difficilement comparables compte tenu des hypothèses et des valeurs des paramètres différentes qui les fondent. En particulier, les principales divergences avec l'étude de Bryant *et al.* concernent les coûts (coût d'1 mg de somatotropine de 34,2 € (2000) et coûts moyens de traitement pour un patient de 30 kg au Royaume Uni), les âges de début (8 et 11 ans) et la durée de traitement (5 ans et 8 ans). Les estimations des ratios coût/efficacité étaient sensibles aux mêmes paramètres dans les 2 évaluations et les intervalles d'incertitude des ratios C/E également très larges.

Dans cette indication, compte tenu des nombreuses incertitudes sur la plupart des paramètres, les évaluations sont extrêmement incertaines.

### 2.7.7.2. Analyse budgétaire

L'estimation de l'impact budgétaire des traitements par hormone de croissance pour l'Assurance Maladie en France a consisté à évaluer, en 2008, le coût des traitements dans la population des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi et âgés de 9 à 16 ans (*scenario* 1 dans l'évaluation économique) ou de 2 à 16 ans (*scenario* 2) en tenant compte du taux d'acceptation du traitement, ainsi que des taux d'arrêt à 1 an (inobservance et non réponse).

Les populations cibles ont été déterminées à partir des données INSEE (33), des données épidémiologiques disponibles dans la littérature et de l'avis du groupe de travail.

Concernant les paramètres relatifs aux taux d'arrêt du traitement, le groupe de travail a estimé que les hypothèses retenues dans l'évaluation de l'impact budgétaire pour le NHS de l'hormone de croissance dans l'indication « Syndrome de Prader-Willi » de Bryant *et al.* au Royaume Uni (3) n'étaient pas transposables à l'indication dans le contexte français (pas d'arrêt du traitement). Des taux d'arrêt du traitement de 20 % à 3 ans paraissaient plus conformes à la situation française.

Les valeurs retenues relatives à l'arrêt du traitement ont été les suivantes :

- pourcentage de non répondeurs à 1 an de 10 % ;
- taux annuel d'arrêt du traitement de 5 % (inobservance quelqu'en soit la raison) ;
- âge maximal de traitement de 16 ans pour les 2 sexes.

L'ensemble des valeurs des paramètres de l'évaluation sont données dans le Tableau 34.

A partir d'une population cible de 780 enfants âgés de 2 à 16 ans, les paramètres de l'évaluation conduisaient à estimer la population qui serait traitée entre 264 et 438 enfants en fonction des *scenarii* pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie, s'élevant de 3,9 à 4,4 millions d'euros en 2008. Le détail des résultats est donné en annexe 6.

**Tableau 34. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication «Syndrome de Prader-Willi» pour l'Assurance Maladie en 2008**

Paramètres	Valeur	Source
Dose (mg/kg/jour)	0,035	Fiches d'information thérapeutique HAS (22,227)
Taux de remboursement	100 %	
Coût moyen des traitements (€/mg)	29,49	Estimation d'après Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
Prévalence à la naissance	0,0067 %	D'après Butler, 1990 et Lindgren et Ritzen, 1999 (335,351)
Répartition filles/garçons	50/50	Hypothèse d'après Molinas <i>et al.</i> , 2008 (372)
% d'enfants diagnostiqués et traités	85 %	Hypothèse d'après Molinas <i>et al.</i> , 2008 (372) et avis du groupe de travail
Taux d'arrêt du traitement à 1 an	10 %	Avis du groupe de travail
% de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance < 1 DS ou < 2 cm/an)	5 %	Avis du groupe de travail
Age de début de traitement (années)	2 et 9 ans	
Age maximum de traitement (années)	16	Hypothèse

DS : déviation standard

### 2.7.8. Données d'utilisation et études post inscription en cours

Dans cette indication sont disponibles les données de la base du centre de référence Prader Willi.

Les informations suivantes ont été communiquées à la HAS<sup>61</sup> :

- sur 275 enfants analysés 82% des patients présentent un déficit en GH (GHD). Le pic GH médian des enfants SPW présentant un GHD est de 3 µg/L [0,1 à 9,9] alors que le pic GH médian des enfants non-GHD est de 13,4 µg/L [10 à 30,3] ;
- Le taux d'IGF-1 est de -1,65 SDS [-2,6 à 0,8] chez les enfants de plus de 3 ans (n=100) et de 34 µg/L [2 à 246] chez les enfants de moins de 3 ans (n=77) ;
- Sur l'ensemble de la cohorte, 202 patients (84,5%) sont traités par GH à la dose de 0,23 mg/kg/semaine [0,03 à 0,7] (n=162) ;
- Au moment de l'inclusion, parmi les enfants de moins de 2 ans (n=35), 45,7 % sont traités par GH; parmi ceux âgés de 2 à 16 ans (n=180), 91,7% sont traités et parmi les adolescents de plus de 16 ans (n=24), 87,5% sont traités ;
- Le gain de taille durant la 1ère année de traitement est de +1 SDS [0 à 2,5] et la diminution de l'IMC est de -0,6 Z-score [-2,5 à 2] (n=87) ;
- La durée médiane du traitement 2,7 années [0,1 à 11,7] ;
- 20 patients ont stoppé leur traitement par GH, soit moins de 20% :
  - o 9 pour fin de croissance
  - o 4 pour problèmes respiratoires (puis reprise du traitement quelques mois plus tard)
  - o 3 parce que la famille a décidé d'arrêter
  - o 1 pour une intolérance au glucose
  - o 1 pour insuffisance rénale
  - o 1 pour œdème sévère
  - o 1 pour scoliose

<sup>61</sup> Communication Pr Tauber, données mai 2010.



Aucune autre source de données relative à l'utilisation de l'hormone de croissance dans cette indication n'a été identifiée.

Par ailleurs, aucune étude post inscription à la demande de la HAS n'est en cours actuellement.

## 2.7.9. Conclusion

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

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est secondaire à une anomalie chromosomique. Il se caractérise par une hypotonie et des difficultés d'alimentation chez le nouveau né, suivies dès la petite enfance d'une hyperphagie. Les autres caractéristiques de ce syndrome comprennent un retard de croissance staturale et pubertaire avec hypogonadisme et petite taille adulte finale, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement variables. Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et génétique. Les enfants ayant un SPW deviennent généralement obèses à l'âge de 4 ans et cette obésité s'aggrave avec l'âge si bien qu'à l'âge adulte, de nombreux patients présentent une obésité morbide, souvent accompagnée d'un diabète de type II et meurent de manière prématurée d'insuffisance cardiaque ou de complications respiratoires.

Alors que la taille à la naissance est normale ou légèrement inférieure à la normale, la croissance pendant la période néonatale est ralentie, et est 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 et pendant l'adolescence, la vitesse de croissance diminue en raison d'une absence de poussée pubertaire. La taille moyenne finale des sujets adultes ayant un SPW serait de 147 cm à 150 cm pour les filles et de 155 cm à 162 cm pour les garçons.

Les enfants ayant un SPW ont une composition corporelle modifiée, avec une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la masse grasse.

Au plan psychologique, la littérature indique que les enfants ayant un syndrome de Prader-Willi peuvent présenter des déficiences intellectuelles et des troubles du comportement. Des difficultés d'apprentissage ont également été rapportées. Ces troubles sont variables d'un individu à un autre. Aucune étude n'a évalué l'impact d'une petite taille au plan psychologique dans cette indication. Chez l'adulte, une étude montrait que le poids et les caractéristiques faciales des individus étaient les variables qui affectaient le plus la qualité de vie des patients.

Dans le syndrome de Prader-Willi, six essais cliniques portaient sur la taille dans l'indication du syndrome de Prader-Willi. Il s'agissait d'essais cliniques peu nombreux et de très faible qualité méthodologique (non comparatifs, en ouvert -à l'exception d'un essai *versus* placebo sur 12 patients-, de courte durée, sur des effectifs réduits). La méta-analyse suggère un effet bénéfique des traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de vitesse de croissance et de taille de l'ordre +1 SDS IC95 % [0,33-1,57] à 1 an (en fin d'essai et changement entre le début et la fin de l'essai, 1 essai conduit pour des doses de 1mg/m<sup>2</sup>/j, i.e. des doses très supérieures à celle recommandées en France). Aucune donnée concernant un effet des traitements sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication. Aucune donnée de relation dose/effet n'est disponible. Ces données d'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille sont de faible niveau de preuve.

Dans la cohorte KIGS sur une cohorte de 61 enfants ayant un SPW on observe un effet de la GH sur la taille adulte de 1,24 SDS. Cette étude présente les biais suivants : absence de comparaison et très nombreux patients sortis d'étude (surestimation de la taille de l'effet).

Les résultats des études quant à l'intérêt de l'hormone de croissance au plan psychologique et du développement cognitif sont contrastés. Chez l'enfant de plus de 4 ans, une étude ne montrait pas

de détérioration au plan du développement comportemental sous traitement. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est difficile de conclure quant à l'effet propre des traitements car les améliorations constatées pourraient aussi bien résulter des bénéfices de l'hormone de croissance au plan physique (tonicité, agilité, composition corporelle) ou des progrès spontanés constatés au plan du développement moteur à ces âges ou à la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire spécifique ou enfin à la conjonction des 3. De plus, chez les moins de 3 ans, les améliorations au plan moteur résultent également en des améliorations importantes au plan du développement mental. Enfin, l'impact des traitements par hormone de croissance sur la qualité de vie chez l'enfant n'a pas été mesuré dans cette indication.

Par ailleurs, le profil d'événements indésirables tels que la résistance à l'insuline, le diabète, la mort subite, etc, semble essentiellement lié à la prise de poids.

Concernant les autres effets des traitements, dans cette indication, la possibilité de proposer un traitement aurait eu un impact au plan de la structuration de la prise en charge (comme pour d'autres maladies rares). Les traitements pourraient également favoriser la scolarisation des enfants.

Au plan économique, deux évaluations menées en 2002 et 2009 au Royaume Uni ont estimé un coût incrémental pour chaque centimètre gagné sur la taille finale à 11 540 € et à 8 105 €. L'étude menée en 2009 évaluait en outre le coût incrémental des traitements par QALY (années de vie ajustées sur la qualité de vie) gagné avec une estimation de l'utilité qui intégrait les bénéfices des traitements sur la composition corporelle. Elle concluait à une probabilité nulle pour les traitements d'être coût/efficaces dans cette indication. L'évaluation menée dans le contexte français estime les rapports coût-efficacité entre 16 650€/cm gagné et 22 455€/cm gagné sur la taille adulte, l'estimation étant fondée sur un maintien des effets des traitements à 1 an jusqu'à l'atteinte de la taille adulte (hypothèse pouvant ne pas être vérifiée). Les estimations des rapports coût/efficacité compte tenu des nombreuses incertitudes sur la plupart des paramètres, sont extrêmement incertaines et, dépendent fortement des valeurs des paramètres, en particulier d'efficacité des traitements et de dose ainsi que de l'hypothèse de persistance des gains sur la taille acquis sous traitement pour les patients ayant arrêté le traitement. Les intervalles de variation des rapports coût/efficacité sont compris entre 9 970 et plus de 68 000 €/cm gagné. L'analyse budgétaire conduit à estimer la population traitée entre 264 et 438 enfants en fonction des *scenarii* pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie, s'élevant de 3,9 à 4,4 millions d'euros en 2008.

L'évaluation de l'efficacité, de l'efficience et de la tolérance dans l'indication a été rendue difficile par le peu de données disponibles et leur faible niveau de preuve.

#### ► Avis du groupe de travail

*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.*

Des précisions ont été apportées sur la prise en charge médicamenteuse de cette maladie qui repose essentiellement sur l'hormone de croissance et secondairement sur les psychotropes. En France, l'utilisation de psychotropes augmente avec l'âge pour atteindre jusqu'à 20 % des SPW à l'âge de 20 ans.

Les données cliniques présentées ont été estimées exhaustives. Les événements indésirables comme la résistance à l'insuline, le diabète, la mort subite, semble essentiellement lié à la prise de poids mais pourraient être aggravés par l'hormone de croissance.

Les essais cliniques dans cette indication sont peu nombreux et de particulièrement faible qualité méthodologique. De ce fait, pour estimer l'ordre de grandeur de l'effet de l'hormone de croissance dans le SPW, les experts ont souligné l'importance de confronter les données des essais cliniques aux données observationnelles de la cohorte KIGS malgré les nombreux biais et limites de cette étude. Le groupe de travail confirme que l'ordre de grandeur du gain en termes d'efficacité à 1 an de l'hormone de croissance dans le SPW est conforme à ce qu'ils observent dans leur pratique (soit environ +1 SDS). Ils ont indiqué observer une croissance régulière au cours du traitement, ce qui est également observé chez les patients déficients.

La durée optimale du traitement par GH chez les enfants ayant un SPW n'est pas précisément définie. La FIT recommande l'arrêt à l'âge de 14 ans, mais actuellement le traitement est le plus souvent débuté dès le diagnostic et continué jusqu'à l'âge de 16 ans. Des études sont en cours pour savoir si le traitement doit être poursuivi à l'âge adulte.

La petite taille n'est pas l'aspect le plus important de la maladie. Dans le SPW la petite taille est associée à la prise de poids qui est source de complications, en particulier respiratoires. La GH semble avoir une action bénéfique sur la composition corporelle ainsi qu'une action (mal démontrée mais observée dans la pratique) sur le poids, celle-ci doit être prise en charge de manière indépendante. Le poids et la composition corporelle étant à l'origine de perturbations métaboliques dont le retentissement à long terme sur la santé reste à évaluer.

En contradiction avec les données de la littérature, les experts ont noté l'effet positif de la GH sur le développement des fonctions cognitives et de la motricité.

Ils ont également mis en avant l'effet structurant de la GH sur la prise en charge du SPW et la nécessaire coordination des soins par l'endocrinologue pédiatre sur le plan endocrinologique mais aussi psychologique, orthophonique, ORL, psychomotricien et alimentaire.

Les associations de patients ont indiqué que les familles observaient sous traitement, une moins grande fatigabilité et une meilleure tonicité des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et une meilleure disponibilité des enfants pour diverses activités, y compris des activités d'apprentissage.

## 2.8. Insuffisance rénale chronique

### 2.8.1. Histoire naturelle et données épidémiologiques

#### ► Définition et épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est généralement définie chez les enfants de plus de 2 ans par un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $< 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Un DFG compris entre 30 et 59  $\text{mL/min/1,73 m}^2$  depuis au moins 3 mois correspond à une insuffisance rénale chronique de stade 3 soit une réduction du débit de filtration glomérulaire d'au moins 50%. C'est à ce niveau de DFG que les complications deviennent plus prévalentes. Lorsque le DFG est  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  la transplantation ou la dialyse deviennent nécessaires (373).

Chez l'enfant en insuffisance rénale chronique, il existe un retard de croissance statural (373). D'après le rapport 2005 de la *North American Pediatric Renal Transplant Cooperation Study* (374), plus d'1/3 des 6 000 enfants en insuffisance rénale chronique ont un retard de croissance, défini par une taille en deçà du 3<sup>e</sup> percentile, soit  $< -1,88 \text{ SDS}$  à l'inclusion dans l'étude (lors de la mise en place d'une suppléance à la filtration glomérulaire). Plus l'entrée dans cette étude est faite à un jeune âge, plus le retard de croissance est important et présent chez 58 % des enfants de 0 à 1 an, 43 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et 33 % chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et 23 % pour les enfants de plus de 12 ans. De même plus l'entrée en dialyse est à un âge précoce, plus le retard de croissance est important : taille à  $-2,54 \text{ SDS}$  entre 0 et 1 an,  $-1,98 \text{ SDS}$  entre 2 et 5 ans,  $-1,69 \text{ SDS}$  entre 6 et 12 ans et  $-1,30$  au-delà de 12 ans.

Lors de la mise en place d'un traitement de suppléance à l'insuffisance rénale, près de la moitié des patients ont une taille inférieure à  $-2 \text{ SDS}$  (375).

#### ► Physiopathologie

Chez l'enfant en insuffisance rénale chronique, la cassure de la courbe de croissance est notée alors que les taux de GH circulante sont normaux voire élevés, reflétant une résistance à la GH. Le nombre de récepteurs à la GH est diminué dans les organes cibles et peut être mesuré dans le foie par corrélation avec la concentration de *GH binding protein*, protéines circulantes. La production d'IGF1 est réduite (376-380).

Cette résistance à la GH est liée à un défaut du système GH/IGF1, encore aggravée par une malnutrition, des pertes sodées, des complications inflammatoires, l'acidose liée à l'insuffisance rénale ainsi que l'hyperparathyroïdie et l'ostéodystrophie rénale.

Les auteurs s'interrogent sur le fait de savoir si une prise en charge de tous ces facteurs peut améliorer la croissance (376-380).

#### ► Mortalité

Dans une cohorte américaine (*United States Renal Data System Pediatric Growth and Development Study*) de 3 071 enfants d'âge  $\leq 19$  ans, 1 112 enfants avaient des données exploitables (380). Chez ces enfants suivis pendant 5 ans, les caractéristiques étaient les suivantes : 29,2 % avec une IRC depuis  $\leq 2$  ans, et 48,7 % depuis  $\geq 2$  ans. Un retard de croissance  $< -2 \text{ DS}$  était présent chez 26,0 % des patients, et 12,7 % avaient un retard de croissance  $< -3 \text{ DS}$ . Chez ces patients, le risque d'hospitalisation était d'autant plus important que l'insuffisance rénale était sévère et le retard de croissance sévère. Pendant les 5 ans de suivi, le taux de mortalité a été de 16,2 % chez les patients avec retard de croissance sévère ( $< -3 \text{ DS}$ ), de

11,5 % lorsque ce retard était compris entre -3 et -2 DS et de 5,6 % chez les enfants sans retard de croissance. Les enfants dialysés étaient plus à risque de décès que ceux ayant un greffon fonctionnel (RR 2,6, IC95 % : [1,5-4,4]).

Des rapports récents soulignent un lien entre retard de croissance chez l'enfant insuffisant rénal dialysé et morbidité/mortalité augmentée. La diminution de 1 SDS de taille serait associée à une augmentation de mortalité de 14 % (381).

Furth *et al.* ont analysé une cohorte de 2 424 patients dont 2 306 analysables et démarrant la dialyse aux Etats Unis (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperation Study*) (382). Les patients avec une taille < -2,5 DS étaient plus jeunes (<1 an *versus* >12 ans) et plus souvent des garçons. Les insuffisances rénales liées à des anomalies morphologiques (aplasie, hypoplasies, uropathies obstructives) ou en dialyse péritonéale étaient plus petits. Le taux de décès était de 14,7 % chez les enfants ayant une taille à -2,5 DS comparé à un taux de décès de 6,1 % chez les enfants plus grands (> -2,5 DS) (HR = 2,07, IC95 % [1,53-2,79]). Un âge <1 an a été un facteur prédictif de mortalité (382).

Dans l'étude d'observation menée par l'*Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association* (383) 1 634 enfants dont le traitement de leur insuffisance rénale terminale a démarré avant l'âge de 20 ans ont été suivis sur une période médiane de 9,7 ans (1 mois à 35 ans). Cette cohorte est issue du registre de dialyse et de transplantation Australien et Néozélandais (ANZDATA) qui suit de manière prospective tous les enfants ayant une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) depuis 1963. Le taux global de survie à 10 ans était de 78 % (IC 95 % [76-80]) et à 20 ans de 66 % (IC 95 % [63-69]). Chez ces enfants, le taux de mortalité est 30 fois supérieur aux enfants sans insuffisance rénale du même âge. Le taux de mortalité a baissé selon les années des décès : pour les patients décédés entre 1963 et 1972, le taux de mortalité était de 11,0 pour 100 patient/année (IC 95 % [7,9 – 15,4]) pour être de 1,8 pour 100 patient/année (IC 95 % [1,5 – 2,1]) pour les patients décédés depuis 1993 jusqu'en mars 2002. Les facteurs de risque de décès sont un jeune âge à l'instauration du traitement de l'IRCT, en particulier pour les enfants de moins de 1 an où le risque de décès est 4 fois supérieur à celui des enfants de 15 à 19 ans et le traitement par dialyse, où le risque de décès est 4 fois supérieur aux enfants transplantés.

Cependant, ces constats sont fait jusqu'en 2002. A ce jour, l'évolution des techniques de prise en charge et surtout d'une transplantation précoce semblent avoir modifié ces taux de décès qui ne sont plus observés (avis d'expert).

#### ► Croissance

La diminution de croissance démarre généralement lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 50 % de la normale et est quasiment constante lorsque celle-ci est inférieure à 25 %. Environ 60 % des patients avec IRC ont une pathologie congénitale. Ces enfants ont en général une taille normale à la naissance qui chute en deçà du 3<sup>e</sup> percentile pendant la première année de vie. La croissance reste ensuite parallèle à la courbe de croissance normale. Chez ces patients avec une insuffisance rénale congénitale, la taille moyenne à l'âge de 10 ans enregistrée rétrospectivement était de  $-2,37 \pm 1,6$  SDS (3,384).

Rusconi *et al.* ont suivi 16 enfants (11 garçons et 5 filles) ayant une insuffisance rénale (CICr 16,4-95 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>) liée à une néphropathie tubulointerstitielle, 5 ans avant et après le pic de croissance pubertaire. La taille a été mesurée tous les 6 mois jusqu'à la taille finale. La taille finale était à  $-0,37 \pm 0,8$  SDS (-2 – 0,5) chez les garçons et  $-2,44$  SDS (-4,2 – 0,7) chez les filles (385).

Une cohorte de patients insuffisants rénaux Lorrains a été suivie depuis 1975 dans une unité de néphrologie pédiatrique du CHU de Nancy (386). La taille adulte et la vitesse de croissance de 60 patients âgés de 21 à 36 ans dont l'insuffisance rénale chronique a débuté avant l'âge de 16 ans a



été mesurée. A l'âge de 16 ans, 22 avaient un traitement conservateur, 19 étaient hémodialysés et 19 avaient été transplantés. Aucun ne recevait de GH. Chez les 60 patients suivis (32 garçons et 28 filles) ayant atteint leur taille finale, 75 % avaient une IRC secondaire à une pathologie congénitale, 21,6 % une maladie héréditaire et 25 % une néphropathie acquise. La taille finale adulte atteinte était en moyenne à  $-1,7 \pm 1,4$  DS. Comparativement aux enfants sans insuffisance rénale, les hommes avaient une taille finale de  $-13,4$  cm, soit  $-2,1$  DS alors que les femmes avaient  $-7,8$  cm, soit  $-1,4$  DS. La proportion de sujets avec une taille finale  $<-2$  DS était de 31 % chez les femmes et de 54 % chez les hommes.

Chez les enfants débutant leur insuffisance rénale tôt, la cassure de la courbe de croissance apparaît avant 2 ans et est suivie d'une période de croissance normale, sans qu'il y ait rattrapage. Généralement, 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  $-2$  SDS chez environ la moitié des sujets atteints (385,387).

Vester *et al.* ont étudié l'évolution de la taille chez 64 enfants âgés en moyenne de  $9,9 + 5,0$  ans après transplantation rénale, traités par immunosuppresseurs (basiliximab, cyclosporine, prednisone). Lors de la transplantation, la taille était à  $-2,20 + 1,34$  ; après 1 an, elle était à  $-2,0 + 1,27$  et n'a plus augmenté ensuite. Plus de 40 % des enfants ont conservé une taille  $<-2$  SDS. Le traitement par GH n'était pas précisé (388).

#### ► Paramètres influant sur la taille

Les différentes données présentées ci-dessus permettent d'observer que le retard de croissance statural est d'autant plus important que l'insuffisance rénale est sévère et démarre précocement.

Les facteurs prédictifs de la taille finale sont (386) :

- corrélation négative : durée de suivi, durée de l'insuffisance rénale terminale, durée de l'hémodialyse, âge à la taille finale et diagnostic de néphropathie acquise ;
- corrélation positive : taille à l'inclusion, à 16 et 18 ans, au début de l'insuffisance rénale terminale, à la greffe et âge au début de l'insuffisance rénale terminale, à la greffe et débit de filtration glomérulaire à l'inclusion et durée du traitement conservateur.

L'âge précoce de la transplantation influence favorablement la taille finale (375). Néanmoins, après transplantation, le fonctionnement du greffon non optimal et la prise de corticoïdes peut ralentir la croissance. La transplantation rénale chez un enfant d'âge osseux supérieur à 12 ans permet difficilement de rattraper une courbe de croissance normale.

Des auteurs (389,390) ont étudié l'effet de la transplantation rénale sur l'évolution de la taille chez 37 enfants âgés en moyenne de 11,3 ans lors de la transplantation et suivis pendant 8,5 ans. Chez les enfants transplantés avant le début de la puberté, la vitesse de croissance a augmenté de 4,9 à 8,0 cm par an, entraînant une augmentation de la taille de 0,6 SDS 2 ans après la transplantation. Le pic de croissance à la puberté a été plus important que chez les enfants insuffisants rénaux mais l'augmentation de taille a été 20 % inférieure car de durée plus courte d'environ 1,6 an. Le pic de croissance a eu lieu en moyenne 1,5 an plus tard chez les enfants transplantés que chez les enfants non insuffisants rénaux. Au final, l'augmentation de taille entre la transplantation et l'âge adulte a été de 1,3 SDS chez les enfants transplantés avant la puberté et de 0,7 SDS chez les enfants transplantés après la puberté. La taille adulte était normale ( $>-2$  SDS) dans 68 % des cas (avec une taille de 170 cm chez les garçons et de 151 cm chez les filles).

La taille adulte moyenne de patients ayant débuté une insuffisance rénale chronique dans l'enfance est difficile à prédire du fait de l'influence de ces différents paramètres. Cependant, la cause de l'insuffisance rénale, les modalités de suppléance et l'âge de début de l'IRC sont des facteurs prédictifs de la taille.

## ► Données épidémiologiques

Les causes d'IRC sont nombreuses et peuvent être d'origine congénitale, glomérulaire ou infectieuse. La plupart des données épidémiologiques sur l'IRC concernent le stade terminal de la maladie (i.e. lorsqu'il y a besoin de dialyse ou de transplantation rénale).

En France, le registre du Réseau épidémiologique information néphrologie (REIN) inclut les patients en phase terminale (391). En 2008, 110 enfants de moins de 20 ans ont débuté un traitement de suppléance (i.e. dialyse ou transplantation rénale). L'âge médian de ces patients était de 14,2 ans et 54,5 % étaient des garçons. L'incidence de l'IRC terminale était globalement de 7,8 par million, avec une augmentation selon l'âge : <5 ans : 4,8 ; 5-9 ans : 3,0 ; 10-14 ans : 7,9 ; 15-17 ans : 7,6 ; 18-19 ans : 19,0. Parmi les enfants pour lesquels ces informations étaient disponibles, 26 % avaient un retard de croissance (taille < - 2 SDS) et 87 % avaient un indice de masse corporel adapté à l'âge (> - 2 SDS) ; à l'initiation du traitement de suppléance, 27 (64 %) enfants recevaient un traitement par hormone de croissance et 28 (70 %) un traitement par nutrition entérale (i.e. par sonde).

Toujours d'après le registre REIN, à fin 2008, 829 enfants de moins de 20 ans recevaient un traitement de suppléance. L'âge médian de ces patients était de 15,3 ans et 58,5 % étaient des garçons. La prévalence de l'IRC terminale chez les moins de 20 ans était globalement de 48,9 par million avec une augmentation selon l'âge : <5 ans : 14,4 ; 5-9 ans : 30,4 ; 10-14 ans : 57,0 ; 15-17 ans : 93,3 ; 18-19 ans : 130,7 ; total < 20 ans : 48,9. La proportion d'enfants transplantés rénaux dans le registre était de 80 %. Parmi les enfants dialysés pour lesquels ces informations étaient disponibles, 49 % avaient un retard de croissance (taille < - 2SDS) et 88 % avaient un indice de masse corporel adapté à l'âge (> - 2SDS) ; 31 (38 %) recevaient un traitement par hormone de croissance et 22 (27 %) une nutrition entérale (391).

Dans une étude menée en Lorraine de 1975 à 1990, l'incidence de l'insuffisance rénale sévère préterminale chez les enfants de moins de 16 ans a été estimée à 7,5 par million par an et la prévalence à 37,0 par million (392). En Suède, une étude nationale de 1986 à 1994 incluant les enfants âgés de 6 mois à 16 ans en insuffisance rénale sévère en phase préterminale montre une incidence annuelle médiane de 7,7 et une prévalence de 21 par million (393). En Italie, le registre de l'insuffisance chronique pédiatrique a permis d'estimer l'incidence annuelle de l'IRC (définie comme une filtration glomérulaire inférieure à 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) chez les enfants de moins de 20 ans à 12,1 par million et la prévalence à 74,7 par million (394). Le ratio garçon/fille dans cette étude était de 2.

La fréquence et la sévérité des problèmes de croissance chez les enfants en IRC dépendent du degré de sévérité et de l'âge d'apparition de l'IRC. En Amérique du Nord, plus d'un tiers des enfants en IRC avait une taille inférieure au percentile 3 au moment de leur inscription dans le registre *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS) (395). Au Royaume Uni, le Registre du rein indique que 29 % des enfants transplantés et 41 % des enfants dialysés ont une taille inférieure au percentile 2 (396).

Tenant compte du fait que les données dont on dispose sont très parcellaires et concernent principalement l'insuffisance rénale terminale, plusieurs hypothèses ont été faites pour estimer la population cible.

- i. L'hypothèse a été faite que la prévalence de l'IRC (en général et pas seulement de l'IRC terminale) chez les enfants < 20 ans en France était la même que celle observée en Italie, soit 74,5 par million, ce qui correspond à environ 1 300 enfants.
- ii. Le nombre d'enfants en IRC par groupe d'âge a été estimé en faisant l'hypothèse que les ratios des taux spécifiques par âge de l'IRC terminale (observés dans le registre REIN) (391) étaient les mêmes que ceux de l'IRC (taux global <20 ans : 74,5 par million). On obtient ainsi des taux d'IRC par âge suivants : <5 ans : 22,0 ; 5-9 ans : 46,4 ; 10-14 ans :



- 87,1 ; 15-17 ans : 142,5 ; 18-19 ans : 209,3. Ces taux ont été appliqués aux différentes cohortes d'âge.
- iii. Au nombre prévalent d'enfants en IRC, on a soustrait le nombre d'enfants greffés (puisque l'hormone de croissance n'est pas indiquée chez les enfants greffés). L'hypothèse a été faite que la proportion d'enfants en IRC terminale greffés était la même selon les groupes d'âge, soit 80 % de 829, ce qui correspond à environ 670 enfants.
  - iv. Le nombre prévalent d'enfants < 20 ans en IRC non greffés est ainsi estimé à environ 630. Parmi les enfants < 18 ans, ce chiffre est estimé à 450 et parmi les < 15 ans à 300.
  - v. On a ensuite considéré qu'un tiers de ces enfants avaient une taille inférieure au percentile 3, et étaient donc potentiellement susceptibles de bénéficier d'un traitement par hormone de croissance. En appliquant cette proportion aux chiffres en iv. ci dessus, on obtient une estimation du nombre d'enfants en IRC non greffés avec un retard de croissance de 150 si on considère les enfants de < 18 ans et de 100 en ne considérant que les < 15 ans.
  - vi. En considérant que la prévalence de l'IRC est deux fois plus élevée chez les garçons que chez les filles, on arrive à environ 100 garçons et 50 filles < 18 ans et 65 garçons et 35 filles < 15 ans.

## 2.8.2. Aspects psychologiques et qualité de vie

### ► Fonctionnement psychologique et social

Goldstein *et al.* ont publié en 2007 une revue de la littérature relative à la qualité de vie ainsi qu'au retentissement au plan psychologique de la pathologie chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (397).

Dans cette revue, Goldstein *et al.* indiquaient que, au plan psychologique et social ainsi qu'en termes de développement, ces enfants faisaient face aux mêmes difficultés que les enfants souffrant d'autres pathologies chroniques mais également à des difficultés propres à l'IRC. Les difficultés communes aux conséquences des pathologies chroniques dans l'enfance comprenaient les conséquences physiques de la maladie, la nécessité de la prise en charge médicale et d'un traitement médicamenteux au long cours, l'absentéisme scolaire et vis-à-vis des pairs pouvant avoir un retentissement en termes d'isolement social et de sentiment d'être différent. Les conséquences spécifiques de l'IRC comprenaient les contraintes liées au régime alimentaire, la dépendance en termes de survie à un équipement médical, les changements physiques associés à la transplantation, le fait de savoir que la vie serait constituée de périodes de dialyse et de transplantation. Goldstein *et al.* précisaient que ses résultats étaient fondés sur des études anciennes (menées de 1991 à 1995) incluant plus particulièrement des enfants en insuffisance rénale terminale (397).

Goldstein *et al.* indiquaient également que 2 études (398,399) (menées en 1991) avaient montré que les patients transplantés rénaux faisaient face plus facilement et avaient moins de difficultés au plan physique que les patients en dialyse péritonéale ou en hémodialyse (397). Par rapport aux enfants en bonne santé et aux enfants transplantés rénaux, Goldstein *et al.* rapportaient que les enfants dialysés présentaient des taux supérieurs de troubles dépressifs, du comportement, de troubles anxieux, de dépendance vis-à-vis des aidants familiaux, de moindre performance scolaire, intellectuelle et au plan cognitif ainsi que des difficultés en termes de fonctionnement social (397) (2 études publiées en 1988 (400) et 1997 (401)). Les patients sous dialyse péritonéale avaient moins de difficultés au plan émotionnel, en termes de performance scolaire et à faire face que les enfants en hémodialyse. Goldstein *et al.*, indiquaient qu'une étude montrait que les difficultés liées à la pathologie avaient un retentissement négatif chez les parents d'enfants en insuffisance rénale terminale (1 étude publiée en 1988 (402)).

Dans une cohorte rétrospective de 366 patients transplantés entre 1973 et 1985 des informations ont été recueillies chez 244 patients. Leur âge moyen était de 31,7 ans. La taille des hommes était

de 156,6 cm et des femmes de 147,4 cm. Une analyse multivariée a montré une corrélation entre certains critères d'intégration sociale et la taille finale (403).

#### ► Qualité de vie

Sept études ont cherché à évaluer la qualité de vie d'enfants atteints d'IRC (404-410). Les études évaluant la seule qualité de vie des enfants après transplantation rénale n'ont pas été sélectionnées (411-414).

#### Comparaisons *versus* la qualité de vie d'enfants en bonne santé d'enfants atteints d'autres pathologies

En 2006, Goldstein *et al.* ont comparé la qualité de vie de 85 enfants en insuffisance rénale terminale (en dialyse péritonéale, en hémodialyse ou transplantés rénaux) et de 96 de leurs parents. La qualité de vie était mesurée via une échelle générique de mesure (*The Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL)) et a été comparée à celle d'un groupe contrôle d'enfants en bonne santé. Sur tous les domaines mesurés, les patients en insuffisance rénale terminale avaient des scores significativement inférieurs à ceux des enfants en bonne santé. La qualité de vie des enfants transplantés rénaux était supérieure à celle des enfants en dialyse sur les domaines physique et psycho sociaux. Aucune différence n'a été trouvée entre les patients en hémodialyse et ceux sous dialyse péritonéale sur aucun des domaines (404)

En 2006, McKenna *et al.* ont également comparé la qualité de vie de 64 enfants souffrant de pathologie rénale (20 IRC, 17 en dialyse et 27 transplantés rénaux) à celle d'un groupe contrôle d'enfants en bonne santé (405). La qualité de vie était également mesurée via l'échelle générique PedsQL. La qualité de vie était diminuée par rapport aux enfants en bonne santé chez les enfants en IRC et chez ceux au stade terminal d'IRC (*End Stage Renal Disease*, ERSD). La qualité de vie des enfants en IRC étaient inférieure à celle des enfants du groupe contrôle en bonne santé. Les enfants transplantés rénaux avaient une qualité de vie diminuée par rapport aux enfants en dialyse au plan « émotionnel ». Les auteurs indiquaient que ce résultat pouvait s'expliquer par la plus grande fréquence de comorbidités non rénales observées chez les enfants transplantés rénaux par rapport aux enfants en dialyse dans leur étude (405).

En 2005, Gerson *et al.* ont comparé la qualité de vie via un instrument générique de mesure (*The Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition* (CHIP-AE)) de 113 enfants atteints de pathologie rénale (âge moyen 14 ans, 39 IRC, 21 en dialyse et 53 transplantés rénaux) et de 226 adolescents contrôles. La satisfaction globale des enfants atteints de pathologies rénales sur leur état de santé était inférieure aux enfants du même âge et étaient plus restreints au plan physique. Les adolescents sous dialyse étaient ceux qui avaient les niveaux de qualité de vie les plus diminués au plan physique (406).

En 2007, Dodson *et al.* ont comparé 113 enfants et adolescents atteints d'IRC et âgés de 10 à 18 ans (répartis en 2 groupes : anomalie urologique congénitale sous jacente (37 patients) et autres causes de l'IRC (76 patients)) aux standards de la population générale via un questionnaire générique de qualité de vie (*Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition* (CHIP-AE)) (409). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes diagnostiques sur les domaines de la qualité de vie évalués. Par rapport aux normes de la population générale, des différences étaient constatées sur certains sous domaines (scores plus élevés des patients atteints d'IRC sur les domaines relatifs à la résilience, et à l'appréciation des risques) (409).

Chiu *et al.* ont évalué la qualité de vie de 44 patients insuffisants rénaux (17 en dialyse péritonéale (âge moyen 16 ans), 6 en hémodialyse (âge moyen 20 ans) et 19 transplantés rénaux (âge moyen 16 ans)) via un questionnaire générique adapté du *Pediatric Quality of Life Inventory*, dans une étude publiée en 2007 (410). Il n'y avait pas de différence significative entre les scores totaux de qualité de vie des patients en dialyse péritonéale et les patients transplantés rénaux. Les résultats du groupe des patients en hémodialyse compte tenu des faibles effectifs n'étaient pas exploitables.

Chiu *et al.* concluaient à une qualité de vie équivalente des patients en dialyse péritonéale et après transplantation (410).

### Qualité de vie et anémie

En 2004, Gerson *et al.* ont cherché à évaluer l'impact de l'anémie sur la qualité de vie d'adolescents atteints d'IRC (407). L'étude incluait 113 patients (âge moyen 14,4 ans +/- 1,9) en dialyse dont 75 étaient anémiques. La qualité de vie était mesurée via un instrument générique (*The Children's Health Questionnaire* (CHQ-PF50)). La qualité de vie des patients anémiques était significativement moins bonne que celle des patients non anémiques en particulier sur le domaine du fonctionnement au plan physique et au plan de l'état de santé en général ainsi que pour les activités scolaires et sociales (407).

### Relation entre la taille et la qualité de vie mesurée

En 2006, Fadrowski *et al.* ont évalué au cours d'un suivi longitudinal de 4 ans la qualité de vie (mesuré via 2 instruments génériques de mesure *The Children's Health Questionnaire* (CHQ) et *The health-related quality of life questionnaire* (HRQOL)) de 78 adolescents (âgés de 11 à 18 ans) atteints d'IRC (408). Ils montraient que les gains en termes de taille étaient significativement associés à une amélioration de la qualité de vie sur le domaine physique et qu'une diminution du taux de filtration glomérulaire était associée à une détérioration de la qualité de vie au plan physique de façon significative. Les auteurs concluaient principalement à une association entre déclin de la fonction rénale et diminution de la qualité de vie (408).

### ► Conclusion

La littérature montrait que les enfants insuffisants rénaux chroniques avaient plus de difficultés au plan psychologique et social que les enfants en bonne santé, les patients en IRC au stade terminal constituant le groupe de patients atteint d'une IRC avec le plus de difficultés. Les études rapportaient un niveau de qualité de vie diminué chez les enfants insuffisants rénaux par rapport à celui observé chez des enfants en bonne santé et, plutôt une meilleure qualité de vie des enfants transplantés rénaux par rapport aux enfants en dialyse. Une étude montrait une association entre gain en termes de taille et amélioration de la qualité de vie dans cette indication.

## 2.8.3. Recommandations internationales et conférences de consensus

Un consensus, d'origine nord américaine, a été retrouvé (395) sur la prise en charge des enfants insuffisants rénaux. Il propose un algorithme décisionnel pour la prise en charge des enfants insuffisants rénaux de petite taille.

La population cible inclue les enfants insuffisants rénaux quelque soit le niveau de gravité, associé à une petite taille ( $T < -1,88$  SDS ou vitesse de croissance  $< -2$  SDS ).

Les facteurs susceptibles d'aggraver l'insuffisance rénale (acidose métabolique, malnutrition, perte de sel, hypothyroïdie, etc.) doivent être repérés et pris en charge de manière à optimiser ensuite le traitement par GH.

L'hormone de croissance est contre indiquée chez les patients ayant une pathologie tumorale active, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un risque particulier de cancer. Après 3 mois, le traitement par GH peut être initié après un bilan clinique, radiologique et biologique. Le traitement doit être initié à la posologie de 0,05 mg/kg/jour. Une surveillance doit être effectuée tous les 3 à 4 mois.

En cas de réponse inadéquate au traitement, vérifier la compliance, corriger le cas échéant les facteurs aggravant de l'insuffisance rénale ou augmenter la posologie de l'hormone de croissance. En cas d'inefficacité persistante s'adresser à l'endocrinologue pédiatre pour rechercher une autre cause.

L'arrêt du traitement se fait à l'apparition des soudures épiphysaires ou lorsque l'objectif de taille est atteint (taille parentale ou atteinte du 50<sup>ème</sup> percentile pour l'âge) ou au moment de la transplantation rénale.

Le traitement doit être provisoirement interrompu en cas de tumeur active, de nécrose de la tête fémorale, d'hypertension intra crânienne (HTIC) bénigne ou d'hyperparathyroïdie sévère.

Par ailleurs, en 2010, le NICE a publié des recommandations (191) suite à l'évaluation technologique de l'hormone de croissance chez l'enfant (192). Celles-ci recommandent la GH chez les enfants ayant une insuffisance rénale chronique et précisent les conditions d'arrêt du traitement.

## 2.8.4. Efficacité des traitements

### 2.8.4.1. Bénéfices sur la croissance en termes de taille

#### 2.8.4.1.1. Méta-analyse des essais cliniques

##### ► Essais cliniques disponibles

Au total, 13 essais randomisés représentant 16 comparaisons<sup>62</sup> et regroupant 665 patients ont été inclus : 3 comparaisons concernaient l'hormone de croissance (GH) *versus* placebo, 7 comparaisons concernaient GH *versus* pas de traitement, 1 comparaison concernait forte dose (56 UI/m<sup>2</sup>/semaine) *versus* faible dose (28 UI/m<sup>2</sup>/semaine) et 5 comparaisons concernaient forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/semaine) *versus* faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/semaine).

En plus de ces essais inclus, cinq essais ayant donné lieu à 6 publications (415-420) ont été exclus pour les motifs suivants :

- étude non randomisée : Ghio *et al.*, 2002 (415), Jedrzejowski *et al.*, 2002 (416), Laine (1995) (1996) (417,418) ;
- analyse conjointe données inexploitable (uniquement groupées) : Hokken-Koelega *et al.*, 2000 (419) ;
- sous groupe d'une autre étude : Fine *et al.*, 1995 (420).

Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources. L'effectif moyen était de 41 patients par groupe (entre 3 et 82 par groupe). La première étude a été publiée en 1991, et la dernière en 2002. 5 essais étaient en double aveugle et 10 étaient sans insu. Tous les essais inclus sont rapportés en anglais, excepté un en japonais. Aucun essai non publié n'a été trouvé.

Les données concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance (1 an) (11 essais) ;
- changement taille en SDS (9 essais) ;
- changement vitesse de croissance en SDS (7 essais) ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) (4 essais) ;
- taille en fin d'essai en SDS (4 essais) ;

---

<sup>62</sup> lorsqu'un essai comporte plusieurs bras, il donne lieu à plusieurs comparaisons qui sont considérées en méta-analyses comme autant d'essais.

- vitesse de croissance en SDS (3 essais) ;
- changement taille (cm) (1 essai).

Le Tableau 35 et le Tableau 36 décrivent les principales caractéristiques des essais inclus dans cette méta-analyse ainsi que celles des patients. Le Tableau 37 donne l'analyse de la qualité méthodologique des essais.

*Remarque méthodologique* : Pour l'essai Guest, des résultats préliminaires ont été publiés (421) mais il s'avère que les critères de sélection et la période d'inclusion ont changé entre ces 2 publications (421,422). Les résultats préliminaires se basent sur 203 patients inclus de novembre 1990 à avril 1994, tandis que la publication finale comptabilise 90 enfants inclus entre 1991 et 1993 (donc un sous groupe des patients initialement inclus). De plus les critères de sélection varient entre les 2 publications (vitesse de croissance < 25<sup>e</sup> percentile pour Broyer et < -1SD pour Guest) (421,422). Ceci s'explique par le type de sélection des patients, nationale pour l'essai Guest et européenne pour l'essai Broyer.

**Tableau 35. Principales caractéristiques des études – Insuffisance rénale chronique (1/3)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
<b>GH vs placebo</b>			
Fine (Nutropin 87-069), 1994 n = 82 vs 43 Fine <i>et al.</i> , 1994 (423)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 5,9 ans Fille [28] Taille (SDS) : -2,9	GH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem (0,05 mg/kg/j) SC durant 24 mois vs placebo Durée traitement : 24 mois	Double aveugle Groupes parallèle suivi : 24 mois attrition : 20 % (25/125) Multicentre EU analyse en ITT : non exclusion après randomisation : 1 groupe placebo taille finale : non disponible
Hokken-Koelega (preD/D), 1991 n = 20 vs 20 Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1991 (424), De Graaff <i>et al.</i> , 2003 (425)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 9,5 ans Fille [37,5] Taille (SDS) : -2,5 Taille (cm) : ND	GH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 6 mois vs placebo Durée traitement : 6 mois	Double aveugle Cross over suivi : attrition : 20 % multicentre Pays Bas analyse en ITT : non taille finale : non
Hokken-Koelega (TP), 1996 n = 6 vs 5 Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1996 (426)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 11,65 ans Fille [18] Taille (SDS) : -2,82 Taille (cm) : ND	GH : 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 6 mois vs placebo Durée traitement : 6 mois	Double aveugle Cross over suivi : 6 mois attrition : 0 % multicentre Pays Bas analyse en ITT : non spécifié
<b>GH vs pas de traitement</b>			
Fine, 2002 n = 39 vs 29 Fine <i>et al.</i> , 2002 (427)	Insuffisance rénale chronique (transplantation) Age moyen : NA Fille [14,3] Taille (SDS) : -2,95 Taille (cm) : 127,71 cm	rhGH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem (Nutropin) vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 16 % à 1 an Multicentre EU analyse en ITT : non spécifié
Guest, 1998 n = 44 vs. 46 Guest <i>et al.</i> , 1998 (422), Broyer <i>et al.</i> , 1995, Broyer, 1996 (421)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 12 ans Fille [28] Taille (SDS) : -3,5 Taille (cm) : 125,51 cm	GH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 12 mois vs. pas de traitement Durée traitement : 1 an	absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 6% 18 centres, France
Kuizon, 1998 n = 6 vs 8 Kuizon <i>et al.</i> , 1998	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 8,4 ans Taille (SDS) : -2,09	rhGH 0,05 mg/kg/j (28 IU/m <sup>2</sup> /sem) SC vs pas de traitement Durée traitement : 1 an ( ?)	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an ( ?) attrition : non rapportée EU



**Tableau 35. Principales caractéristiques des études – Insuffisance rénale chronique (2/3)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
<b>GH vs pas de traitement</b>			
Maxwell TPa Pubertaire, 1998 n = 4 vs. 3 Maxwell et Rees, 1998 (114)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 15,2 ans Taille (SDS) : -2,5 Taille (cm) : ND	rhGH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem en injection quotidienne durant 1 an vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 0 % multicentrique RU analyse en ITT : non spécifié
Maxwell TPb prépubertaire, 1998 n = 9 vs 6 Maxwell et Rees, 1998 (114)	Insuffisance rénale chronique (Transplantation) Age moyen : 13 ans Fille [NA] Taille (SDS) : -3,4 Taille (cm) : ND	rhGH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem en injection quotidienne durant 1 an, Genotropin vs pas de traitement Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 0 % multicentrique RU analyse en ITT : non spécifié
Powell (Nutropin M0079g), 1997 n = 46 vs 23 Powell <i>et al.</i> , 1997 (428)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 5,6 ans Fille [16] Taille (SDS) : -2,7	GH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 12 mois (Nutropin) vs pas de traitement Durée traitement : 12 mois	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 12 mois attrition : 26 % (18/69) multicentrique EU analyse en ITT : non
Sanchez, 2002 n = 12 vs 11 Sanchez <i>et al.</i> , 2002 (429)	Insuffisance rénale chronique (Transplantation) Age moyen : 10 ans Fille [22] Taille (SDS) : ND Taille (cm) : ND	rhGH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem (0,05 mg/kg/j) SC durant 24 mois vs pas de traitement Durée traitement : 12 mois	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 12 mois attrition : 22 % (18/23) unicentrique EU analyse en ITT : non
<b>Forte dose (56 UI/m<sup>2</sup>/sem) vs faible dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem)</b>			
Hokken-Koelega (TP), 1994 n = 7 vs. 9 Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1994 (430)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 15,6 ans Fille [43,8] Taille (SDS) : -3,84 Taille (cm) : ND	GH : 56 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 24 mois vs GH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 24 mois Durée traitement : 2 ans	Double aveugle Groupes parallèles suivi : 2 ans attrition : 19 % à 1 an multicentrique Pays Bas analyse en ITT : non spécifié
<b>Forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) vs faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem)</b>			
Hertel, 2002 n = 14 vs 15 Hertel <i>et al.</i> , 2002 (431)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 10 ans Fille [17] Taille (SDS) : -2,86	4 UI/m <sup>2</sup> /j durant la 1 <sup>ère</sup> et la 2 <sup>e</sup> année vs 2 UI/m <sup>2</sup> /j durant la 1 <sup>ère</sup> année, 4 UI/m <sup>2</sup> /j durant la seconde Durée traitement : 1 an	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 21 % multicentrique Danemark, Suède, Finlande analyse en ITT : non taille finale : non



**Tableau 35. Principales caractéristiques des études – Insuffisance rénale chronique (3/3)**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
Forte dose (28 IU/m <sup>2</sup> /sem) vs faible dose (14 IU/m <sup>2</sup> /sem)			
Hokken-Koelega (preD/D), 1994 n = 12 vs 11 Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1994 (432), De Graaff <i>et al.</i> , 2003 (425)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 7,07 Fille [21,7] Taille (SDS) : -3,29	GH : 28 IU/m <sup>2</sup> /sem (4 UI/m <sup>2</sup> /j) durant 30 mois vs GH 14 IU/m <sup>2</sup> /sem (2 UI/m <sup>2</sup> /j) durant 30 mois Durée traitement : 2,5 ans	Double aveugle Groupes parallèles suivi : 2,5 ans attrition : 22 % à 1 an, 43 % à 2 ans multicentre Pays Bas
Ito, 1997 n = 13 vs 10 Ito <i>et al.</i> , 1995 (433)	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 13 ans Fille [22] Taille (SDS) : -3,6 Taille (cm) : 127 cm	GH (0,5 UI/kg/sem) 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 12 mois vs GH (1,0 UI/kg/sem) 14 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 12 mois Durée traitement : 12 mois	ND Groupes parallèles suivi : 1 an attrition : 15 % (4/27) unicentrique Japon exclusion après randomisation : 4
Kitagawa D, 1997 n = 28 vs 26	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 10,1 ans Fille [41] Taille (SDS) : -3,5 Taille (cm) : 116,2 cm	GH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 24 mois vs GH 14 IU/m <sup>2</sup> /sem durant 24 mois Durée traitement : 24 mois	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 24 mois attrition : 12 % à 1 an, 43 % à 2 ans multicentrique Japon
Kitagawa preD, 1997 n = 30 vs. 28	Insuffisance rénale chronique Age moyen : 8,7 ans Fille [29] Taille (SDS) : -2,6 Taille (cm) : 113,7 ans	rhGH 28 IU/m <sup>2</sup> /sem par injection SC quotidienne pour 2 ans vs rhGH 14 IU/m <sup>2</sup> /sem en injection quotidienne durant 2 ans Durée traitement : 24 mois	Absence d'insu Groupes parallèles suivi : 24 mois attrition : 17 % à 1 an, 47 % à 2 ans multicentrique Japon analyse en ITT : non

SDS : *score deviation standard* ; EU : Etats Unis ; ITT : intention to treat – intention de traiter ; SC : sous-cutané ; RU : Royaume Uni ; ND : non disponible

**Tableau 36. Principales caractéristiques des patients– Insuffisance rénale chronique (1/3)**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
<b>GH vs placebo</b>			
Fine (Nutropin 87-069) (1994) Fine <i>et al.</i> , 1994 (423)	Clairance de la créatinine >5 et < 75 ml/min/1,73m <sup>2</sup> Taille : < 3 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe. Age osseux < 11 ans pour les garçons et < 10 ans pour les filles - Stade pubertaire de 1 dans la classification de Tanner		Age moyen : 5,9 ans Fille [28] Taille (SDS) : -2,9
Hokken-Koelega (preD/D) (1991) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1991 (424), De Graaff <i>et al.</i> , 2003 (425)	Insuffisance rénale chronique >1 an avec une clairance de la créatinine < 20ml/min/1,73m <sup>2</sup> ; retard de croissance inférieur à -1,88 déviations standards pour l'âge et le sexe ; vitesse de croissance < 25 <sup>e</sup> percentile de la population de référence ; prépubères : Tanner I ; âge osseux < 10 ans pour les filles et 12 ans pour les garçons ; fonctions thyroïdiennes normales	Désordre endocrinien ou métabolique ; signes d'ostéodystrophie rénale ; Pas de traitement préalable par des stéroïdes sexuels, des anabolisants ou de l'érythropoïétine humaine	Age moyen : 9,5 ans Fille [37,5] Taille (SDS) : -2,5 Taille (cm) : ND
Hokken-Koelega (TP) (1996) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1996 (426)	Transplantation rénale > 1 an, pas de rejet dans les 6 derniers mois, taille <-1,88 DS et vitesse de croissance <50 <sup>e</sup> percentile pour l'âge ou taille >-1,88 DS et vitesse de croissance <25 <sup>e</sup> percentile pour l'âge, prednisone < 0,25 mg/kg/j depuis au moins 6 mois		Age moyen : 11,65 ans Fille [18] Taille (SDS) : -2,82 Taille (cm) : ND
<b>GH vs pas de traitement</b>			
Fine (2002) Fine <i>et al.</i> , 2002 (427)	Transplantation rénale >1 an, pas de rejet dans les 6 derniers mois, taille < -2 DS, âge osseux < 16 ans(M) < 15 ans(F)	Autres causes de retard de croissance, diabète, traitement par oestrogène/androgène	Age moyen : ND Fille [14,3] Taille (SDS) : -2,95 Taille (cm) : 127,71 cm
Guest (1998) Guest <i>et al.</i> , 1998 (422), Broyer <i>et al.</i> , 1995, Broyer, 1996 (421)	Transplantation rénale >1 an, taille <-2 DS pour l'âge osseux, DFG > 20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>		Age moyen : 12 ans Fille [28] Taille (SDS) : -3,5 Taille (cm) : 125,51 cm
Kuizon (1998) Kuizon <i>et al.</i> , 1998	Enfant souffrant d'une insuffisance rénale chronique et bénéficiant d'une dialyse péritonéale		Age moyen : 8,4 ans Taille (SDS) : -2,09
Maxwell TPa Pubertaire (1998) Maxwell et Rees, 1998 (114)	Transplantation rénale >1 an, pubertère, taille < 3 <sup>e</sup> percentile pour l'âge ou vitesse de croissance <25 <sup>e</sup> percentile pour l'âge, DFG >20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>		Age moyen : 15,2 ans Taille (SDS) : -2,5 Taille (cm) : ND

**Tableau 36. Principales caractéristiques des patients– Insuffisance rénale chronique (2/3)**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
<b>GH vs pas de traitement</b>			
Maxwell TPb prépubertaire (1998) Maxwell et Rees, 1998 (114)	Transplantation rénale >1 an, prépubertère, taille < 3 <sup>e</sup> percentile pour l'âge ou vitesse de croissance <25 <sup>e</sup> percentile pour l'âge, DFG >20 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Dysfonction thyroïdienne	Age moyen : 13 ans Fille [NA] Taille (SDS) : -3,4 Taille (cm) : ND
Powell (Nutropin M0079g) (1997) Powell <i>et al.</i> , 1997 (428)	Taux de filtration glomérulaire > 10 et < 40 ml/min/1,73m <sup>2</sup> . Taille < 5 <sup>e</sup> percentile pour l'âge. Enfants prépubères	Serum albumin < 25 g/L, utilisation de traitements influençant la croissance, diabète, ATCD de cancer	Age moyen : 5,6 ans Fille [16] Taille (SDS) : -2,7
Sanchez (2002) Sanchez <i>et al.</i> , 2002 (429)	Transplantation rénale > 1 an, prépuberté, fonction rénale stable, pas de traitement préalable par GH,		Age moyen : 10 ans Fille [22] Taille (SDS) : ND Taille (cm) : ND
<b>Forte dose (56 UI/m<sup>2</sup>/sem) vs faible dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem)</b>			
Hokken-Koelega (TP) (1994) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1994 (430)	Insuffisance rénale chronique depuis au moins 1 an avec une clairance de la créatinine < 20ml/min/1,73m <sup>2</sup> ; retard de croissance inférieur à – 1,88 déviations standards pour l'âge et le sexe avec une vitesse de croissance < 50 <sup>e</sup> percentile de la population de référence OU 0 déviation standard pour l'âge et le sexe avec une vitesse de croissance < 25 <sup>e</sup> percentile de la population de référence ; prépubères : Tanner I ; âge osseux < 10 ans pour les filles et 12 ans pour les garçons ; fonctions thyroïdiennes normales	Autre cause identifiée de retard statural ; désordre endocrinien ou métabolique ; signes d'ostéodystrophie rénale	Age moyen : 15,6 ans Fille [43,8] Taille (SDS) : -3,84 Taille (cm) : ND
<b>Forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) vs faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem)</b>			
Hertel (2002) Hertel <i>et al.</i> , 2002 (431)	Pré dialyse (DFG < 40 mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) et dialyse ; IRC > 1 an, âge osseux entre 3 et 18 ans, taille <-2 DS et vitesse de croissance < moyenne pour âge et sexe ou taille < moyenne et vitesse < 0,68 DS pour l'âge osseux, prépubertaire (âge osseux <12 ans (M), <10 (F))		Age moyen : 10 ans Fille [17] Taille (SDS) : -2,86

**Tableau 36. Principales caractéristiques des patients– Insuffisance rénale chronique (3/3)**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
Forte dose (28 UI/m <sup>2</sup> /sem) vs faible dose (14 UI/m <sup>2</sup> /sem)			
Hokken-Koelega (preD/D) (1994) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1994 (432), De Graaff <i>et al.</i> , 2003 (425)	Insuffisance rénale chronique depuis au moins 1 an avec une clairance de la créatinine < 20ml/min/1,73m <sup>2</sup> ; retard de croissance inférieur à – 1,88 déviations standards pour l'âge et le sexe avec une vitesse de croissance < 50 <sup>e</sup> percentile de la population de référence OU 0 déviation standard pour l'âge et le sexe avec une vitesse de croissance < 25 <sup>e</sup> percentile de la population de référence ; prépubères : Tanner I ; âge osseux < 10 ans pour les filles et 12 ans pour les garçons ; fonctions thyroïdiennes normales	Autre cause identifiée de retard statural ; désordre endocrinien ou métabolique ; signes d'ostéodystrophie rénale	Age moyen : 7,07 Fille [21,7] Taille (SDS) : -3,29
Ito (1997) Ito <i>et al.</i> , 1995 (433)	Transplantation rénale, taille <-2 DS ou vitesse de croissance <-1,5 DS, âge >3 ans, âge osseux ≤14 ans (M) ≤13 ans (F), DFG ≥30ml/min/1,73m <sup>2</sup> , stéroïde < 0,5 mg/kg/j		Age moyen : 13 ans Fille [22] Taille (SDS) : -3,6 Taille (cm) : 127 cm
Kitagawa D (1997)	DFG < 40 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , prépubertaire, âge osseux < 13 ans (M), < 12 ans (F), taille <-1,5 DS ou vitesse de croissance < -1,5 DS		Age moyen : 10,1 ans Fille [41] Taille (SDS) : -3,5 Taille (cm) : 116,2 cm
Kitagawa preD (1997)	DFG < 40 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , prépubertaire, âge osseux < 13 ans (M), < 12 ans (F), taille <-1,5 DS ou vitesse de croissance < -1,5 DS		Age moyen : 8,7 ans Fille [29] Taille (SDS) : -2,6 Taille (cm) : 113,7 ans

ND : données non disponibles ; SDS : *score deviation standard* ; DS : déviation standard ; M : masculin ; F : féminin ; DFG : *débit de filtration glomérulaire* ; ATCD : antécédent

**Tableau 37. Analyse de la qualité méthodologique des essais (Insuffisance rénale chronique)**

Essai	Évaluation de la méthodologie	Aveugle s	Score de Jadad
<b>GH vs placebo</b>			
Fine (Nutropin 87-069) (1994) Fine <i>et al.</i> , 1994 (423)	Attrition : 20 % (25/125) pas d'analyse en ITT, forte attrition (20 %)	Double aveugle	3
Hokken-Koelega (preD/D) (1991) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1991 (424) De Graaff <i>et al.</i> , 2003 (425)	Attrition : 20 % pas en ITT 4 exclusions post randomisation	Double aveugle	3
Hokken-Koelega (TP) (1996) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1996 (426)	Attrition : 0 % très faible effectif	Double aveugle	3
<b>GH vs pas de traitement</b>			
Fine (2002) Fine <i>et al.</i> , 2002 (427)	Attrition : 16 % à 1 an pas en ITT 15 exclusions post randomisation	Absence d'insu	2
Guest (1998) Guest <i>et al.</i> , 1998 (422), Broyer <i>et al.</i> , 1995, Broyer, 1996 (421)	Attrition : 6 % pas en ITT, attrition de 6 % 5 exclusions post randomisation	Absence d'insu	1
Kuizon (1998) Kuizon <i>et al.</i> , 1998	Attrition : non rapportée <i>abstract</i> , pas de description de la méthodologie	Absence d'insu	1
Maxwell TPa Pubertaire (1998), Maxwell et Rees, 1998 (114)	Attrition : 0 % analyse en ITT	Absence d'insu	1
Maxwell TPb prépubertaire (1998) Maxwell et Rees, 1998 (114)	Attrition : 0 % analyse en ITT	Absence d'insu	3
Powell (Nutropin M0079g) (1997) Powell <i>et al.</i> , 1997 (428)	Attrition : 26 % (18/69) le nombre de patients inclus varie entre les publications en raison d'une publication de résultats préliminaires en 1997. Aucune précaution vis à vis de l'inflation du risque alpha engendré par cette analyse intermédiaire	Absence d'insu	1
Sanchez (2002) Sanchez <i>et al.</i> , 2002 (429)	Attrition : 22 % (18/23) pas en ITT 2 exclusions post randomisation	Absence d'insu	1
<b>Forte dose (56 UI/m<sup>2</sup>/sem) vs faible dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem)</b>			
Hokken-Koelega (TP) (1994) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1994 (430)	Attrition : 19% à 1 an pas en ITT 3 exclusions post randomisation	Double aveugle	3
<b>Forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) vs faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem)</b>			
Hertel (2002) Hertel <i>et al.</i> , 2002 (431)	Attrition : 21 % pas en ITT 6 exclusions post randomisation	Absence d'insu	1
Hokken-Koelega (preD/D) (1994) Hokken-Koelega <i>et al.</i> , 1994 (432), De Graaff <i>et al.</i> , 2003 (425)	Attrition : 22 % à 1 an, 43 % à 2 ans pas en ITT 10 exclusions après randomisation	Double aveugle	3
Ito (1997) Ito <i>et al.</i> , 1995 (433)	Attrition : 15 % (4/27) pas en ITT 4 exclusions post randomisation	ND	1
Kitagawa D (1997)	Attrition : 12 % à 1 an, 43 % à 2 ans pas en ITT	Absence d'insu	1
Kitagawa preD (1997)	Attrition : 17 % à 1 an, 47 % à 2 ans pas en ITT	Absence d'insu	1

ND : non disponible ; ITT : intention to treat – intention de traiter

## ► Résultats

Dans la comparaison GH *versus* placebo, GH est supérieur à placebo en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD<sup>63</sup>=1,36, IC 95 % entre 0,86 et 1,86, p<0,0001, 1 essai ;
- changement de taille en SDS : WMD=1,18, IC 95 % entre 0,74 et 1,62, p<0,0001, 1 essai ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=4,20, IC 95 % entre 2,92 et 5,48, p<0,0001, 1 essai ;
- changement vitesse de croissance en SDS : WMD=7,80, IC 95 % entre 6,09 et 9,51, p<0,0001, 2 essais.

Dans la comparaison GH *versus* pas de traitement, GH est supérieur à pas de traitement en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD=0,73, IC 95 % entre 0,33 et 1,12, p<0,0001, 3 essais ;
- changement taille (cm) : WMD=3,80, IC 95 % entre 2,51 et 5,09, p<0,0001, 1 essai ;
- changement taille en SDS : WMD=0,72, IC 95 % entre 0,51 et 0,93, p<0,0001, 4 essais ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=3,76, IC 95 % entre 3,12 et 4,39, p<0,0001, 6 essais ;
- changement vitesse de croissance en SDS : WMD=6,14, IC 95 % entre 3,42 et 8,86, p<0,0001, 2 essais.

Dans la comparaison forte dose (56 UI/m<sup>2</sup>/sem) *versus* faible dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem), aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée en termes de :

- changement taille en SDS : WMD=0,30, IC 95 % entre -1,00 et 1,60, p=0,6522, 1 essai ;
- vitesse de croissance (1 an) : WMD=1,10, IC 95 % entre -1,23 et 3,43, p=0,3543, 1 essai ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) : WMD=1,10, IC 95 % entre -1,23 et 3,43, p=0,3543, 1 essai.

Dans la comparaison forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) *versus* faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem), aucune différence significative n'a été trouvée pour

- changement taille SDS (WMD=0,17, IC 95 % entre -0,14 et 0,49, p=0,2784, 3 essais).

Toutefois, forte dose (28 UI/m<sup>2</sup>/sem) est supérieur à faible dose (14 UI/m<sup>2</sup>/sem) en termes de :

- vitesse de croissance (1 an) : WMD=1,34, IC 95 % entre 0,55 et 2,13, p<0,0001, 3 essais ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD=1,30, IC 95 % entre 0,30 et 2,30, p=0,0108, 3 essais ;
- changement vitesse de croissance (cm/an) : WMD=1,34, IC 95 % entre 0,55 et 2,13, p<0,0001, 3 essais ;
- changement vitesse de croissance en SDS : WMD=1,30, IC 95 % entre 0,30 et 2,30, p=0,0108, 3 essais.

---

<sup>63</sup> : WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.

Figure 26. Taille en fin d'essai (SDS) (Insuffisance rénale chronique)

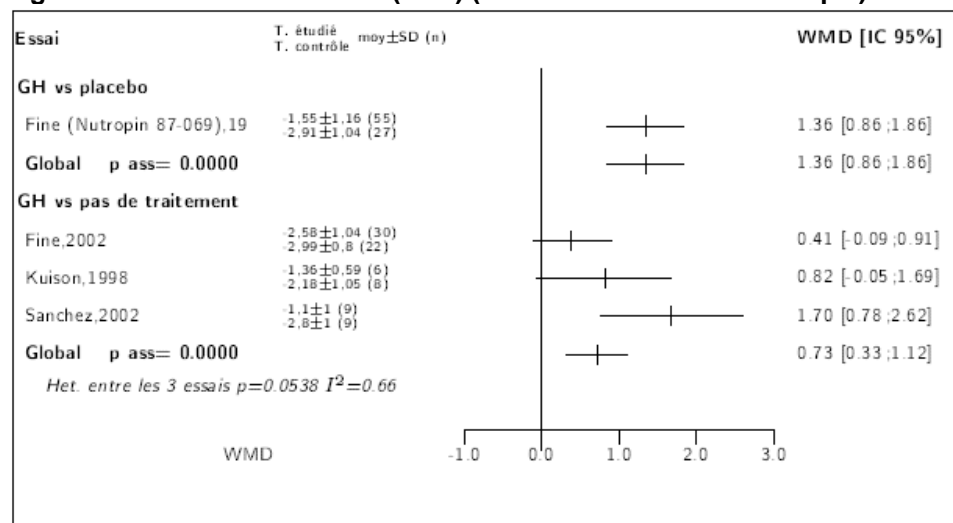
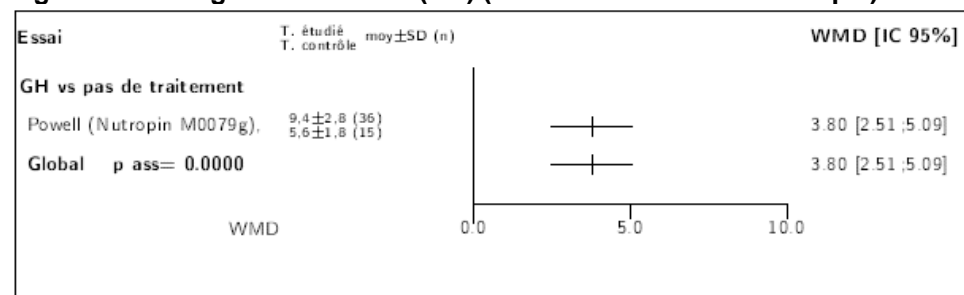


Figure 27. Changement de taille (cm) (Insuffisance rénale chronique)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôlé. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.



Figure 28. Changement de taille SDS (Insuffisance rénale chronique)

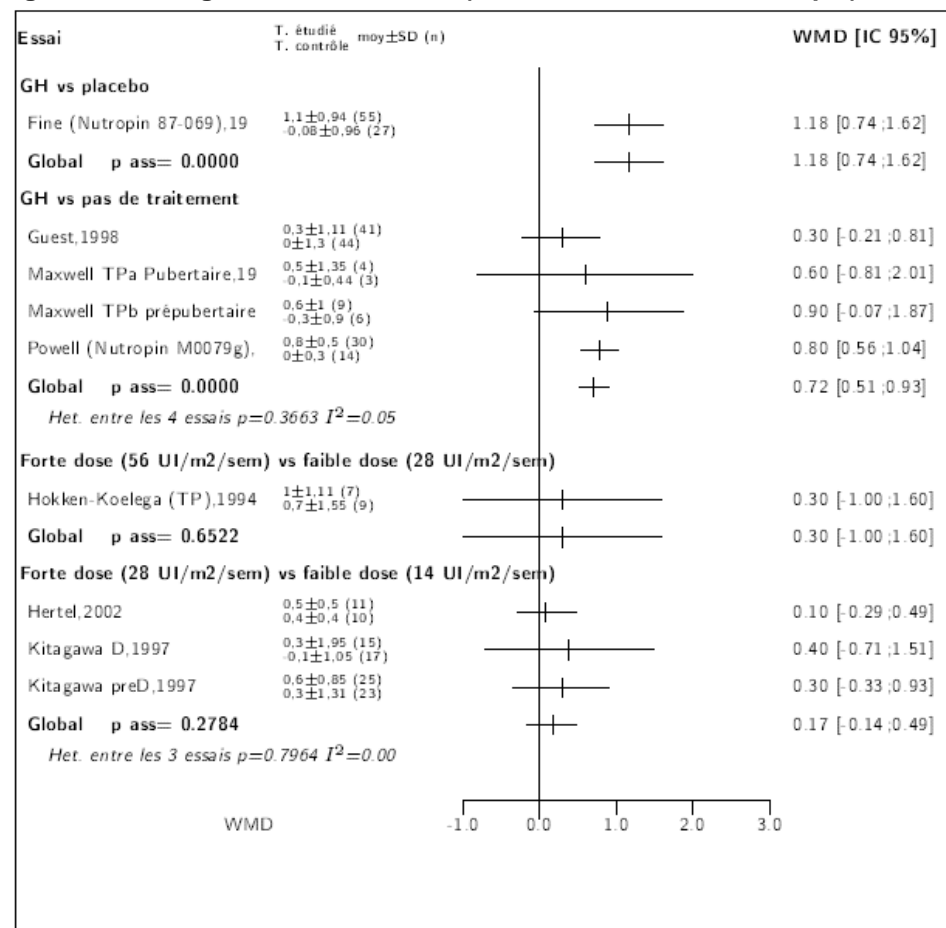
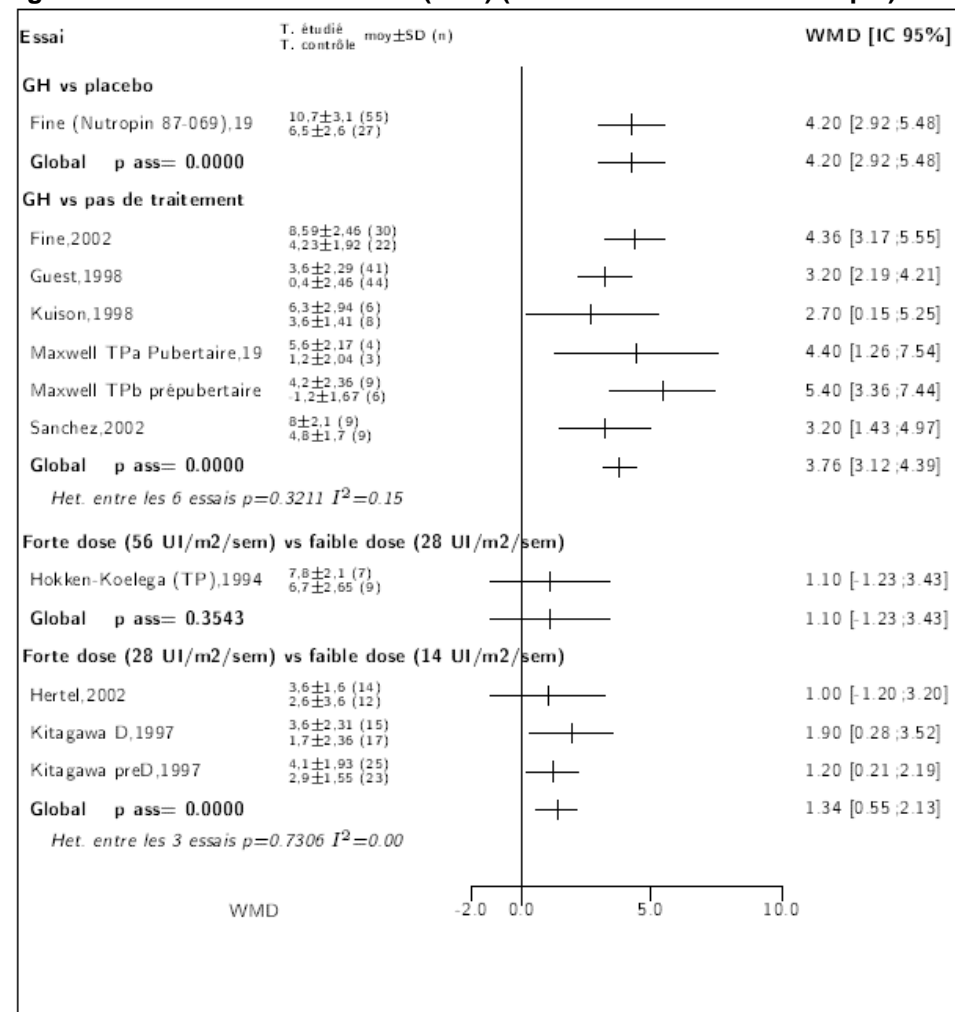


Figure 29. Vitesse de croissance (1 an) (Insuffisance rénale chronique)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : *intervalle de confiance* ; p ass : p du test d'association ; Het. : *hétérogénéité* ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : *moyenne* ; T. : *traitement*. Les WMD sont calculés dans le sens : *traitement étudié - traitement contrôle*. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

Figure 30. Vitesse de croissance SDS (Insuffisance rénale chronique)

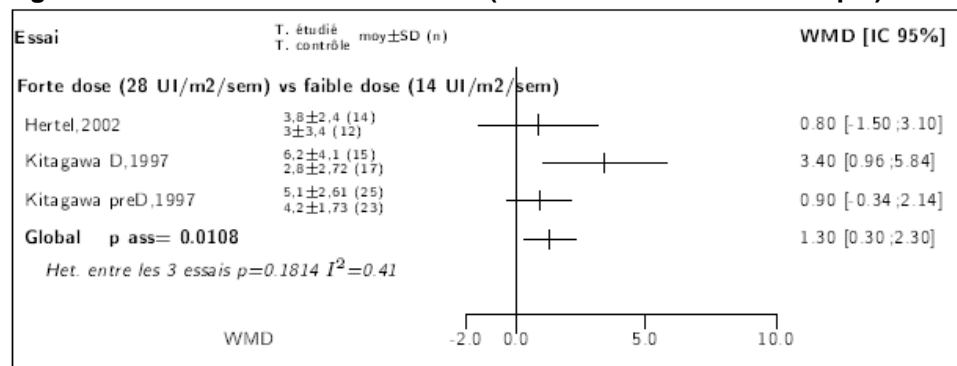


Figure 32. Changement vitesse de croissance (cm/an) (Insuffisance rénale chronique)

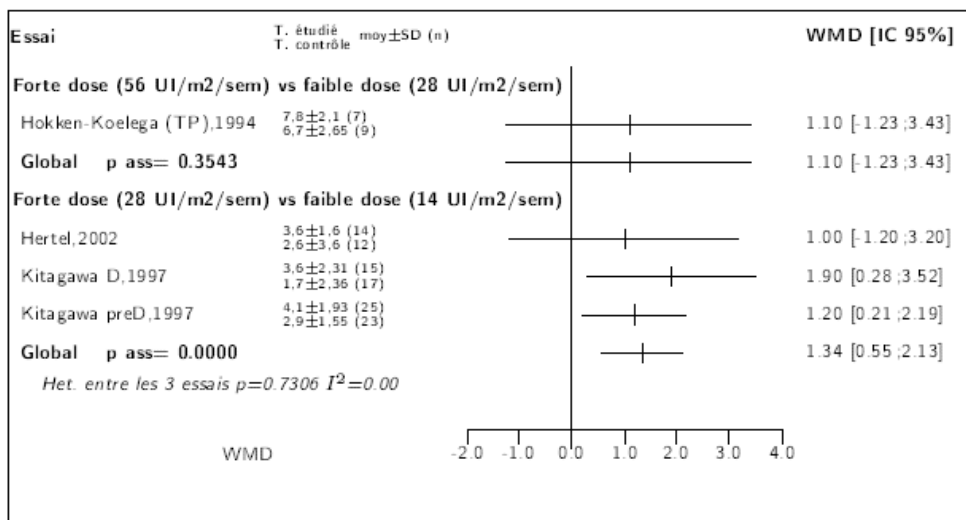
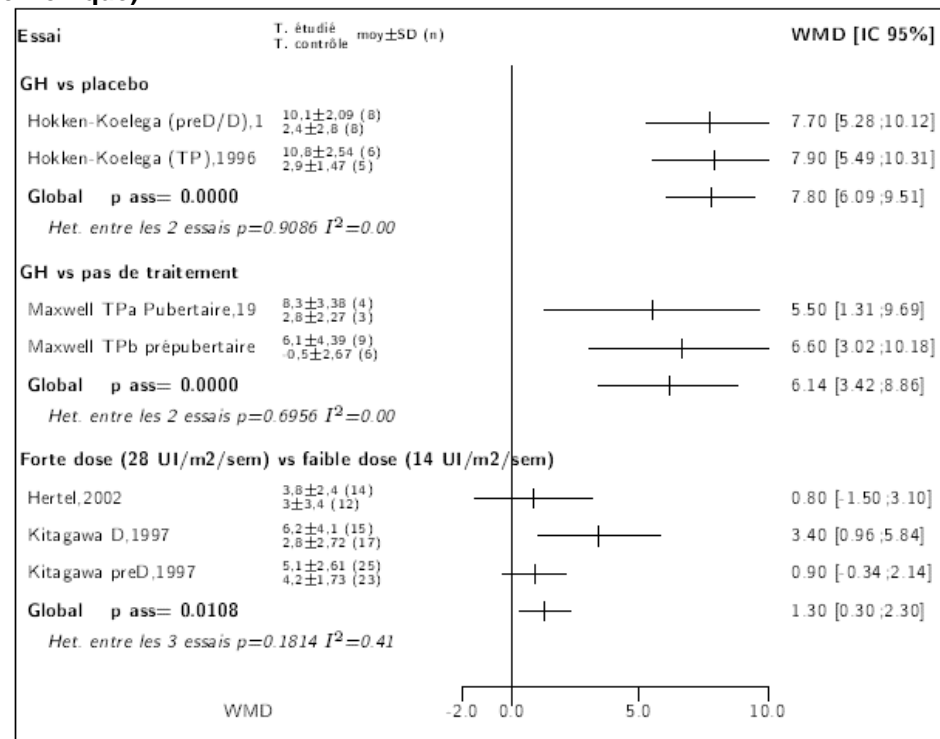


Figure 31. Changement vitesse de croissance SDS (Insuffisance rénale chronique)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

## ► Conclusion

En résumé, dans l'insuffisance rénale chronique, la méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de :

- vitesse de croissance ;
- taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai), à la dose de 0,05 mg/kg/j (dose recommandée en France).

Aucune donnée concernant un effet des traitements sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication.

En termes de relation dose-effet, la méta-analyse suggère qu'un traitement plus intense entraîne un effet plus important (vitesse de croissance) dans cette indication.

### 2.8.4.1.2. Etudes observationnelles

Selon les données du *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) 2006 (Cf Annexe 8), l'hormone de croissance est utilisée chez moins de 6,5 % des patients ayant une insuffisance rénale chronique à l'inclusion dans le registre. Après 24 mois de suivi, ce pourcentage est de 15,9 %.

Dans les études observationnelles analysées et tenant compte de leurs limites (Cf Annexe 8), il a été observé un gain de taille à l'âge adulte sous GH supérieure à -2 DS dans 40 à 50% des cas. Ces études présentent des biais méthodologiques avec en particulier une surestimation du gain de taille lié au traitement par GH. Les résultats obtenus ne permettent pas de confirmer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Il n'est par ailleurs pas toujours possible d'isoler l'effet de la transplantation rénale sur la taille adulte de celui de l'effet de l'hormone de croissance. Les résultats de ces études sont toutefois compatibles avec le gain de taille retrouvé dans la méta-analyse. Enfin, dans ces études, le gain de taille dépend de l'âge de début du traitement ou de sa durée, en particulier par rapport à l'âge de début de la puberté, de la fonction rénale résiduelle et du retard de croissance initial.

### 2.8.4.2. Bénéfices au plan psychologique et de la qualité de vie

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études évaluant l'impact de l'hormone de croissance en termes de qualité de vie chez l'enfant. Une étude évaluant l'impact des traitements au plan émotionnel a été identifiée chez l'enfant souffrant d'IRC.

En 1998, Postlethwaite *et al.* ont évalué les modifications induites au plan émotionnel chez des enfants et leurs parents après proposition d'un traitement par hormone de croissance. L'étude consistait en un suivi longitudinal de 2 ans de 30 enfants insuffisants rénaux chroniques que le traitement par hormone de croissance ait été accepté (28/30) ou non (2/30) (127). Les variations au plan psychologique ont été mesurés chez les parents via 3 questionnaires (*The Richman Behaviour Check-list* (BCL), *The Parents' behavioral screening questionnaire* (Rutter « A ») et le *General Health Questionnaire*) et chez les enfants via *The moods ans Feelings Questionnaire* (MFQ) et *The Harter perceived competence Scale*. Les évaluations ont été complétées par des entretiens. La préoccupation des parents au sujet de la croissance diminuait significativement durant l'étude. La plupart des parents ayant accepté les traitement par hormone de croissance déclaraient en être satisfaits (74 %) et opteraient à nouveau pour celui-ci (89 %). Les opinions de ces parents n'étaient pas associées aux résultats en termes de croissance chez leur enfant. A l'inverse, la réduction des préoccupations des enfants par rapport à la croissance, la satisfaction par rapport aux traitements (36 %) et la décision d'opter à nouveau pour le traitement (50 %) étaient significativement associées aux améliorations en termes de croissance. Aucune détérioration de l'angoisse maternelle et de l'état de santé au plan psychologique n'était constatée.

Enfin, les auteurs identifiaient un sous groupe de patients non répondeurs au traitement et pour lesquels une absence d'amélioration voire une détérioration au plan psychologique (estime de soi en particulier) et mental (dépression) était constatée. Le faible nombre de patients inclus ainsi que la surreprésentation masculine limitaient fortement la validité des résultats (127).

### 2.8.4.3. Autres bénéfices cliniques

#### ► Mesures corporelles

##### De Graaff *et al.*, 2003

Les auteurs ont étudié 37 enfants d'âge pré pubertaire en insuffisance rénale depuis au moins un an (clairance de la créatinine < 20 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>), avec un âge osseux < 10 ans pour les filles et < 12 ans pour les garçons (425). Ces enfants étaient issus d'études contrôlées randomisées ou de suivi. Trois enfants étaient traités par hémodialyse et 15 par dialyse péritonéale et 19 par traitement conservateur.

L'objectif était d'évaluer l'évolution sous traitement par hormone de croissance des proportions de différents segments corporels chez des enfants ayant participé à 2 essais cliniques : une étude randomisée en double aveugle, croisée comparant Norditropine (4 UI/m<sup>2</sup>/jour) *versus* placebo (n=15) d'une durée totale de 1 an et une étude de dose randomisée en double aveugle (n=22) comparant 14 et 28 UI/M<sup>2</sup>/jour de Norditropine pendant 2,5 ans. Parmi ces 37 enfants, 12 ont poursuivi le traitement par hormone de croissance et l'ont reçu pendant 4 ans. Avant traitement, tous les segments corporels étaient plus en deçà de la norme (p<0,001-0,01), excepté la forme générale qui était comprise entre -2 et +2 DS. Une augmentation de ces segments, liée à la dose de GH été notée sous traitement, en respectant les proportions corporelles.

#### ► Prise de poids

Les traitements peuvent présenter un intérêt en termes de préparation à la greffe en accélérant la prise de poids<sup>64</sup> (avis d'expert).

Le point de vue des experts a été confirmé par l'évaluation technologique britannique de 2010 (192) au cours de laquelle 3 études (423,428,429) ont été analysées du point de vue de la prise de poids. Les critères utilisés ont été le gain de poids, le changement de poids en SDS. Ces critères ont été améliorés de manière significative dans les 3 études.

## 2.8.5. Tolérance, spécificités dans l'indication

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des indications de l'hormone de croissance ont été décrits dans le chapitre 6. « Tolérance et impact des traitements ».

D'après la base de données KIGS (143), les événements indésirables sont fréquents dans cette indication, en particulier l'incidence de l'hypertension intracrânienne, des scolioses et des crises convulsives est plus importante que dans les autres indications de l'hormone de croissance.

L'étude de Fine *et al.*, de 2003 (434) réalisée à partir des données de l'étude observationnelle américaine NAPRTCS, a comparé les effets indésirables de l'hormone de croissance des enfants insuffisants rénaux traités par hormone de croissance à ceux qui n'ont pas reçu d'hormone de croissance issus des registres des insuffisants rénaux (5 926 patients), des dialysés (2 508) et des transplantés (5 432). La médiane pour la durée de traitement par hormone de croissance a été de 3,2 ans [0,2-3,7] dans le groupe des insuffisants rénaux, de 1 an [0,4-2,4] dans le groupe des

---

<sup>64</sup> Le traitement par hormone de croissance permettrait d'atteindre plus rapidement un poids de 15 kg (compatible avec la greffe de rein, la zone 12-15 kg présentant plus de risques).

dialysés et de 4,8 ans [1,4-7,6] dans le groupe des transplantés. L'étude a duré 6,5 ans. Les effets indésirables étaient rapportés spontanément.

Les résultats ont été les suivants :

- 58 cancers ont été signalés, tous dans le groupe des transplantés. Au total, l'incidence des cancers a été de 3 % sur l'ensemble des patients traités et de 2,6 % chez les patients contrôles, la différence n'était pas significative.
- Il n'y avait pas de différence significative sur le nombre de patients ayant une épiphysiolyse de la tête fémorale ou une nécrose avasculaire de la tête fémorale. Aucun diabète ni hyperglycémie n'ont été rapportés dans le groupe traité par hormone de croissance, alors que 8 cas ont été rapportés chez des patients non traités.

Récemment dans une autre étude publiée à partir des données du NAPRTCS (435), 194 syndromes lympho prolifératifs post transplantation ont été retrouvés sur près de 20 000 patients suivis, parmi les différents registres pédiatriques des insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou transplantés. Après ajustement sur l'âge de l'insuffisance rénale et de la transplantation l'utilisation de l'hormone de croissance pendant la période d'insuffisance rénale est associée à un risque plus élevé de syndrome lymphoprolifératif (odds ratio 1,88, IC95 % = 1,00-3,55, p=0,05).

La revue *Cochrane* de Vimalachandra *et al.* (436), publiée en 2006, qui a regroupé 15 études et 629 patients insuffisants rénaux ne permet pas de conclure quand à la survenue d'effets indésirables, ceux-ci n'ayant pas fait l'objet d'une analyse systématique.

En conclusion, 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 chez des patients ayant reçu une greffe de rein.

## 2.8.6. Autres impacts des traitements

### ► Impact sur l'IGF-1

En 2010, l'évaluation technologique britannique (192) a inclus 3 essais cliniques (423,424,428) qui rapportaient une augmentation significative de l'IGF-1 du groupe traité, par rapport au groupe non traité.

## 2.8.7. Evaluation économique

### 2.8.7.1. Rapport coût/efficacité

#### ► Données de la littérature

Deux évaluations du rapport coût/efficacité des traitements chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique ont été identifiées dans la littérature (3,192). Les méthodologies générales de ces 2 évaluations ont été décrites en 2.5.8 (étude de Takeda *et al.* (192)) et en 2.6.7.1 (étude de Bryant *et al.* (3)). Seuls les hypothèses spécifiques et résultats concernant l'IRC seront détaillés ci-après.

#### *Evaluation de Bryant et al. 2002 (3)*

En 2002, Bryant *et al.* ont publié une évaluation du rapport coût/efficacité des traitements chez les enfants atteints d'IRC (3). L'évaluation s'est fondée sur une modélisation du rapport coût par cm gagné par patient.

Les paramètres spécifiques de l'IRC concernaient :

- la distribution des patients par sexe (68 % de garçons) ;
- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 3 ans et 14 ans dans le premier *scenario* de référence et 5 ans et 11 ans dans le second *scenario* ;
- les gains en taille finale : 8,82 cm et 3,48 cm en fonction des *scenarii* de référence ;
- les doses : 0,33 mg/kg/semaine
- le taux de perdus de vue : 16 % à l'issue de la première année de traitement.

Le premier *scenario* se fondait sur l'étude observationnelle de Janssen *et al.* de 1997 (437). Cette étude concernait 36 enfants transplantés rénaux, traités par hormone de croissance et suivis jusqu'à la taille adulte. Le second *scenario* s'appuie sur l'étude observationnelle de Haffner *et al.* de 2000 (438) incluant 38 patients atteints d'IRC, âgés en moyenne de 10,4 ans et traités par hormone de croissance pendant 5,3 ans. Ces patients ont été suivis jusqu'à la taille finale et comparés à 50 enfants non traités par hormone de croissance.

Une évaluation de l'impact des variations des paramètres des *scenarii* de référence a également été réalisée (durée de traitement de 8 à 12 ans, taux d'arrêt du traitement de 0 % à 20 % et poids des patients au 9<sup>e</sup> percentile).

#### Résultats<sup>65</sup> :

En fonction du *scenario* de référence, les coûts totaux de traitement pour un patient ont été évalués à 89 660 € et à un peu plus de 113 900 €, dont 3 % de coûts médicaux liés au suivi des patientes (consultations, imagerie, biologie).

Le coût incrémental de traitement par hormone de croissance et pour un patient atteint d'IRC était évalué à près de 88 660 € et à 112 330 € en fonction des *scenarii* de référence.

Les gains moyens sur la taille finale par patient étaient estimés, après ajustement et actualisation, à 2,84 cm et 7,29 cm selon les *scenario* de référence.

L'estimation du coût incrémental pour chaque centimètre gagné sur la taille finale était comprise entre 12 150 € et un peu plus de 39 550 € (d'environ 4 050€ à 82 965 € dans les analyses de sensibilité).

---

<sup>65</sup> Les résultats disponibles en £ (année de référence 2000) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 GB£=1,641629 €.



Enfin, le coût annuel de traitement par hormone de croissance pour un patient atteint d'IRC de 30 kg était estimé à 18 275 €.

*Evaluation de Takeda et al. 2010 (192)*

### Paramètres spécifiques à l'insuffisance rénale chronique

Les paramètres spécifiques de l'indication concernaient :

- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 5 ans et 9 ans ;
- le pourcentage de garçons dans l'indication (71 %) ;
- les tailles en début et fin de traitement, respectivement chez les patients traités -2,9 SDS et -1,6 SDS et chez les patients non traités - 2,9 et - 2,9 SDS ;
- les gains en taille (1,3 SDS et 9,2 cm), en termes de qualité de vie (0,059) ;
- les doses : 0,045 mg/kg/jour.

### Résultats<sup>66</sup>

Les coûts totaux de traitement pour un patient ont été évalués à 49 315 €. Les gains incrémentaux étaient estimés à 9,2 cm et 0,87 QALY. Les ratios coût/efficacité était de 5 105 € par cm gagné et de 54 241 €/QALY.

Les analyses de sensibilité probabilistes estimaient que la probabilité pour les traitements d'être coût-efficace au seuil de 30 000 £/QALY (soit 37 655 €) était de 11 % dans cette indication.

#### ► Evaluation dans le contexte français

### Généralités et objectif

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier d'étude évaluant l'efficacité des traitements dans le contexte du système de santé français et, dans l'indication « insuffisance rénale chronique ».

L'approche retenue a donc consisté à évaluer le rapport coût/efficacité incrémental, i.e. coût moyen incrémental par cm gagné sur la taille finale dans cette indication (cf. 2.3.6.1 pour description générale de la méthodologie).

### Paramètres de l'évaluation spécifiques de l'indication

#### Données d'efficacité

Dans l'insuffisance rénale chronique, la méta-analyse des essais cliniques suggère un effet bénéfique des traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai). Aucune donnée concernant un effet des traitements sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication.

L'estimation des bénéfices du traitement en termes de taille finale atteinte a donc reposé sur l'hypothèse que les effets des traitements se maintenaient en termes de taille adulte atteinte (*scenario* de référence). Les résultats disponibles à partir de la méta-analyse reposaient sur 4 études *versus* placebo (Fine *et al.*, 1994 (423)) ou absence de traitement (Fine *et al.*, 2002 (427), Kuizon *et al.*, 1998, Sanchez *et al.*, 2002 (429)) dans lesquelles la dose quotidienne était de 0,050 mg/kg, soit la borne supérieure de la dose recommandée en France (i.e. de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour).

---

<sup>66</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2008) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 € = 0,796697 GB£.



L'hypothèse de base retenue pour l'efficacité des traitements a été d'un gain de +0,73 SDS sur la taille adulte atteinte par rapport à l'absence de traitement. L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à tester différents niveaux d'efficacité des traitements (bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance dans la méta-analyse).

#### Coût des traitements

L'estimation du coût du traitement se fondait sur la posologie de 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (posologie des essais) et sur le coût d'1 mg de somatotropine (29,49 € dans le *scenario* de référence).

#### Poids

L'estimation du coût des traitements est dépendante de l'estimation du poids du patient. Peu de données étaient disponibles quant au poids des enfants dans l'indication au moment de l'initiation du traitement et à son évolution durant le traitement. L'hypothèse d'un poids de - 3SDS en début de traitement puis d'un poids au 9<sup>e</sup> percentile par âge et par sexe a été retenue (un poids pour âge et sexe moyen, correspondant au 50<sup>e</sup> percentile a été testé dans les analyses de sensibilité).

#### Age de début de traitement et durée de traitement

Dans la fiche d'intérêt thérapeutique, les critères d'attribution du traitement comprennent une taille ≤ - 2 DS selon les données de référence françaises et un âge chronologique > 2 ans.

Les 4 essais (Fine *et al.*, 1994 (423)), Fine *et al.*, 2002 (427), Kuizon *et al.*, 1998, Sanchez *et al.*, 2002 (429)) incluaient des enfants âgés en moyenne de 5,9 ans à 14,3 ans. Leurs durées étaient de 12 ou 24 mois. L'étude de Haffner *et al.* (438) incluait des enfants âgés en moyenne de 10,4 ans et traités 5,3 ans par hormone de croissance.

Dans cette indication, les critères d'arrêt du traitement comprennent les critères suivants :

- une taille supérieure à 170 cm chez le garçon et à 160 cm chez la fille ;
- une transplantation rénale.

Le choix de l'âge de début de traitement et de la durée de traitement s'est fondé sur les durées des essais et des études observationnelles ainsi que sur l'avis du groupe de travail. Les experts du groupe de travail ont indiqué que les *scenarii* retenus dans l'étude de Bryant *et al.* (3) ne correspondaient pas à la situation française. Ils ont suggéré un âge de début de traitement compris entre 6 et 8 ans (patients sous traitement conservateur, durée longue de traitement par rapport à celle des patients sous dialyse dont la durée de traitement est plus courte en raison d'un délai d'attente de quelques mois avant la transplantation). L'âge de début de traitement retenu pour l'évaluation a été de 7 ans pour une durée de 5 ans.

Les incertitudes sur les valeurs de ces paramètres ont conduit à les tester pour des âges de première mise sous traitement allant de 6 à 14 ans.

#### Arrêt du traitement

L'estimation du taux d'arrêt du traitement à l'issue de la 1<sup>ère</sup> année ainsi que celle des taux annuels d'arrêt pour non réponse se sont fondées sur l'avis des experts du groupe de travail, soit un taux d'arrêt de 10 % la première année (essentiellement patients non répondeurs) puis de 15 %/an les années suivantes.

Chez les patients ayant arrêté le traitement, l'hypothèse d'une persistance du gain en taille acquis sous traitement a été retenue (l'absence de persistance a été testée dans les analyses de sensibilité).

#### Taille finale atteinte en l'absence de traitement

Dans cette indication, l'hypothèse retenue a été un maintien de l'écart de taille en SDS pour l'âge de référence jusqu'à la taille adulte. L'incertitude sur la valeur de ce paramètre a conduit à tester une hypothèse alternative de détérioration de l'écart en l'absence de traitement (-0,5 SDS).

### Scénario de référence

Le scénario de référence concerne un patient traité à l'âge de 7 ans pendant 5 ans et conduisant à un gain sur la taille adulte atteinte de +0,73 SDS par rapport à l'absence de traitement. Les valeurs des paramètres du scénario de référence sont données dans le tableau suivant.

### Résultats

Dans le scénario de référence, les coûts de traitement annuels par somatotropine d'un enfant traité variaient d'environ 7 000 € à 11 740 €. Hors arrêt de traitement, les coûts totaux de traitement par patient actualisés ont été estimés à environ 50 000 € (fille) et 50 800 € (garçon).

Pour des tailles finales atteintes dans les limites inférieures de la normale et en tenant compte des arrêts de traitement, le coût total moyen de traitement par patient était compris entre 34 540 et environ 35 100 € pour une efficacité incrémentale de 3 à 3,2 cm, soit des ratios coût/efficacité d'environ 14 620 et 15 410 €/cm gagné.

**Tableau 38. Valeurs des paramètres du scénario de référence**

Paramètres	Valeur de référence	Intervalle de variation	Source
<b>Paramètres économiques</b>			
- Coût d'1 mg de somatotropine	29,49 €	[20-34]	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux de remboursement	100 %	-	Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
- Taux d'actualisation	4 %	[0-5]	Recommandations CES (226) et avis CEESP
<b>Paramètres d'efficacité</b>			
- Dose mg/kg de poids corporel	0,050 mg	[0,035-0,067]	Fiches d'information thérapeutique HAS (22,227)
- Taille en début de suivi (absence de traitement) ou en début de traitement	-2,9 SDS	-	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Gain sur la taille adulte atteinte (traitement <i>versus</i> absence de traitement)	+ 0,73 SDS	[0,33-1,12]	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
-Gain de taille en l'absence de traitement	0 SDS	-0,5	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
<b>Autres paramètres cliniques</b>			
- Poids :			
- 1 <sup>ère</sup> année de traitement	-3 SDS	- 3 SDS	Hypothèse
- Années suivantes	9 <sup>e</sup> percentile	50 <sup>e</sup> percentile	
- Âge de début du traitement	7 ans	[6-14]	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Durée de traitement	5 ans	-	Hypothèse d'après méta-analyse et avis du groupe de travail
- Taux d'arrêt du traitement à 1 an	10 %	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail
- % de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance <1 DS ou < 2 cm/an)	5 %	-	Hypothèse d'après avis du groupe de travail

SDS : score deviation standard ; DS : déviation standard

**Tableau 39. Coûts annuels de traitement actualisés, Insuffisance rénale chronique – hors arrêt de traitement**

Durée totale de traitement*	Coût (€) Fille	Coût (€) Garçon
1 an	7 038	7 048
2 ans	9 827	10 121
3 ans	10 492	10 661
4 ans	10 970	11 264
5 ans	11 679	11 736
<b>Total</b>	<b>50 005</b>	<b>50 830</b>

\* : âge de début de traitement : 7 ans.

**Tableau 40. Analyse incrémentale (somatotropine versus absence de traitement) – scenario de référence Insuffisance rénale chronique**

	Coût total Patients observants (€)	Coût total Patients ayant arrêté avant la fin du traitement (€)	Coût incrémental total moyen par patient	Efficacité incrémentale* (cm)	C/E incrémental i.e. Coût/cm (€/cm)	Intervalle d'incertitude (valeur minimale et maximale du ratio C/E**) (€/cm)
<b>Garçon</b>	37 043	4 410	41 453	3,17	13 087	7 767-28 950
<b>Fille</b>	36 442	4 347	40 789	2,96	13 797	8 189-30 521

\* : Gain moyen par patient en cm par rapport à l'absence de traitement, actualisé et ajusté sur les arrêts de traitement.

C/E : Coût-efficacité.

\*\* : dans les analyses de sensibilité.

### Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité portent sur les valeurs des paramètres suivants :

- Coût d'1 mg de somatotropine ;
- efficacité des traitements ;
- taille finale atteinte en l'absence de traitement ;
- âge de début de traitement ;
- dose ;
- poids ;
- gain chez les patients ayant arrêté le traitement ;
- taux d'actualisation.

Les paramètres d'efficacité des traitements, de taille atteinte en l'absence de traitement et d'âge de début de traitement sont les 3 paramètres qui font varier le ratio coût/efficacité dans les proportions les plus importantes.

Les hypothèses basse et haute en termes d'efficacité des traitements par rapport à l'absence de traitement font varier les rapports coût/efficacité entre 8 530 et 28 950 €/cm gagné sur la taille adulte chez le garçon et entre 8 990 et 30 520 €/cm gagné sur la taille adulte chez la fille.

L'hypothèse du scénario de référence est une absence de détérioration de l'écart de taille pour l'âge entre le début du suivi et l'âge adulte en l'absence de traitement (écart constant de - 2,9 SDS). Une hypothèse de détérioration de l'écart de -0,5 SDS entre le début du suivi et la taille adulte conduit à des rapports coût/efficacité des traitements de 8 190 € (fille) et 7 770 €/cm gagné (garçon).

En fonction des doses utilisées, les ratios coût/efficacité varient de environ 9 160 € à 18 490 €/cm gagné.

Enfin, l'hypothèse de non persistance du gain acquis sous traitement chez les patients non observants se traduit mécaniquement par des ratios coût/efficacité supérieurs.

**Tableau 41. Analyses de sensibilité univariées – Insuffisance rénale chronique**

Paramètre	Valeur <i>scenario</i> de référence	Intervalle de variation	Valeur minimum du ratio C/E incrémental		Valeur maximum du ratio C/E incrémental	
			Fille	Garçon	Fille	Garçon
Prix d'1 mg de somatotropine	29,49 €	20-34,2 €	9 357	8 875	15 907	15 088
Efficacité incrémentale des traitements	+ 0,73 SDS	0,33-1,12 SDS	8 993	8 530	30 521	28 950
Dose	0,050 mg	0,035-0,067 mg	9 658	9 161	18 488	17 536
Poids (années 2 et suivantes)	9 <sup>e</sup> percentile	50 <sup>e</sup> percentile	-	-	16 414	15 615
Age de début de traitement	7 ans	6-14 ans	12 498	12 033	26 572	25 947
Gain sur la taille en l'absence de traitement	0 SDS	-0,5 SDS	8 189	7 767	-	-
Gain chez les patients non observants	Persistance du gain	Pas de persistance du gain	-	-	15 412	14 619
Taux d'actualisation	4 %	0-5 %	13 761	13 053	13 940	13 222

C/E : coût-efficacité ; SDS : *score deviation standard*

## Discussion

En dehors des limites générales de la méthode décrites en partie 2.3.6.1, dans cette indication, les nombreuses incertitudes sur les hypothèses et sur la plupart des paramètres rendent les évaluations très incertaines. Les incertitudes les plus importantes portent sur les âges de début de traitement et durée de traitement des patients ainsi que sur l'efficacité des traitements.

Concernant l'efficacité, en l'absence de données sur l'effet des traitements sur la taille finale, il a été fait l'hypothèse que les gains à 1 an (constatés dans les études cliniques) se maintenaient tout au long du traitement et pour la taille adulte atteinte. Cette hypothèse, également retenue dans la modélisation britannique de Bryant *et al.* (3) pourrait ne pas être vérifiée. Par ailleurs, on constatait une certaine « hétérogénéité » des patients inclus dans ces études en termes d'âge, de modalité de prise en charge et/ou transplantés ou non.

La présente évaluation a estimé les coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans le syndrome de l'insuffisance rénale chronique pour des enfants traités de 7 à 12 ans entre 50 000 € et 50 800 € et pour des enfants traités dès l'âge de 7 ans pendant 5 ans pour des tailles adultes atteintes dans les limites inférieures de la normale. Les rapports coût/efficacité variaient entre 13 090 et 13 800 €/cm gagné sur la taille adulte.

Les estimations des rapports coût/efficacité dépendaient fortement des valeurs des paramètres, en particulier ceux relatifs à l'efficacité des traitements, à l'histoire naturelle de la pathologie et à la

dose utilisée. Les ratios coût/efficacité pourraient s'établir entre 7 770 et 30 520€/cm gagné sur la taille adulte.

Les résultats des estimations britanniques de 2002 et 2010 (3,192) et l'évaluation économique menée dans le contexte français sont difficilement comparables compte tenu des hypothèses et des valeurs différentes des paramètres qui les fondent. En particulier, par rapport à l'évaluation de Bryant *et al.* les principales divergences concernent les coûts (coût d'1 mg de somatotropine de 34,2 € (2000) et coûts moyens de traitement pour un patient de 30 kg au Royaume Uni), les âges de début (8 et 11 ans) et la durée de traitement (5 ans et 8 ans).

Dans cette indication, compte tenu des nombreuses incertitudes sur la plupart des paramètres, les évaluations sont très incertaines.

### 2.8.7.2. Analyse budgétaire

L'estimation de l'impact budgétaire des traitements par hormone de croissance pour l'Assurance Maladie en France a consisté à évaluer, en 2008, le coût des traitements dans la population des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique et âgés de 7 à 12 ans en tenant compte du taux d'acceptation du traitement, ainsi que des taux d'arrêt à 1 an (inobservance et non réponse).

Les populations cibles ont été déterminées à partir des données INSEE (33), des données épidémiologiques disponibles dans la littérature et de l'avis du groupe de travail.

Concernant les paramètres relatifs aux taux d'arrêt du traitement (non réponse à 1 an et inobservance tout au long du traitement), le groupe de travail a estimé que les hypothèses retenues dans l'évaluation de l'impact budgétaire pour le NHS de l'hormone de croissance dans l'indication « insuffisance rénale chronique » de Bryant *et al.* au Royaume Uni (3) n'étaient pas transposables à l'indication dans le contexte français (arrêt du traitement à l'issue de la première année de 16 %, puis pas d'arrêt de traitement les années suivantes). Les valeurs retenues relatives à l'arrêt du traitement ont été les suivantes :

- pourcentage de non répondeurs à 1 an de 15 % ;
- taux annuel d'arrêt du traitement de 10 % (inobservance quelqu'en soit la raison) ;
- durée de traitement de 5 ans.

L'ensemble des valeurs des paramètres de l'évaluation sont données dans le tableau qui suit.

A partir d'une population cible de 100 enfants âgés de 1 à 15 ans, les paramètres de l'évaluation conduisaient à estimer la population qui serait effectivement traitée à 25 enfants<sup>67</sup> pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie, d'environ 300 000 euros en 2008 (détail des résultats en annexe 6). Les membres du groupe de travail ont estimé que le nombre d'enfants traités était sans doute plus proche de 250 à 300 enfants traités dans cette indication.

---

<sup>67</sup> Dans son étude (229), la CNAMTS estimait la population des enfants traités dans la seule indication IRC de l'enfant prépubère à 222 enfants (estimation à partir de données relatives à la période 09/1999-08/2001).

**Tableau 42. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « insuffisance rénale chronique » pour l'Assurance Maladie en 2008**

Paramètres	Valeur	Source
Dose (mg/kg/jour)	0,050	Fiches d'information thérapeutique (22,227)
Taux de remboursement	100 %	
Coût moyen des traitements (€/mg)	29,49	Estimation d'après Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie
Prévalence IRC	0,0010 %- 0,0068 %	Estimations HAS prévalences par âge d'après Ardissino <i>et al.</i> (394)
Sexe ratio garçons/filles	2	
% enfants IRC non transplantés	47,8 %	d'après Agence de Biomédecine (391) et Mahan <i>et al.</i> (395)
% enfants petits parmi les IRC non transplantés	1/3	Estimation HAS d'après Ardissino <i>et al.</i> (394)
% enfants diagnostiqués et traités	90 %	Hypothèse
Taux d'arrêt du traitement à 1 an	10 %	Avis du groupe de travail
% de non répondeurs à 1 an (vitesse de croissance < 1 DS ou < 2 cm/an)	5 %	Avis du groupe de travail
Durée de traitement (années)	5	Hypothèse

## 2.8.8. Données d'utilisation et études post inscription

### 2.8.8.1. Enquête nationale inter-régimes sur les traitements par hormone de croissance

L'étude menée par la CNAMTS en 2004 (229) (cf. section 2.5.9.1 pour description générale), dont l'objectif était de décrire la population traitée et d'évaluer les pratiques au regard de la conduite thérapeutique de référence, incluait 92 patients atteints d'IRC (soit 3,2 % du total), ce qui correspondait à un effectif, France entière, traité de 222 patients. Leur âge moyen en 2001 était de 11,1 ans [10,4 ; 11,8]. Au moment de l'étude, l'indication ne concernait que l'IRC chez l'enfant prépubère. Le sex-ratio garçons/filles était de 2,4 alors qu'il est de 1,05 dans la population générale des enfants de moins de 20 ans ( $p < 10^{-3}$ ). Les auteurs indiquaient que cette situation s'expliquait au moins en partie par la plus grande fréquence chez le garçon des insuffisances rénales chroniques dues aux uropathies malformatives.

Pour 17 enfants, une pathologie à l'origine de l'IRC était identifiée : malformations du rein ou de l'appareil urinaire (7 patients), anomalies du métabolisme des acides aminés (6 patients), lupus érythémateux (2 patients), tumeur maligne du rein (1 patient), syndrome néphrotique (1 patient). Une pathologie sévère associée à l'IRC (6 patients), anémie hémolytique ou purpura (2 patients), cirrhose du foie (1 patient). Au total, le dossier médical de 26 enfants (28,3 % [IC : 21,7 % – 34,8 %]) portait la mention d'une pathologie sévère.

Parmi les 83 patients traités pour IRC pour lesquels les résultats de la clairance de la créatinine étaient connus, 3 patients (3,6 %) avaient une clairance de la créatinine légèrement supérieure à la limite retenue par la FIT comme définition de l'IRC. Aucun patient n'avait une clairance  $\geq 75 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ . Parmi les 40 patients souffrant effectivement d'IRC pour lesquels les données étaient disponibles, 24 patients (60,0 % [49,1 ; 70,9]) ne remplissaient pas l'un au moins des critères de mise sous traitement (taille, âge, âge osseux, signes pubertaires) définis par la FIT.

La posologie moyenne était de 1,04 UI/kg/semaine.

Parmi les motifs d'arrêt du traitement, une prédominance de la transplantation rénale (21 cas sur 31 arrêts) était logiquement observée.

Le gain de taille moyen par année de traitement a été calculé pour les patients chez lesquels le traitement a été conduit sans interruption. Toutes les données nécessaires à ce calcul étaient disponibles pour 42 patients. Le gain de taille moyen annuel était de 0,4 DS [0,3 ; 0,5] pour une durée moyenne de traitement de 4,1 ans [3,6 ; 4,7] soit +1,1 DS sur la durée moyenne de traitement.

La clairance de la créatinine était toujours fortement diminuée, même si pour 3 patients, elle n'atteignait pas le seuil fixé par la FIT (22). Dans 60 % des cas, les patients souffrant d'IRC au sens de la FIT (22), ne remplissaient pas tous les critères de mise sous traitement (enfant prépubère). 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 ait parfois conduit le clinicien à anticiper la mise en place d'un traitement en raison d'une évolution qui apparaissait comme inéluctable.

#### **2.8.8.2. Etudes post inscription en cours**

Aucune étude post inscription à la demande de la HAS n'est en cours actuellement. Historiquement, il avait été demandé au laboratoire Serono pour la spécialité Saizen en 2000 de suivre les enfants traités par hormone de croissance dans les premières indications revendiquées chez l'enfant, y compris dans l'insuffisance rénale chronique. Cette demande d'étude a été annulée lors de l'extension d'indication chez l'adulte en 2002 à la demande du laboratoire compte tenu du nombre de suivis demandés par les autorités.



## 2.8.9. Conclusion

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

L'insuffisance rénale chronique est généralement définie chez les enfants de plus de 2 ans par un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $< 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Un DFG compris entre 30 et 59  $\text{mL/min/1,73 m}^2$  depuis au moins 3 mois correspond à une insuffisance rénale chronique de stade 3, soit une réduction du débit de filtration glomérulaire d'au moins 50 %. C'est à ce niveau de DFG que les complications deviennent plus prévalentes. Lorsque le DFG est  $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  la transplantation ou la dialyse deviennent nécessaires (373).

Chez l'enfant en insuffisance rénale chronique, il existe un retard de croissance statural. Lors de la mise en place d'un traitement de suppléance à l'insuffisance rénale, près de la moitié des patients ont une taille inférieure à -2 SDS. La diminution de croissance démarre généralement lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 50 % de la normale et est quasiment constante lorsque celle-ci est inférieure à 25 %. Chez l'enfant en insuffisance rénale chronique, la cassure de la courbe de croissance est notée alors que les taux de GH circulante sont normaux voire élevés, reflétant une résistance à la GH. Cette résistance à la GH est liée à un défaut du système GH/IGF1, encore aggravée par une malnutrition, des pertes sodées, des complications inflammatoires, l'acidose liée à l'insuffisance rénale ainsi que par l'hyperparathyroïdie et l'ostéodystrophie rénale. Les auteurs s'interrogent sur le fait de savoir si une prise en charge de tous ces facteurs peut améliorer la croissance. Des rapports récents soulignent un lien entre retard de croissance chez l'enfant insuffisant rénal dialysé et morbidité/mortalité augmentée. La diminution de 1 SDS de taille serait associée à une augmentation de mortalité de 14 %.

La taille adulte moyenne de patients ayant débuté une insuffisance rénale chronique dans l'enfance est difficile à prédire du fait de l'influence de ces différents paramètres. Cependant, la cause de l'insuffisance rénale, les modalités de suppléance et l'âge de début de l'IRC sont des facteurs prédictifs de la taille.

La littérature montre que les enfants insuffisants rénaux chroniques ont plus de difficultés au plan psychologique et social que les enfants en bonne santé, les patients au stade terminal de l'IRC constituant le groupe de patients avec le plus de difficultés. Les études rapportent un niveau de qualité de vie diminué chez les enfants insuffisants rénaux par rapport à celui observé chez des enfants en bonne santé et, plutôt une meilleure qualité de vie des enfants transplantés rénaux par rapport aux enfants en dialyse. Une étude a montré une association entre gain en termes de taille et amélioration de la qualité de vie dans cette indication.

La méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de vitesse de croissance et de taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai). Aucune donnée concernant un effet des traitements sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication. En termes de relation dose-effet, la méta-analyse suggère qu'un traitement plus intense entraîne un effet plus important sur la vitesse de croissance.

Dans les études observationnelles analysées et tenant compte de leurs limites (Annexe 8), il a été observé un gain de taille à l'âge adulte sous GH supérieure à -2 DS dans 40 à 50% des cas. Les résultats obtenus ne permettent pas de confirmer l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Il n'est par ailleurs pas toujours possible d'isoler l'effet de la transplantation rénale sur la taille adulte de celui de l'effet de l'hormone de croissance. Les résultats de ces études sont toutefois compatibles avec le gain de taille retrouvé dans la méta-analyse. Enfin, dans ces études, le gain de taille dépend de l'âge de début du traitement ou de sa durée, en particulier par rapport à

l'âge de début de la puberté, de la fonction rénale résiduelle et du retard de croissance initial. Le gain de taille dépend de l'âge de début du traitement ou de sa durée, en particulier par rapport à l'âge de début de la puberté, de la fonction rénale résiduelle et du retard de croissance initial.

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études évaluant l'impact de l'hormone de croissance en termes de qualité de vie chez l'enfant.

Les traitements pourraient présenter un intérêt en termes de préparation 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, deux évaluations menées en 2002 et 2010 au Royaume Uni ont estimé le coût incrémental pour chaque cm gagné sur la taille finale entre 12 150 € et un peu plus de 39 550 € en 2002 et à 5 105€ en 2010. L'étude menée en 2010 évaluait en outre le coût incrémental des traitements par QALY (années de vie ajustées sur la qualité de vie) gagné et concluait à une probabilité de 11 % pour les traitements d'être coût-efficaces dans cette indication. L'évaluation menée dans le contexte français estime les rapports coût/efficacité entre 13 090 €/cm gagné et 13 800€/cm gagné sur la taille adulte, l'estimation étant fondée sur un maintien des effets des traitements à 1 an jusqu'à l'atteinte de la taille adulte (hypothèse pouvant ne pas être vérifiée). Les estimations des rapports coût/efficacité compte tenu des nombreuses incertitudes sur la plupart des paramètres sont extrêmement incertaines. Elles dépendent fortement des valeurs des paramètres, en particulier d'efficacité des traitements et d'histoire naturelle de la pathologie en l'absence de traitement ainsi que de dose. Les intervalles de variation des rapports coût/efficacité sont compris entre 7 770 et plus de 30 520 €/cm gagné. L'analyse budgétaire conduit à estimer la population traitée à environ 25 enfants pour un impact budgétaire des traitements, pour l'Assurance Maladie, s'élevant à 300 000 euros en 2008.

#### ► Avis du groupe de travail

*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.*

Dans le domaine de l'insuffisance rénale, le critère pertinent pour la mise sous traitement est plus le ralentissement de la vitesse de croissance que la taille. L'indication de l'AMM du traitement par hormone de croissance est actuellement lorsque la taille est  $< -2$  DS, mais dans certains cas, il serait souhaitable que le traitement puisse être instauré dès que la vitesse de croissance est ralentie, même si la taille est encore  $> -2$  DS. Les objectifs de la prise en charge de l'IRC de l'enfant est de le préparer dans le meilleur état général possible à la greffe, de diminuer le temps de dialyse et de préparer l'intégration dans la vie adulte.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, la croissance dépend des caractéristiques de la maladie qui sont particulièrement hétérogènes : étiologie, débit de filtration glomérulaire résiduel, âge d'apparition des signes de sévérité, rapidité de l'évolution. Ces critères étant hétérogènes, la taille adulte est difficilement prévisible. L'âge de début de l'insuffisance rénale, la cause de cette insuffisance rénale et les modalités de suppléance sont des facteurs prédictifs de la taille finale. L'objectif du traitement par GH est le gain de taille maximal avant la greffe. Aussi le critère le plus pertinent est le gain de taille plus que la taille à l'âge adulte, (en cm ou en SDS).

Les données disponibles en termes d'efficacité de l'hormone de croissance sont assez nombreuses mais particulièrement hétérogènes. Les données sur la taille adulte sont essentiellement obtenues dans des études observationnelles. On observe que le gain de taille est plus important, dans les premières années d'utilisation de la GH.

D'après les experts, la place de l'hormone de croissance dans la prise en charge de l'insuffisance rénale est importante. Par ailleurs, l'hormone de croissance a également un effet sur la masse musculaire, important dans la préparation de l'enfant à la greffe.

L'hormone de croissance chez l'enfant insuffisant rénal n'est autorisée en France qu'avant la greffe. Certains enfants pris en charge tardivement pour une insuffisance rénale sévère ou ayant un ralentissement de la croissance important pourraient bénéficier d'un traitement prolongé par hormone de croissance après la greffe. Le rattrapage du retard de croissance dépend des traitements associés. De fortes doses de corticoïdes sont susceptibles de bloquer la croissance. Les pédiatres néphrologues souhaitent une extension d'indication pour continuer le traitement après la greffe. Des études sont en cours à ce sujet. Cette extension d'indication relève de l'AMM.

## 2.9. Anomalie du gène SHOX

### 2.9.1. Histoire naturelle et données épidémiologiques

#### ► Définition et épidémiologie

Le gène SHOX, abréviation du terme anglais *short stature homeobox*, code une protéine (la protéine SHOX) qui joue un rôle essentiel dans le développement du squelette et en particulier dans la croissance et la maturation des os des bras et des jambes. Ce gène est situé dans la région pseudo autosomique des chromosomes sexuels. Ceci implique qu'une copie du gène SHOX est normalement présente sur chacun des chromosomes sexuels (X et Y), et chaque individu (masculin ou féminin) possède donc deux copies fonctionnelles du gène SHOX.

Des déficits (délétions ou mutations) du gène SHOX entraînent des troubles squelettiques qui se caractérisent principalement par une petite taille dont la sévérité clinique est très variable, allant d'une petite taille isolée sans caractères dysmorphiques jusqu'aux syndromes de Turner (ST), de Leri-Weill et de Langer qui associent petite taille et déformations squelettiques. Des mutations du gène SHOX sont présentes chez environ 1 nouveau né sur 1 000, ce qui en fait l'anomalie génétique responsable de troubles de la croissance la plus fréquente (439). Toutes les personnes ayant un déficit en gène SHOX ne présentent cependant pas de telles caractéristiques physique ni de retard de croissance (440).

#### Déficit du gène SHOX et syndrome de Turner

La plupart des femmes ayant un ST (qui n'ont qu'un chromosome X normal) ne possèdent qu'une seule copie du gène SHOX (441). La perte de ce gène résulte en une réduction de moitié de la quantité de protéine SHOX produite. C'est cette réduction qui serait responsable de la petite taille et des autres anomalies squelettiques présentes dans le ST.

#### Déficit du gène SHOX et syndromes de Leri-Weill et de Langer

Des modifications du gène SHOX sont également responsables des anomalies squelettiques observées dans les syndromes de Leri-Weill (ou dyschondrostéose de Leri-Weill) et de Langer (dysplasie mésomélique de Langer). Ces deux syndromes, dont le premier est la forme hétérozygote et le second la forme homozygote d'une mutation du gène SHOX, sont caractérisés par un nanisme à prédominance mésomélique (avant bras et jambes courts) et une déformation des os du poignet en dos de fourchette, appelée déformation de Madelung. Les signes et symptômes sont similaires dans les deux syndromes, mais sont plus sévères dans le syndrome de Langer. Il est à noter cependant que dans une étude récente, un déficit en gène SHOX n'a été retrouvé que chez 55 % des sujets ayant un syndrome de Leri-Weill (442).

#### Déficit du gène SHOX et petite taille sans syndrome associé

Des délétions complètes ou des mutations du gène SHOX ont également été 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 (1).

Le déficit du gène SHOX est l'une des causes les plus fréquentes de petite taille dite idiopathique, sporadique et familiale. Une étude menée auprès de 900 patients ayant une petite taille idiopathique (PTI) dans trois pays (Japon, Etats Unis, Grèce) a montré que des mutations du gène SHOX étaient présentes chez 2,4 % des patients (443). Dans une autre étude, qui incluait 1 553 enfants avec PTI à caractère sporadique ou familiale menée dans 14 pays, un déficit du gène SHOX a pu être identifié dans 4,2 % des cas de PTI (442). Il ne semble pas y avoir de relation

entre la sévérité de la petite taille et la mise en évidence d'un déficit en gène SHOX. Par contre, un examen physique approfondi des patients ayant un déficit en gène SHOX indique que cette anomalie est associée à certaines malformations squelettiques et signes dysmorphiques tels des avant bras et des jambes disproportionnellement courts, un *cubitus valgus* (déviation de l'avant bras vers l'extérieur par rapport à l'axe du bras), une déformation de Madelung et une augmentation de l'indice de masse corporelle.

Binder *et al.* estiment que la prévalence du déficit en gène SHOX dans la population générale est au minimum de 1/4 000 (440).

► **Histoire naturelle et comorbidités du déficit du gène SHOX associées à une petite taille**

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.

► **Diagnostic et prise en charge**

La place de la recherche de mutations du gène SHOX n'est actuellement pas clairement établie. Dans la pratique, cette recherche n'est demandée que devant une petite taille accompagnée d'anomalies morphologiques osseuses à la radiographie. Certains auteurs recommandent de limiter la recherche de mutations du gène SHOX chez les enfants ayant un ratio extrémités/tronc inférieur à  $1,95 + \frac{1}{2}$  taille (m), associé à des anomalies de la radiographie de la main (440).

## **2.9.2. Impact psychologique et qualité de vie**

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude évaluant la qualité de vie des enfants et le retentissement psychologique dans cette indication. Des études évaluant ces dimensions chez des enfants présentant une petite taille idiopathique ont été publiées sans que les résultats puissent être analysés en fonction de la présence ou non de la mutation du gène SHOX. Ces études ne sont pas rapportées dans la mesure où la petite taille idiopathique n'entre pas dans le champ du présent rapport d'évaluation.

## **2.9.3. Recommandations internationales et conférences de consensus**

En 2010, le NICE a publié des recommandations (191) qui font suite à une évaluation technologique (192). Celles-ci recommandent la GH chez les enfants ayant un déficit du gène SHOX et précisent les conditions d'arrêt du traitement.

## 2.9.4. Efficacité des traitements

### 2.9.4.1. Bénéfices en termes de croissance et de taille

#### 2.9.4.1.1. Méta-analyse des essais cliniques

► Essais cliniques disponibles

Un essai incluant 52 patients a été inclus dans la méta-analyse. Cet essai concernait l'évaluation de l'hormone de croissance (GH) *versus* pas de traitement (Blum *et al.*, 2007 (444)).

Un essai a été exclu en raison de l'absence de groupe contrôle. Il s'agissait de l'essai de Binder *et al.* publié en 2000 (445).

Aucun essai en cours n'a été identifié par la recherche dans les registres et les autres sources.

L'effectif de l'essai inclus était de 52 patients au total (entre 25 et 27 par groupe). L'étude a été publiée en 2007. L'essai était en ouvert. Il était rapporté en anglais. Aucun essai non publié n'a été trouvé.

Les données concernaient les critères suivants :

- vitesse de croissance en SDS ;
- taille en fin d'essai en SDS ;
- changement taille en cm.

Les Tableau 43 et décrivent les principales caractéristiques de l'essai inclus dans cette méta-analyse ainsi que celles des patients inclus. Le Tableau 45 donne l'analyse de la qualité méthodologique de l'essai.

**Tableau 43. Principales caractéristiques de l'étude - retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX**

Essai	Patients	Traitements	Méthode
GH vs pas de traitement			
<i>SHOX Study Group</i> , 2007 n = 27 vs 25 Blum <i>et al.</i> , 2007 (444)	Déficit du gène SHOX ( <i>short stature homeobox-containing gene</i> ) Age moyen : 7,4 ans Fille [46]	Dose : 50 microg/kg/j pour 2 ans (Humatrope) vs pas de traitement Molécule : Humatrope	Absence d'insu <i>Parallel groups</i> suivi : 2 ans attrition : 1,92 % (1/52) 33 centres, 14 pays

**Tableau 44. Principales caractéristiques des patients- retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX**

Essai	Critère inclusion	Critères exclusions	Caractéristiques
GH vs pas de traitement			
<i>SHOX Study Group</i> (2007) Blum <i>et al.</i> , 2007 (444)	Age $\geq$ 3 ans, prépubère (Tanner 1 et volume testiculaire $\leq$ 2ml), taille < 3 <sup>e</sup> percentile (ref locale) ou <10 <sup>e</sup> avec une vitesse de croissance <25 <sup>e</sup> percentile, âge osseux <10 ans (M) <8 ans (F), pas de déficit en GH et SHOX	Maladie chronique, pas de traitement influençant la croissance	Age moyen : 7,4 ans Fille [46]

**Tableau 45. Analyse de la qualité méthodologique des essais - retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX**

Essai	Évaluation de la méthodologie	Aveugle	Score de Jadad
GH vs pas de traitement			
<i>SHOX Study Group</i> (2007) Blum <i>et al.</i> , 2007 (444)	Attrition : 1,92 % (1/52)	Absence d'insu	2

#### ► Résultats

Dans la comparaison GH *versus* pas de traitement, GH est supérieur à pas de traitement en termes de :

- taille en fin d'essai en SDS : WMD<sup>68</sup>=0,90, IC 95 % entre 0,35 et 1,45,  $p < 0,0001$ , 1 essai ;
- changement taille en cm : WMD=5,90, IC 95 % entre 4,79 et 7,01,  $p < 0,0001$ , 1 essai ;
- vitesse de croissance en SDS : WMD=3,70, IC 95 % entre 2,99 et 4,41,  $p < 0,0001$ , 1 essai.

<sup>68</sup> : WMD : *weighted mean difference*, i.e. différence des moyennes pondérées.



Figure 33. Taille en fin d'essai (SDS) (déficit du gène SHOX)

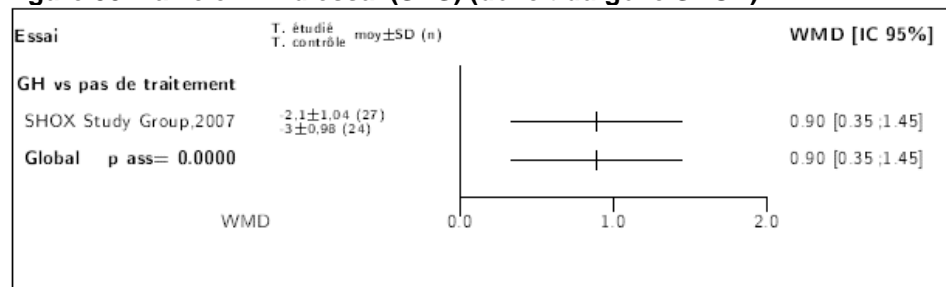


Figure 34. Changement de taille (cm) (déficit du gène SHOX)

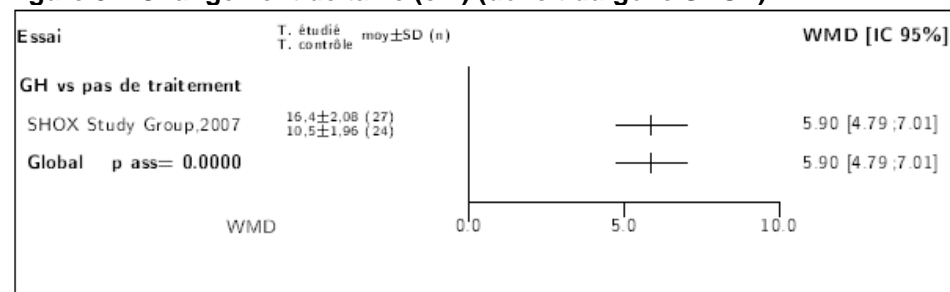
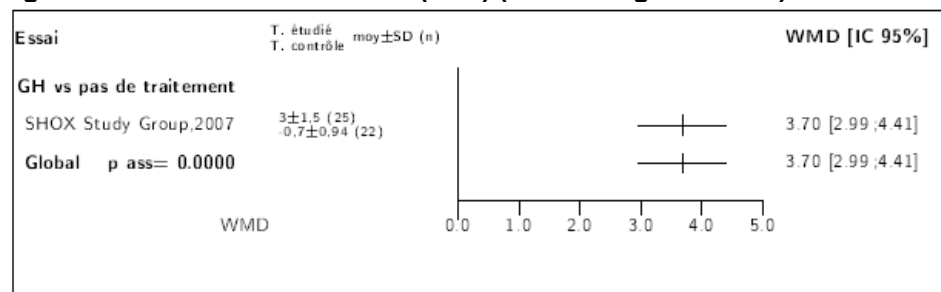


Figure 35. Vitesse de croissance (SDS) (déficit du gène SHOX)



WMD : *weighted mean difference* ; ES : *effect size* ; IC : intervalle de confiance ; p ass : p du test d'association ; Het. : hétérogénéité ; SD : *standard deviation*, écart type (DS) ; moy : moyenne ; T. : traitement. Les WMD sont calculés dans le sens : traitement étudié - traitement contrôle. Une valeur positive témoigne d'une supériorité par rapport au contrôle avec les critères de jugement pour lesquels une augmentation de valeur témoigne d'une amélioration.

## ► Conclusion

Dans le retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX, la méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance suggère dans un essai où la GH est utilisée à la dose de 50 microg/kg/j, un effet bénéfique de ce traitement, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de :

- vitesse de croissance ;
- taille (en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai).

Aucune donnée concernant un effet des traitements sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication.

Aucune donnée de relation dose/effet n'est disponible dans le retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.

### **2.9.4.1.2. Etudes observationnelles**

Une étude observationnelle (Annexe 8) a inclus 14 patients ayant un déficit du gène SHOX. Les résultats donnés de manière descriptive, montrent l'obtention d'une taille à l'âge adulte de -2,2 SDS.

### **2.9.4.2. Bénéfices en termes psychologique et de qualité de vie**

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'études évaluant l'impact des traitements par hormone de croissance sur la qualité de vie des enfants et en termes de retentissement psychologique dans cette indication. Des études évaluant l'effet de la GH sur la petite taille idiopathique ont été publiées sans que les résultats puissent être analysés en fonction de la présence ou non de la mutation du gène SHOX. Ces études ne sont pas rapportées.

### **2.9.4.3. Autres bénéfices cliniques**

Aucun autre bénéfice clinique des traitements n'a été identifié pour cette indication.

## **2.9.5. Tolérance, spécificités dans l'indication**

Les effets indésirables observés globalement dans l'ensemble des indications de l'hormone de croissance ont été décrits dans le chapitre 2.4.7. « Tolérance et impact des traitements ».

Aucune donnée spécifique de tolérance n'a été retrouvée dans l'indication du déficit du gène SHOX.

## **2.9.6. Autres impacts des traitements**

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude évaluant d'autres impacts des traitements ou externalités dans cette indication.

## 2.9.7. Evaluation économique

### 2.9.7.1. Rapport coût/efficacité

#### ► Données de la littérature

La recherche bibliographique a identifié une étude évaluant le rapport coût/efficacité des traitements dans cette indication au Royaume Uni. Il s'agit de l'étude de Takeda *et al.* (192), publiée en 2010 et dont la méthodologie a été décrite en 2.5.8. Seuls les hypothèses spécifiques et résultats concernant les retards de croissance liés à un déficit du gène SHOX seront détaillés.

Les paramètres spécifiques de l'indication concernaient :

- les durées de traitement et âge de début de traitement : respectivement 7 ans (estimés sur la base des durées de traitement concernant l'indication syndrome de Turner) et 7 ans ;
- le pourcentage de garçons dans l'indication (48 %) ;
- les tailles en début et fin de traitement, respectivement chez les patients traités -3,3 SDS et -2,1 SDS et chez les patients non traités -3,3 et -3,0 SDS ;
- les gains en taille (0,9 SDS et 6,3 cm), en termes de qualité de vie (0,055) ;
- les doses : 0,045 mg/kg/jour.

#### Résultats<sup>69</sup>

Les coûts totaux de traitement pour un patient ont été évalués à 73 462 €. Les gains incrémentaux étaient estimés à 6,3 cm et 1,25 QALY. Les ratios coût/efficacité était de 11 133 € par cm gagné et de 55 976 €/QALY.

Les analyses de sensibilité probabilistiques estimaient que la probabilité pour les traitements d'être coût-efficace au seuil de 30 000 £/QALY (soit 37 655 €) était de 15 % dans cette indication.

#### ► Estimation dans le contexte français

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, l'évaluation du rapport coût/efficacité n'a pas fait l'objet d'une estimation *ad hoc* sur la base de données françaises.

---

<sup>69</sup> : Les résultats disponibles en £ (année de référence 2008) ont été convertis en euros (même année de référence) au taux de change annuel moyen de 1 € = 0,796697 GB£.

### 2.9.7.2. Analyse/impact budgétaire

Dans la mesure où les traitements par hormone de croissance dans les retards de croissance liés à un déficit du gène SHOX font l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie depuis juillet 2008, une analyse d'impact budgétaire a été conduite.

Dans cette indication, le remboursement est conditionné à un test génétique de recherche de la mutation. Actuellement ce test n'est pas inscrit à la nomenclature et ne fait donc pas l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie. Ainsi, de fait, le recours au test génétique est limité. Dans la pratique, il n'est demandé que devant une petite taille accompagnée d'anomalies morphologiques osseuses à la radiographie (avis du groupe de travail).

Toutefois, dans l'éventualité d'une inscription du test génétique à la nomenclature, ce test pourrait être effectué plus largement, en particulier chez les patients présentant une petite taille idiopathique (mutation du gène SHOX dans 2,4 % à 4,2 % des cas (442,443)). Ce sont les conséquences du remboursement de ce test (en l'absence de recommandations de limitation à une population présentant des caractéristiques spécifiques) qui ont été évaluées au plan budgétaire.

Dans cette indication, l'estimation de l'impact budgétaire des traitements par hormone de croissance pour l'Assurance Maladie en France a consisté à évaluer, en 2008, le coût des traitements dans la population des enfants présentant un retard de croissance lié à une mutation du gène SHOX (parmi les enfants présentant une petite taille idiopathique). En l'absence d'évaluation économique dans l'indication, les hypothèses relatives à l'âge de début et de fin de traitement se sont fondées sur ceux de l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel ». L'évaluation a pris en compte les taux d'acceptation du traitement, ainsi que des taux d'arrêt à 1 an (inobservance et non réponse) retenus dans l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel » ainsi que ceux correspondant aux hypothèses de Bryant *et al.*, 2002 dans l'évaluation de l'impact budgétaire pour le NHS de l'hormone de croissance dans l'indication « petite taille idiopathique » au Royaume Uni (3) (arrêt du traitement à l'issue de la première année de 29 %, puis pas d'arrêt de traitement). Un poids de -2 SDS a été utilisé pour calculer les coûts de traitements par âge.

Les populations cibles ont été déterminées à partir des données INSEE (33), des données épidémiologiques disponibles dans la littérature et de l'avis du groupe de travail.

L'ensemble des valeurs des paramètres de l'évaluation sont données dans le tableau ci-après.

Les paramètres de l'évaluation conduisaient à estimer la population potentiellement susceptible d'être traitée la première année à environ 500 enfants. Cet impact budgétaire potentiel la première année doit être augmenté des coûts des tests génétiques préalables à la mise sous traitement qui concerne théoriquement et potentiellement chaque année en moyenne plus de 15 000 enfants<sup>70</sup>.

A partir d'une population cible de 6 460 enfants, en routine, la population susceptible d'être traitée serait comprise entre 2 760 et 3 400 enfants (âgés de 7 à 15 ans), soit un impact budgétaire potentiel pour l'Assurance Maladie compris entre 33,6 et 44,3 millions d'euros.

---

<sup>70</sup> Le prix du test (test non remboursable, prix non négocié avec l'Assurance maladie) serait actuellement de 500 à 1 000 € ? (avis d'expert).

**Tableau 46. Paramètres de l'évaluation de l'impact budgétaire des traitements dans l'indication « retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX » pour l'Assurance Maladie en 2008**

Paramètres	Valeur	Source
Dose (mg/kg/jour)	0,050	Fiche d'information thérapeutique HAS (23)
Taux de remboursement	100 %	
Coût moyen des traitements (€/mg)	29,49	Estimation d'après Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31)
Prévalence petite taille	2,3 %	D'après Karlberg et Albertsson-Wikland, 1995 (102)
Répartition filles/garçons	50/50	Hypothèse
% de PTI parmi les petites tailles	80 %	D'après Wit <i>et al.</i> , 2008 (104)
% de SHOX parmi les PTI	3,3 %	D'après Rappold <i>et al.</i> , 2002, 2007 (442,443)
% d'enfants diagnostiqués et traités :		
- filles	85 %	Hypothèse d'après SGA
- garçons	90 %	
Taux d'arrêt du traitement à 1 an	15 %-29 %	Bryant <i>et al.</i> , 2002 (3) et hypothèse d'après SGA
Taux d'arrêt du traitement (non répondeurs à 1 an)	10 %- 0 %	Bryant <i>et al.</i> , 2002 (3) et hypothèse d'après SGA
Age maximum de traitement (années)	15	Hypothèse

PTI : petite taille idiopathique ; SHOX : *short stature homeobox* ; SGA : *small for gestational age*

### 2.9.7.3. Etudes post inscription en cours

Actuellement, une étude post inscription chez l'enfant a été demandée par la Commission de la transparence dans cette indication. La discussion du protocole est actuellement en cours entre le laboratoire Lilly et le groupe ISPEP. Il s'agirait d'ajouter un nouveau bras à l'étude Génésis débutée en 1999, incluant des patients ayant un déficit du gène SHOX. 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 doivent être prévus.

Un des points de discussion porte sur la population à inclure dans l'étude, il met en avant la difficulté à définir cliniquement les patients concernés par l'indication. En effet, le laboratoire a initialement proposé d'inclure des patients ayant un syndrome de Turner, de Léri-Weill ou de Langer, avec ou sans confirmation génétique du déficit en gène SHOX.

## 2.9.8. Conclusion

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

Le gène SHOX code la protéine SHOX qui joue un rôle essentiel dans la croissance et la maturation des os des bras et des jambes. Des déficits (délétions ou mutations) du gène SHOX entraînent des troubles squelettiques qui se caractérisent principalement par une petite taille. Toutes les personnes ayant un déficit en gène SHOX ne présentent cependant pas un retard de croissance. La sévérité clinique de la petite taille liée au déficit en gène SHOX est très variable, allant de la petite taille isolée sans caractères dysmorphiques jusqu'à certains syndromes qui associent petite taille et déformations squelettiques, dont le syndrome de Turner. Le déficit du gène SHOX est l'une des causes les plus fréquentes de petite taille dite idiopathique (PTI), sporadique et familiale. Des études indiquent qu'entre 2,4 % et 4,2 % des patients atteints de PTI présentent un déficit en gène SHOX. Un examen physique approfondi des patients atteints de petite taille dite idiopathique et déficitaires en gène SHOX indique que cette dernière anomalie est cependant associée à certaines malformations squelettiques et signes dysmorphiques tels des avant bras et des jambes disproportionnellement courts et une augmentation de l'indice de masse corporelle.

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude évaluant la qualité de vie des enfants et le retentissement psychologique dans cette indication. Des études évaluant ces dimensions chez des enfants présentant une petite taille idiopathique ont été publiées sans que les résultats puissent être analysés en fonction de la présence ou non de la mutation du gène SHOX.

La méta-analyse des essais cliniques évaluant l'efficacité de l'hormone de croissance est fondée sur une seule étude (de faible qualité méthodologique et conduite pour des doses de 50 mg/kg/jour) qui suggère un effet bénéfique de ces traitements, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, en termes de vitesse de croissance et de taille en fin d'essai ou changement entre le début et la fin de l'essai. Aucune donnée concernant un effet du traitement sur la taille finale par rapport au placebo ou à l'absence de traitement n'est disponible dans cette indication. Il n'y a pas de donnée de relation dose/effet disponible dans le retard de croissance lié à un déficit du gène SHOX.

La seule étude observationnelle disponible porte sur 14 enfants et ne comporte qu'une analyse descriptive des résultats.

Aucune étude permettant d'évaluer l'impact de l'hormone de croissance sur la qualité de vie des enfants et en termes de retentissement psychologique, n'est disponible dans cette indication.

Aucune donnée spécifique de tolérance n'a été retrouvée dans l'indication du déficit du gène SHOX.

Au plan économique, une étude britannique de 2010 a évalué les rapports coût/efficacité des traitements à 11 133€/cm gagné et à 55 976€/QALY gagné. Elle concluait que la probabilité que ces traitements soient coût-efficaces était de 15 %. Compte tenu des données disponibles sur l'efficacité des traitements et l'absence d'étude sur l'histoire naturelle des patients déficitaires en gène SHOX, l'évaluation du rapport coût/efficacité n'a pas fait l'objet d'une estimation *ad hoc* sur la base de données françaises. Dans l'éventualité d'une inscription du test génétique à la nomenclature (et en l'absence de recommandations de limitation à une population présentant des caractéristiques spécifiques), la population potentiellement susceptible d'être traitée a été estimée à environ 400 enfants la première année puis entre 2 760 et 3 400 enfants en routine, pour un impact budgétaire potentiel compris entre 33,6 et 44,3 millions d'euros par an pour l'Assurance

Maladie. Cet impact doit être augmenté des coûts des tests génétiques préalables à la mise sous traitement qui concerne potentiellement plus de 15 000 enfants/an.

Enfin, une étude post inscription devrait débuter chez l'enfant dans cette indication (Umatrope n°149). Cette étude épidémiologique observationnelle prospective non comparative a été demandée en juillet 2008 par la Commission de la transparence. Son protocole, en cours de réalisation, devrait prévoir 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.

► Avis du groupe de travail

*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.*

Les anomalies du gène SHOX sont une affection fréquente dont la définition est uniquement génétique. Une proportion mal définie et probablement faible des personnes ayant une anomalie du gène SHOX, est de petite taille. Le groupe souligne que la recherche de mutation du gène SHOX n'est réalisée actuellement qu'en présence d'une petite taille associée à des signes cliniques (tels une dysmorphie, des déformations articulaires par exemple). Il souhaite que la recherche de mutation de ce gène soit encadrée afin d'en éviter une diffusion inutile et, le cas échéant, le traitement par hormone de croissance au sein d'une population potentiellement nombreuse.

Dans l'indication du déficit du gène SHOX, l'efficacité de l'hormone de croissance est particulièrement mal démontrée par une seule étude de très faible qualité méthodologique.



## 2.10. Réponses aux questions du comité d'organisation

### 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.

L'hormone de croissance biosynthétique est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques et bénéficie du statut de médicament d'exception<sup>71</sup>. Le taux de remboursement est de 100 % dans les indications 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.

---

<sup>71</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 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.

### *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 bénéfice 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 2e 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>72</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>73</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 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

---

<sup>72</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>73</sup> Cette question a été abordée principalement sous l'angle de la croissance et de la taille pour chacune des 5 indications concernées.

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 déficients 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 1ère aux Etats-Unis et la 2ème 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 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.

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 Rovet *et al.* 1993) 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 particuliers 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'écarter<sup>74</sup>. En novembre 2010, les résultats de l'étude « Santé Adulte GH Enfant » (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

---

<sup>74</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.

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>75</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 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

---

<sup>75</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.

(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>76</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,

---

<sup>76</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.



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 ?

### ► Efficience

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>77</sup>. Les 2 indications pour 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 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'efficience 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.

---

<sup>77</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).

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'efficacité 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>78</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).

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>79</sup>.

---

<sup>78</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.

<sup>79</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 précisent 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.



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 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 perçu 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.

### **3. 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'efficacité (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 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>80</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 :

- 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.

---

<sup>80</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.

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>81</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 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 traitements que l'efficacité prouvée de ces traitements sur les populations identifiées.

---

<sup>81</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.



## ► Aspects économiques

### *Effizienz et impact budgétaire*

Concernant la France, il n'est pas possible de se prononcer sur l'effizienz 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>82</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 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-déficitaires pose la question de la prise en charge de l'hormone de croissance et à travers celle-ci les questions suivantes :

---

<sup>82</sup>. Le NICE a, en effet, considéré qu'en prenant en compte les incertitudes sur les utilités et les variations de prix de la somatotropine 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'effizienz 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.



- 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 thérapeutiques 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>83</sup>.

---

<sup>83</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'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 l'efficacité du traitement<sup>84</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 inéquitables/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 l'hormone de croissance, qui se chevauchent pour certaines, chez les enfants non déficients.

Enfin, chez l'enfant non déficient, 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.

---

<sup>84</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.

### ► 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 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 inéquitables 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.

## 4. 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'infirmer 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.**

## 5. Perspectives et pistes de recherche

L'ensemble de ce travail 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 de 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 SMR et d'ASMR des spécialités d'hormone de croissance par la Commission de la transparence.



## Annexe 1. Recherche documentaire

### Tableaux de synthèse de la recherche dans les bases de données bibliographiques

Type d'étude / Sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
Termes utilisés		
<b>HORMONE DE CROISSANCE</b>		
<b>Recommandations / Conférences de consensus</b> Etape 1 (growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur ET Etape 2 (guidelines OU health planning guidelines)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type de publication OU (consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	119
<b>Tolérance</b> Etape 3 (growth hormone OU hormone* croissance OU somatropin*)/titre,resume ET ((safe* OU complication*)/titre OU (adverse effect* OU side effect* OU effet* secondaire* OU securite OU iatrogen* OU innocuit*)/titre,resume) OU growth hormone/adverse effects/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	401

Type d'étude / Sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
<b>RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN</b>		
<b>Recommandations / Conférences de consensus</b> Etape 1 (intrauterine growth restriction OU intrauterine growth retardation OU fetal growth restriction OU fetal growth retardation OU small gestational age OU retard croissance intra uterin* OU RCIU)/titre,resume OU (fetal growth retardation OU infant, small for gestational age OU intrauterine growth retardation OU small for date infant)/descripteur ET Etape 2 (guidelines OU health planning guidelines)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type de publication OU (consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	131
<b>Metaanalyses / Revues systématiques</b> Etape 1 ET Etape 3 (growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur ET Etape 4 meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre,resume	Janv. 02 / Juil. 09	10
<b>Autres revues</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 5 review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	109
<b>Essais contrôlés randomisés</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 6 random*/titre OU (randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	42

<b>Autres essais cliniques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 7 (controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU case-control stud OU case control study)/descripteur OU controlled clinical trial/type de publication OU case control/titre,resume	Janv. 02 / Juil. 09	32
<b>Études de cohorte</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 8 (cohort studies OU follow-up studies OU longitudinal studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre	Janv. 02 / Juil. 09	32
<b>Réponse au traitement</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 9 (predi* ET (response* OU respond* OU reponse* OU repond*) ET (treatment* OR traitement*))/titre OU (prognosis OU treatment outcome)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	81
<b>Epidémiologie</b> Etape 1 ET Etape 10 (epidemiol* OU prevalence)/titre,resume,descripteur OU (registries OU register OU survey OU data collection OU health survey)/descripteur ET Etape 11 France/titre,resume,descripteur,pays OU french	Janv. 02 / Juil. 09	101
<b>Histoire naturelle</b> Etape 1 ET Etape 12 (natural history OU histoire naturelle)/titre,resume OU ((final height OU adult height OU taille finale OU taille definitive OU taille adulte)/titre,resume OU (course OU progress*)/titre OU (disease progression OU age factors)/descripteur) SAUF ((growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur)	pas de limite / Juil. 09	179
<b>Aspects psychologiques</b> Etape 13 fetal growth retardation/psychology OU infant, small for gestational age/psychology OU Etape 14 (intrauterine growth restriction OU intrauterine growth retardation OU fetal growth restriction OU fetal growth retardation OU small gestational age OU retard croissance intra uterin* OU RCIU)/titre,resume OU (fetal growth retardation OU infant, small for gestational age)/descripteur ET (psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/titre,resume OU (psychology OU psychotherapy OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU patients/psychology OU behavioral disciplines and activities OU emotions OU choice behavior OU personal satisfaction OU adaptation, psychological)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	263

<p><b>Aspects sociaux</b></p> <p>Etape 1 ET</p> <p>Etape 15 (social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/titre,resume OU QoL/titre OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	164
<p><b>Aspects éthiques</b></p> <p>Etape 1 ET</p> <p>Etape 16 (ethi* OU moral* OU deontolog*)/titre,resume OU ethics/descripteur</p>	pas de limite / Juil. 09	124
<p><b>Etudes économiques</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 3 ET</p> <p>Etape 17 (growth hormone OU fetal growth retardation OU infant, small for gestational age OU dwarfism OU growth disorders OU child development OU growth OU bone development)/economics/descripteur OU (cost* OU econom* OU financ* OU burden disease OU expensive OU inexpensive OU cout OU couts OU econom* OU financ* OU poids maladie OU fardeau maladie OU depense* OU cher OU chere OU chers OU cheres)/titre,resume OU (economics OU "costs and cost analysis" OU financing, organized OU financing, personal OU health care sector OU economics, dental OU economics, medical OU economics, nursing OU economics, pharmaceutical OU "fees and charges" OU financial management OU budgets OU health planning support OU medical indigency OU economics, hospital OU financial management, hospital OU purchasing, hospital OU social security OU social insurance OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU costs OU cost control OU financing cost OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost benefit analysis OU economic analysis OU economic aspect OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization OU economic aspect OU cost OU health care cost OU economics OU health economics OU economic evaluation OU pharmacoeconomics OU drug cost OU health insurance OU fee OU accounting OU budget OU investment OU purchasing OU social insurance OU social security)/descripteur</p>	Janv. 97 / Juil. 09	163

Type d'étude / Sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
Termes utilisés		
<b>SYNDROME DE PRADER-WILLI</b>		
<b>Recommandations / Conférences de consensus</b>	Janv. 02 / Juil. 09	7
Etape 1 ((prader ET syndrome) OU (willi ET syndrome) OU (labhart ET syndrome) OU (royer ET syndrome))/titre OU (prader-willi syndrome OU prader labhart willi syndrome)/descripteur ET Etape 2 (guidelines OU health planning guidelines)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type de publication OU (consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication		
<b>Metaanalyses / Revues systématiques</b>	Janv. 02 / Juil. 09	1
Etape 1 ET Etape 3 (growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur ET Etape 4 meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre,resume		
<b>Autres revues</b>	Janv. 02 / Juil. 09	32
Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 5 review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>	Janv. 02 / Juil. 09	22
Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 6 random*/titre OU (randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication		
<b>Autres essais cliniques</b>	Janv. 02 / Juil. 09	37
Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 7 (controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU case-control stud OU case control study)/descripteur OU controlled clinical trial/type de publication OU case control/titre,resume		
<b>Etudes de cohorte</b>	Janv. 02 / Juil. 09	14
Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 8 (cohort studies OU follow-up studies OU longitudinal studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre		

<p><b>Réponse au traitement</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 9 (predi* ET (response* OU respond* OU reponse* OU repond*) ET (treatment* OR traitement*))titre OU (prognosis OU treatment outcome)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	13
<p><b>Epidémiologie</b></p> <p>Etape 10 prader-willi syndrome/epidemiology/descripteur OU Etape 1 ET ((epidemiol* OU prevalence*)/titre,resume,descripteur OU (registries OU register OU survey OU data collection OU health survey)/descripteur) ET Etape 11 France/titre,resume,descripteur,pays OU french</p>	Janv. 02 / Juil. 09	6
<p><b>Histoire naturelle</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 12 (natural history OU histoire naturelle)/titre,resume OU ((final height OU adult height OU taille finale OU taille definitive OU taille adulte)/titre,resume OU (course OU progress*)/titre OU (disease progression OU age factors)/descripteur) SAUF ((growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur)</p>	pas de limite / Juil. 09	17
<p><b>Aspects psychologiques</b></p> <p>Etape 13 prader-willi syndrome/psychology/descripteur OU Etape 14 ((prader ET syndrome) OU (willi ET syndrome) OU (labhart ET syndrome) OU (royer ET syndrome))/titre OU (prader-willi syndrome OU prader labhart willi syndrome)/descripteur ET (psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/titre,resume OU (psychology OU psychotherapy OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU patients/psychology OU behavioral disciplines and activities OU emotions OU choice behavior OU personal satisfaction OU adaptation, psychological)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	111
<p><b>Aspects sociaux</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 15 (social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/titre,resume OU QoL/titre OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	35

<b>Aspects éthiques</b> Etape 16 prader-willi syndrome /ethics OU Etape 1 ET ((ethi* OU moral* OU deontolog*)/titre,resume OU ethics/descripteur)	pas de limite / Juil. 09	18
<b>Etudes économiques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 17 prader-willi syndrome/economics/descripteur OU (cost* OU econom* OU financ* OU burden disease OU expensive OU inexpensive OU cout OU couts OU econom* OU financ* OU poids maladie OU fardeau maladie OU depense* OU cher OU chere OU chers OU cheres)/titre,resume OU (economics OU "costs and cost analysis" OU financing, organized OU financing, personal OU health care sector OU economics, dental OU economics, medical OU economics, nursing OU economics, pharmaceutical OU "fees and charges" OU financial management OU budgets OU health planning support OU medical indigency OU economics, hospital OU financial management, hospital OU purchasing, hospital OU social security OU social insurance OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU costs OU cost control OU financing cost OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost benefit analysis OU economic analysis OU economic aspect OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization OU economic aspect OU cost OU health care cost OU economics OU health economics OU economic evaluation OU pharmacoconomics OU drug cost OU health insurance OU fee OU accounting OU budget OU investment OU purchasing OU social insurance OU social security)/descripteur	Janv. 97 / Juil. 09	37



<b>Type d'étude / Sujet</b>	<b>Période de recherche</b>	<b>Nombre de réf.</b>
Termes utilisés		
<b>SYNDROME DE TURNER</b>		
<b>Recommandations / Conférences de consensus</b> Etape 1 Turner syndrome*/titre,resume OU (turner syndrome OU syndrome de turner)/descripteur ET Etape 2 (guidelines OU health planning guidelines)/descripteur OU (recommandation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type de publication OU (consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	45
<b>Metaanalyses / Revues systématiques</b> Etape 1 ET Etape 3 (growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur ET Etape 4 meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre,resume	Janv. 02 / Juil. 09	6
<b>Autres revues</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 5 review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	49
<b>Essais contrôlés randomisés</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 6 random*/titre OU (randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	26
<b>Autres essais cliniques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 7 (controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU case-control stud OU case control study)/descripteur OU controlled clinical trial/type de publication OU case control/titre,resume	Janv. 02 / Juil. 09	96

<b>Études de cohorte</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 8 (cohort studies OU follow-up studies OU longitudinal studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre	Janv. 02 / Juil. 09	39
<b>Réponse au traitement</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 9 (predi* ET (response* OU respond* OU reponse* OU repond*) ET (treatment* OR traitement*)) /titre OU (prognosis OU treatment outcome)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	44
<b>Epidémiologie</b> Etape 10 Turner syndrome/epidemiology/descripteur OU Etape 1 ET ((epidemiol* OU prevalence*)/titre,resume,descripteur OU (registries OU register OU survey OU data collection OU health survey)/descripteur) ET Etape 11 France/titre,resume,descripteur,pays OU french	Janv. 02 / Juil. 09	21
<b>Histoire naturelle</b> Etape 1 ET Etape 12 (natural history OU histoire naturelle)/titre,resume OU ((final height OU adult height OU taille finale OU taille definitive OU taille adulte)/titre,resume OU (course OU progress*)/titre OU (disease progression OU age factors)/descripteur) SAUF ((growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur)	pas de limite / Juil. 09	84
<b>Aspects psychologiques</b> Etape 13 Turner syndrome/psychology/descripteur OU Etape 14 Turner syndrome*/titre,resume ou (Turner syndrome ou syndrome de Turner)/descripteur ET (psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/titre,resume OU (psychology OU psychotherapy OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU patients/psychology OU behavioral disciplines and activities OU emotions OU choice behavior OU personal satisfaction OU adaptation, psychological)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	125
<b>Aspects sociaux</b> Etape 1 ET Etape 15 (social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/titre,resume OU QoL/titre OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	49

<b>Aspects éthiques</b> Etape 16 turner syndrome/ethics OU Etape 1 ET ((ethi* OU moral* OU deontolog*)/titre,resume OU ethics/descripteur)	pas de limite / Juil. 09	95
<b>Etudes économiques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 17 Turner syndrome/economics/descripteur OU (cost* OU econom* OU financ* OU burden disease OU expensive OU inexpensive OU cout OU couts OU econom* OU financ* OU poids maladie OU fardeau maladie OU depense* OU cher OU chere OU chers OU cheres)/titre,resume OU (economics OU "costs and cost analysis" OU financing, organized OU financing, personal OU health care sector OU economics, dental OU economics, medical OU economics, nursing OU economics, pharmaceutical OU "fees and charges" OU financial management OU budgets OU health planning support OU medical indigency OU economics, hospital OU financial management, hospital OU purchasing, hospital OU social security OU social insurance OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU costs OU cost control OU financing cost OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost benefit analysis OU economic analysis OU economic aspect OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization OU economic aspect OU cost OU health care cost OU economics OU health economics OU economic evaluation OU pharmacoeconomics OU drug cost OU health insurance OU fee OU accounting OU budget OU investment OU purchasing OU social insurance OU social security)/descripteur	Janv. 97 / Juil. 09	95

Type d'étude / Sujet	Période de recherche	Nombre de réf.
Termes utilisés		
<b>ANOMALIES DU GENE SHOX</b>		
<b>Recommandations / Conférences de consensus</b> Etape 1 Shox OU ((Leri ET Weill) OU (Leri ET dyschondrosteos*) OU (Weill ET dyschondrosteos*) OU (Langer ET dysplas*) OU Langer syndrome)/titre,resume OU (genes, homeobox OU homeodomain proteins OU osteochondrodysplasias/genetics OU shox gene OU gene shox)/descripteur ET Etape 2 (guidelines OU health planning guidelines)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type de publication OU (consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	3
<b>Metaanalyses / Revues systématiques</b> Etape 1 ET Etape 3 (growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur ET Etape 4 meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre,resume	pas de limite / Juil. 09	0
<b>Autres revues</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 5 review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication	pas de limite / Juil. 09	29
<b>Essais contrôlés randomisés</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 6 random*/titre OU (randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication	pas de limite / Juil. 09	4
<b>Autres essais cliniques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 7 (controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU case-control stud OU case control study)/descripteur OU controlled clinical trial/type de publication OU case control/titre,resume	pas de limite / Juil. 09	14
<b>Etudes de cohorte</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 8 (cohort studies OU follow-up studies OU longitudinal studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre	pas de limite / Juil. 09	5

<b>Réponse au traitement</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 9 (predi* ET (response* OU respond* OU reponse* OU repond*) ET (treatment* OR traitement*)) /titre OU (prognosis OU treatment outcome)/descripteur	pas de limite / Juil. 09	8
<b>Epidémiologie</b> Etape 10 osteochondrodysplasias/epidemiology/descripteur OU Etape 1 ET (epidemiol* OU prevalence*)/titre,resume,descripteur OU (registries OU register OU survey OU data collection OU health survey)/descripteur ET Etape 11 France/titre,resume,descripteur,pays OU french	Janv. 02 / Juil. 09	10
<b>Histoire naturelle</b> Etape 1 ET Etape 12 (natural history OU histoire naturelle)/titre,resume OU ((final height OU adult height OU taille finale OU taille definitive OU taille adulte)/titre,resume OU (course OU progress*)/titre OU (disease progression OU age factors)/descripteur) SAUF ((growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur)	pas de limite / Juil. 09	100
<b>Aspects psychologiques</b> Etape 13 osteochondrodysplasias/psychology/descripteur OU Etape 14 Shox OU ((Leri ET Weill) OU (Leri ET dyschondrosteos*) OU (Weill ET dyschondrosteos*) OU (Langer ET dysplas*) OU Langer syndrome)/titre,resume OU (genes, homeobox OU homeodomain proteins OU osteochondrodysplasias/genetics OU shox gene OU gene shox)/descripteur ET (psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/titre,resume OU (psychology OU psychotherapy OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU patients/psychology OU behavioral disciplines and activities OU emotions OU choice behavior OU personal satisfaction OU adaptation, psychological)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	28
<b>Aspects sociaux</b> Etape 1 ET Etape 15 (social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/titre,resume OU QoL/titre OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/descripteur	Janv. 02 / Juil. 09	10

<b>Aspects éthiques</b> Etape 16 (homeodomain proteins OU genes, homeobox OU osteochondrodysplasias)/ethics/descripteur OU Etape 1 ET ((ethi* OU moral* OU deontolog*)/titre,resume OU ethics/descripteur)	pas de limite / Juil. 09	20
<b>Etudes économiques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 17 osteochondrodysplasias/economics/descripteur OU (cost* OU econom* OU financ* OU burden disease OU expensive OU inexpensive OU cout OU couts OU econom* OU financ* OU poids maladie OU fardeau maladie OU depense* OU cher OU chere OU chers OU cheres)/titre,resume OU (economics OU "costs and cost analysis" OU financing, organized OU financing, personal OU health care sector OU economics, dental OU economics, medical OU economics, nursing OU economics, pharmaceutical OU "fees and charges" OU financial management OU budgets OU health planning support OU medical indigency OU economics, hospital OU financial management, hospital OU purchasing, hospital OU social security OU social insurance OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU costs OU cost control OU financing cost OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost benefit analysis OU economic analysis OU economic aspect OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization OU economic aspect OU cost OU health care cost OU economics OU health economics OU economic evaluation OU pharmacoeconomics OU drug cost OU health insurance OU fee OU accounting OU budget OU investment OU purchasing OU social insurance OU social security)/descripteur	Janv. 97 / Juil. 09	1

<b>Type d'étude / Sujet</b>	<b>Période de recherche</b>	<b>Nombre de réf.</b>
Termes utilisés		
<b>INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE</b>		
<b>Recommandations / Conférences de consensus</b> Etape 1 CKD/titre OU (kidney failure OU renal failure OU dialys* OU hemodialys* OU haemodialys* OU nephropath*)/titre,resume OU (kidney failure OU renal dialysis OU renal replacement therapy OU insuffisance renale OU renal failure OU dialyse OU dialyse renale)/descripteur ET growth/titre OU (stature OU growth disorder* OU taille OU croissance OU dwarf* OU nain* OU nanisme*)/titre,resume OU (growth disorders OU child development OU body height OU growth OU bone development OU dwarfism)/descripteur ET Etape 2 (guidelines OU health planning guidelines)/descripteur OU (recommendation* OU guideline*)/titre OU (practice guideline OU guideline)/type de publication OU (consensus development conferences OU consensus development conferences, NIH)/descripteur OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	78
<b>Metaanalyses / Revues systématiques</b> Etape 1 ET Etape 3 (growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre,resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur ET Etape 4 meta-analysis/descripteur OU (metaanalysis OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis/type de publication OU systematic review/titre,resume	Janv. 02 / Juil. 09	8
<b>Autres revues</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 5 review literature/descripteur OU review of literature/titre OU review/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	52
<b>Essais contrôlés randomisés</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 6 random*/titre OU (randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU cross-over studies)/descripteur OU randomized controlled trial/type de publication	Janv. 02 / Juil. 09	24
<b>Autres essais cliniques</b> Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 7 (controlled clinical trials OU controlled therapeutic trial OU controlled therapeutic trial OU multicenter studies OU multicenter study OU case-control stud OU case control study)/descripteur OU controlled clinical trial/type de publication OU case control/titre,resume	Janv. 02 / Juil. 09	83



<p><b>Études de cohorte</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 8 (cohort studies OU follow-up studies OU longitudinal studies)/descripteur OU (cohort study OU cohort studies)/titre</p>	Janv. 02 / Juil. 09	25
<p><b>Réponse au traitement</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 3 ET Etape 9 (predi* ET (response* OU respond* OU reponse* OU repond*) ET (treatment* OR traitement*)) /titre OU (prognosis OU treatment outcome)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	26
<p><b>Epidémiologie</b></p> <p>Etape 10 Etape 1 ET (kidney failure OU renal dialysis OU renal replacement therapy OU renal failure OU dwarfism OU growth disorders OU child development OU body height OU growth OU bone development)/epidemiology/descripteur OU (epidemiol* OU prevalence*)/titre, resume, descripteur OU (registries OU register OU survey OU data collection OU health survey)/descripteur ET Etape 11 France/titre, resume, descripteur, pays OU french</p>	Janv. 02 / Juil. 09	15
<p><b>Histoire naturelle</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 12 (natural history OU histoire naturelle)/titre, resume OU ((final height OU adult height OU taille finale OU taille definitive OU taille adulte)/titre, resume OU (course OU progress*)/titre OU (disease progression OU age factors)/descripteur) SAUF ((growth hormone OU hormone* de croissance OU somatropin*)/titre, resume OU (growth hormone OU human growth hormone OU recombinant growth hormone)/descripteur))</p>	pas de limite / Jul. 09	98
<p><b>Aspects psychologiques</b></p> <p>Etape 13 Etape 1 ET ((kidney failure OU renal dialysis OU renal replacement therapy OU renal failure OU dwarfism OU growth disorders OU child development OU body height OU growth OU bone development)/psychology/descripteur) OU Etape 14 Etape 1 ET (psycholog* OU psychotherap* OU psychi*)/titre, resume OU (psychology OU psychotherapy OU psychology, applied OU mental health OU mental disorders OU patients/psychology OU behavioral disciplines and activities OU emotions OU choice behavior OU personal satisfaction OU adaptation, psychological)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	34
<p><b>Aspects sociaux</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 15 (social disorder* OU social impairment* OU social group* OU social interaction* OU social contact* OU loneliness OU quality life OU absenteeism OU productivity OU disability OU disable*)/titre, resume OU QoL/titre OU (social environment OU social change OU social behavior disorders OU social behavior OU interpersonal relations OU family relations OU socialization OU social adjustment OU social isolation OU loneliness OU quality of life OU quality-adjusted life years OU activities of daily living OU sickness impact profile OU employment OU absenteeism OU work capacity evaluation OU occupations OU job satisfaction OU disability evaluation OU disabled persons OU social support OU self-help groups OU self care)/descripteur</p>	Janv. 02 / Juil. 09	82

<p><b>Aspects éthiques</b></p> <p>Etape 16 Etape 1 ET ((kidney failure OU renal dialysis OU renal replacement therapy OU renal failure OU dwarfism OU growth disorders OU child development OU body height OU growth OU bone development)/ethics/descripteur OU (ethi* OU moral* OU deontology/titre,resume OU ethics/descripteur)</p>	pas de limite / Juil. 09	25
<p><b>Etudes économiques</b></p> <p>Etape 1 ET Etape 3 ET</p> <p>Etape 17 (kidney failure OU renal dialysis OU renal replacement therapy OU renal failure OU dwarfism OU growth disorders OU child development OU body height OU growth OU bone development)/economics/descripteur OU (cost* OU econom* OU financ* OU burden disease OU expensive OU inexpensive OU cout OU couts OU econom* OU financ* OU poids maladie OU fardeau maladie OU depense* OU cher OU chere OU chers OU cheres)/titre,resume OU (economics OU "costs and cost analysis" OU financing, organized OU financing, personal OU health care sector OU economics, dental OU economics, medical OU economics, nursing OU economics, pharmaceutical OU "fees and charges" OU financial management OU budgets OU health planning support OU medical indigency OU economics, hospital OU financial management, hospital OU purchasing, hospital OU social security OU social insurance OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU costs OU cost control OU financing cost OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost benefit analysis OU economic analysis OU economic aspect OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization OU economic aspect OU cost OU health care cost OU economics OU health economics OU economic evaluation OU pharmacoeconomics OU drug cost OU health insurance OU fee OU accounting OU budget OU investment OU purchasing OU social insurance OU social security)/descripteur</p>	Janv. 97 / Juil. 09	96

## Liste des sites internet consultés

### *France*

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
Association française de pédiatrie ambulatoire  
Banque de Données de Santé Publique  
Bibliothèque Inter Universitaire de Médecine  
Bibliothèque Médicale Lemanissier  
Catalogue et index des sites médicaux francophones  
Centre d'information sur la santé de l'enfant  
Comité consultatif national d'éthique  
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques  
Expertise collective de l'INSERM  
Haute Autorité de Santé  
Institut de recherche et documentation en économie de la santé  
Ministère de la santé  
Société Française de Médecine Générale  
Société française de pédiatrie  
Société française d'endocrinologie  
Syndicat national des pédiatres français

### *Europe*

Association for Paediatric Education in Europe  
BMJ Clinical Evidence  
British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé  
Centre for Reviews and Dissemination  
Euronheed  
GP Guidance Database  
Horizon Scanning  
Health and Safety Executive  
National Health Services  
National Horizon Scanning Centre  
National Institute for Health and Clinical Excellence  
NHS Health Technology Assessment Programme  
Royal College of Paediatrics and Child Health  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
Society for Endocrinology  
UK Department of Health  
West Midlands Perinatal Institute

### *Québec / Canada*

Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé  
Agence Santé Publique Canada  
Alberta Heritage Foundation for Medical Research  
Alberta Medical Association  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
Canadian Institute of Children's Health  
Canadian Paediatric Society  
CMA Infobase  
Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia  
Institute for Clinical Evaluative Sciences  
Institute for Health Economics Alberta  
Santé Canada

## Toward Optimized Practice Alberta Doctors

### *Etats-Unis*

Aetna  
Agency for Healthcare Research and Quality  
American Academy of Pediatrics  
American Association of Clinical Endocrinologists  
American Pediatric Society/Society for Pediatric Research  
Blue Cross Blue Shield Association  
Centers for Disease Control and Prevention  
Institute for Clinical Systems Improvement  
The endocrine society  
The hormone foundation  
The human growth foundation

### *Océanie*

Adelaide Health Technology Assessment  
Australian and New Zealand Horizon Scanning Network  
Centre for Clinical Effectiveness  
Medical Services Advisory Committee  
New Zealand Guidelines group  
New Zealand Health technology Assessment  
Singapore Ministry of Health

### *Sources internationales*

Cochrane database  
Guidelines Advisory Committee  
Guidelines International Network  
Health On the Net Foundation  
International Pediatric Association  
National Guideline Clearinghouse

## Annexe 2. Courbes de croissance de référence en France



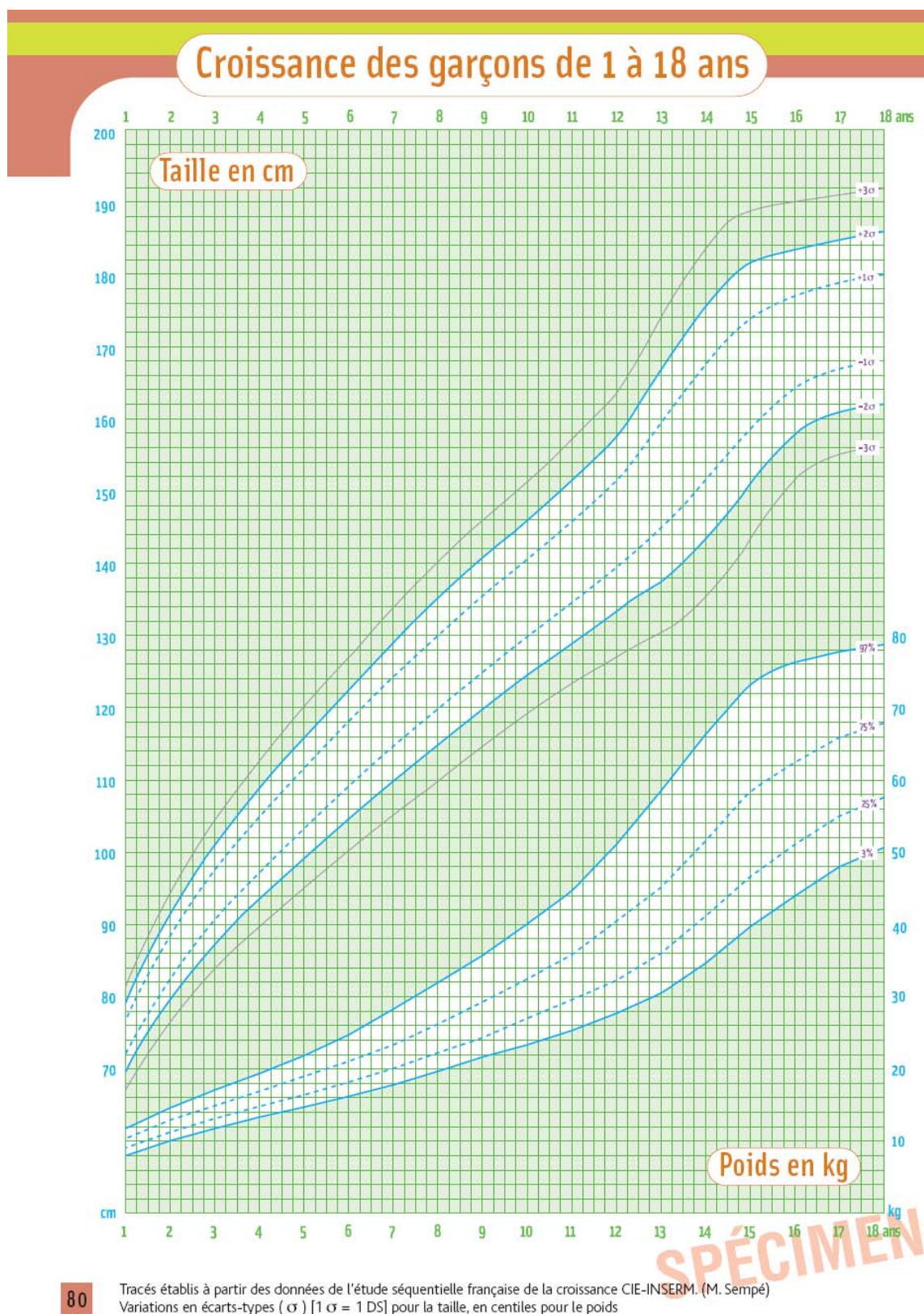
78

Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M. Sempé)  
Variations en écarts-types ( $\sigma$ ) [ $1 \sigma = 1 \text{ DS}$ ] pour la taille, en centiles pour le poids

**Source :** Modèles de carnet de santé entrés en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2006 (arrêté du 5 décembre 2005 relatif à la forme et au mode d'utilisation du carnet de santé<sup>85</sup>) (446).

<sup>85</sup> : [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/carnet\\_sante/sommaire.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/carnet_sante/sommaire.htm) (dernière consultation le 24-10-09) lien n'est plus valide  
<http://www.sante-sports.gouv.fr/carnet-et-certificats-de-sante-de-l-enfant.html>





**Source :** Modèles de carnet de santé entrés en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2006 (arrêté du 5 décembre 2005 relatif à la forme et au mode d'utilisation du carnet de santé<sup>86</sup>) (446).

<sup>86</sup> : <http://www.sante-sports.gouv.fr/carnet-et-certificats-de-sante-de-l-enfant.html> (consulté le 12 juillet 2011)

## Annexe 3. Grille de repérage des sujets à évaluer au regard d'une ou de plusieurs dimensions du SeRC

Les questions posées dans ce document ont pour but d'aider les services et/ou les commissions à repérer les dossiers ou thématiques présentant une ou plusieurs dimensions collectives et pour lesquels une évaluation globale, multidimensionnelle pourrait être envisagée.

Pour une plus grande lisibilité du document, il est fait mention de « la technologie de santé » alors qu'il peut s'agir d'une technologie de santé isolée, d'une classe ou catégorie de technologies de santé, de stratégies de prise en charge ou de programmes de santé publique.

Par ailleurs, l'approche SeRC n'étant envisageable que lorsque l'efficacité et la sécurité de la technologie à évaluer sont suffisamment documentées, cette grille débute par deux questions sur ces critères.

### Efficacité et sécurité

---

- L'efficacité et la sécurité de la technologie de santé sont-elles suffisamment documentées ?
- *Question à considérer lors d'une primo inscription*
- Existe-t-il des raisons pour penser que les bénéfices et les risques de la technologie de santé évaluée en conditions expérimentales au cours des essais cliniques seront sensiblement différents de ceux en pratique réelle ?

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

---

- La technologie de santé a-t-elle des effets non médicaux pour la personne traitée?
- L'utilisation de la technologie de santé peut-elle avoir des effets, médicaux et/ou non médicaux, sur les personnes non traitées (famille, aidants, population générale..) ?



### Aspects organisationnels et professionnels

---

L'utilisation en pratique de la technologie de santé peut-elle entraîner :

- Une modification des aspects organisationnels de la prise en charge actuelle du problème de santé en question (effet structure) ?
  - Une augmentation ou une diminution des ressources humaines ou matérielles actuellement mobilisées pour cette prise en charge (effet volume)?
- La prise en charge d'amont et/ou d'aval a t-elle un rôle déterminant dans l'efficacité de la technologie de santé ?
  - L'utilisation de la technologie de santé peut-elle avoir des implications en termes de formation des professionnels de santé concernés (effet formation) ?
  - La technologie de santé remet-elle en question ou modifie t-elle la relation professionnel-patient ?
  - La technologie de santé peut-elle avoir un impact sur la participation du patient à la prise en charge de son problème de santé ?

### Aspects économiques

---

- L'efficacité de la technologie évaluée doit-elle être documentée (eu égard à des coûts supplémentaires élevés et/ou à une efficacité supplémentaire faible) ?
- La diffusion de la technologie peut-elle entraîner une augmentation ou une diminution budgétaire (que ce soit pour l'Assurance Maladie, les patients, les mutuelles, les hôpitaux, la société en général) par rapport à la prise en charge actuelle ?

### Aspects sociaux

---

- La question de santé recouvre t-elle des aspects socialement différenciés, tant du point de vue de la prévalence dans la population, des conditions d'accès aux soins ou de l'impact possible de la technologie de santé ?
- Le sujet fait-il l'objet d'une controverse (décisions controversées ou contradictoires à l'étranger, mobilisation des associations de patients, etc.) ?
- Les parties prenantes (patients, médecins, industriels, universitaires, politiques,...) ont-elles des intérêts particuliers et divergents à l'égard de la technologie de santé ?

### Politique de santé publique

---

- La technologie de santé est-elle en résonance avec une politique de santé existante?
- La technologie de santé prend-elle part à une stratégie de santé publique existante, en cours d'étude, non évaluée ou potentielle ?

### Aspects éthiques

---

- La technologie de santé évaluée soulève t-elle des questions eu égard aux quatre principes éthiques que sont
  - o 1/ l'autonomie (capacité à l'autodétermination ; diminuer les contraintes extérieures ; information complète)
  - o 2/ la bienfaisance (rechercher d'abord le bien du patient ; mesurer les bienfaits et les inconvénients)
  - o 3/ la non malfaisance (*primum non nocere*, ne pas nuire au patient)
  - o 4/ la justice (justice distributive ; égalité des droits ; égalité des chances par l'égalité des moyens)
- Existe t-il un conflit entre ces principes ?

### Aspects juridiques/réglementaires

---

- La technologie de santé soulève t-elle des questions d'ordre juridique/réglementaire ?

## Annexe 4. Analyse critique de la littérature éthique

### Note éthique au sujet des enfants nés petits pour l'âge gestationnel<sup>87</sup>

#### 1) Méthode d'évaluation éthique des technologies ou programmes de santé

L'approche éthique et évaluative des technologies de santé s'inscrit dans le cadre de l'évaluation du service rendu à la collectivité (SeRC) et de l'intérêt de santé publique (ISP) appréhendé de manière globale (médicale et extra médicale). Elle s'appuie sur une méthode destinée à appréhender les aspects éthiques dans le domaine de la santé, dans le respect d'une neutralité axiologique minimale excluant par exemple tout jugement de valeur partial. Elle correspond à l'une des dimensions de nature collective identifiées dans le cadre de l'élargissement du champ d'évaluation des technologies de santé et elle recoupe partiellement les dimensions également mentionnées de l'efficacité (rapport coût/efficacité), de l'équité et de l'égalité d'accès aux soins. Plus généralement, cette approche vise à développer l'opérationnalité des outils analytiques de la bioéthique dans le cadre de l'évaluation de la dimension éthique du SeRC.

Dans cet objectif, un nouveau processus de recherche bibliographique a été inauguré consistant à identifier de nouvelles bases de données, puis à repérer et à sélectionner des revues spécialisées en éthique. Une recherche documentaire approfondie a donc été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques en éthique (Centre de documentation du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) puis, par Internet, à l'aide du moteur de recherche disponible sur le site du *Kennedy Institute of Ethics* de l'université Georgetown : <http://bioethics.georgetown.edu/databases/GenETHX/basicq.htm>). Seules les publications en langues anglaise et française ont été visées. La recherche a porté sur les sujets définis suivants : hormone de croissance, petite taille, petite taille idiopathique, enfant, amélioration vs correction, *growth hormone, short stature, children with idiopathic short stature, short children, enhancement*.

Nous avons organisé notre recherche en privilégiant les articles de périodiques publiés dans des revues médicales ou éthiques de langue anglaise. Nous proposons donc de distinguer deux types de sources et de périodiques :

1. Les sources qui concernent plutôt les acteurs du soin et de la recherche (médecins, pédiatres, soignants, chercheurs) dont les discours se rendent audibles à partir d'une *arène* où se rencontrent des intérêts divergents, mais également à partir d'un *forum* au sein duquel s'échangent des arguments et des raisons.
2. Les sources qui concernent plutôt les observateurs du soin et de la recherche (éthiciens, bioéthiciens, philosophes...) dont les discours sont plutôt formulés à partir d'un *forum* au sein duquel s'échangent des arguments et des raisons.

Dans ce cadre, notre recherche nous a conduits à sélectionner les titres de périodique suivants :

---

<sup>87</sup> Réalisée antérieurement au dernier trimestre 2010, l'analyse n'a pas été effectuée sous l'angle de la sécurité des patients et de l'arbitrage entre principe de précaution et libertés individuelles.

	Acteurs (arène et forum)	Observateurs (forum)
Sources	<i>British Medical Journal</i> (BMJ)  <i>Journal of the American Medical Association</i> (JAMA)  <i>The Lancet</i>  <i>New England Journal of Medicine</i>  <i>Journal of Medical Ethics</i>	<i>Hastings Center Report</i>  <i>Theoretical Medicine and Bioethics</i>  <i>Kennedy Institute of Ethics Journal</i>  <i>Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics</i>  <i>Bioethics</i>  <i>American Journal of Bioethics</i>

L'approche éthique adopte une méthode argumentativiste ou délibérativiste (447) qui consiste à rendre compte des contours de la controverse et de la délibération telles qu'elles apparaissent au sein des *forums* médicaux, scientifiques et éthiques et à produire une classification et une évaluation relative des arguments en présence (intérêts puis raisons « morales ») à partir de l'analyse de la littérature éthique disponible. Par là, elle permet en particulier d'éviter le risque d'une évaluation éthique surajoutée (*add-on*) - du type de l'« approche par principes » (*principalism*) du *HTA Core Model* de l'EUnetHTA -, extérieure au débat réel entre les parties prenantes et finalement stérile. Cette méthodologie s'intéresse **aux raisons produites par les locuteurs, aussi bien acteurs qu'observateurs, et qui visent à créer l'adhésion des auditoires au sein d'un contexte social donné**. En ce sens, elle peut s'apparenter à une combinaison entre les approches « processus sociaux relatifs aux changements technologiques » et « conception large de l'équilibre réflexif » proposées par le *HTA Core Model* de l'EUnetHTA. Pour résumer, après avoir identifié et décrit un cas problématique (approche casuistique) (étape de l'observation), il s'agit de **rendre compte de manière documentée des positions** susceptibles d'être adoptées touchant une question controversée (étape de l'analyse critique) et de **formuler un avis équilibré, mutuellement acceptable, produit de gré à gré et intégrant les demandes légitimes de chaque participant à la discussion** (moment éventuel de la recommandation).

Plus précisément, la distinction entre acteurs et observateurs permet d'observer deux types d'approches éthiques des technologies de santé qui correspondent à un ensemble de formulations des problèmes qui se déplacent sur un axe pratique-théorique et sur un axe descriptif-normatif. En particulier, on peut opposer deux types de participations à la controverse : d'une part, *une participation première* à la controverse qui revêt une forte dimension narrative et s'adresse plutôt à la communauté scientifique et, de l'autre, *une participation seconde* qui privilégie plutôt l'articulation théorique et qui vise un auditoire plus large, voire un auditoire universel.

Dans le premier cas, les normes éthiques formulées découlent de la pratique clinique et pédiatrique et des problèmes et des défis concrets qu'elle doit affronter, notamment en termes de réponse aux nouvelles demandes des parents nourries par les progrès de la biomédecine : par exemple, le recours à la tradition hippocratique (principes de bienfaisance ou de non malfaisance ou bien respect de l'autonomie) (95).

Dans le second cas, les normes éthiques formulées découlent de la pratique clinique et pédiatrique, mais elles visent également à participer à une conversation plus large incluant les acteurs traditionnels de la société tout entière (groupes d'intérêt, citoyens, acteurs politiques). Dans cette seconde optique, on retrouvera donc les principes normatifs traditionnellement admis par le groupe des médecins ou des chercheurs (bienfaisance, respect de l'autonomie, etc.), mais complétés par des controverses et des théorisations plus larges visant à qualifier le *vivre ensemble* : kantisme vs utilitarisme ; justice procédurale libérale (99) vs justice communautaire

égalitariste (448).

	Acteurs (arène et forum)	Observateurs (forum)
<b>Types d'approches éthiques des technologies de santé</b>	<p>Formulation de problèmes et d'arguments immanents à la pratique.</p> <p><i>Participation première</i> à la controverse (forte portée narrative et faible articulation théorique)</p> <p>Formulation des normes éthiques de la pratique clinique (pédiatrique) visant un auditoire professionnel</p> <p>Exemples : Bienfaisance Respect de l'autonomie</p> <p>Approche analytique ou approche holistique de la maladie</p> <p>Efficacité Ratio bénéfice/risque Fardeau thérapeutique</p>	<p>Formulation de problèmes et d'arguments théoriques et généraux.</p> <p><i>Participation seconde</i> à la controverse (forte articulation théorique et faible portée narrative)</p> <p>Formulation des normes éthiques globales (<i>Comprehensive Ethical Approach</i>) visant un auditoire universel Exemples : Utilitarisme et poursuite du bien être, Kantisme et respect de la dignité humaine</p> <p>Approche théorique ou pratique de la maladie et du pathologique</p> <p>Autonomie, dignité humaine, bienfaisance et non malfaisance, droits des personnes, principe de justice et équité (liste des thèmes proposés par le <i>HTA Core Model</i> de l' EUnethTA)</p>

## **2) Evaluation**

### **2.1) Introduction : résumé des caractéristiques objectives principales des cas examinés (étape de l'observation)**

Le cas problématique concerne les enfants non déficitaires en hormone de croissance : 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, lié à un syndrome de Turner, à un syndrome de Prader-Willi, à une insuffisance rénale chronique, ou à un déficit du gène SHOX.

Par exemple, la taille des enfants nés petits pour l'âge gestationnel est inférieure à la taille moyenne pour l'âge (moins 2 DS) (en dessous du 3<sup>ème</sup> percentile) (standard Sempé et Pédrón), leur vitesse de croissance est inférieure à 0 DS au cours de la dernière année et ils ne présentent aucun déficit en hormone de croissance (HC). La population cible concerne donc des enfants de petite taille non déficitaires en HC, ne présentant donc pas de dysfonctionnement spécifique diagnostiqué pouvant être à l'origine d'une croissance anormale et qui pourtant atteignent à l'âge adulte une taille d'environ 158 cm chez le garçon et de 146 cm chez la fille. Par exemple, cette population concerne environ 10 % des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et représente 700 nouveaux cas par an.

## **2.2) Synthèse critique des argumentations (étape de l'analyse critique)**

### **Une situation controversée au plan éthique**

Controversé au sein de la communauté médicale et pédiatrique, le traitement par hormone de croissance (HC) concernant des enfants non déficitaires revêt une dimension spécifiquement éthique (35,88). La disponibilité nouvelle de l'hormone de croissance biosynthétique, due au progrès des techniques de recombinaison génétique de l'ADN, crée l'occasion d'une prescription élargie et donc de confrontations et de débats autour de la question de leur utilisation au-delà du seul besoin organique et ce, aussi bien d'un point de vue clinique que politique (34,89).

Puisqu'il n'existe pas de seuil de déficit en hormone de croissance clairement délimité, il apparaît un parfait *continuum* reliant une série de degrés intermédiaires de déficit (43). La classe des déficits peut donc être raisonnablement étendue et les indications pour les enfants qui ont une faible sécrétion et un rythme de croissance faible et une taille finale atteinte à l'âge adulte anormale, peuvent être envisagées (34,36,41,90). C'est la raison pour laquelle la décision de traitement dépend de plus en plus de la prise en compte de la taille de l'enfant, de sa vitesse de croissance, de l'estimation de sa taille finale, et de moins en moins de la mesure de sa production en hormone de croissance (90).

Cependant, cette disponibilité nouvelle de certains traitements n'implique pas nécessairement qu'il soit légitime et responsable de les mettre en œuvre (84) dans la mesure où le *possible* (« what we can do ») n'est pas nécessairement identique au *souhaitable* (« what we may do ») (80). La question des petites tailles soulève des difficultés propres et conduit, au-delà du simple recueil des données, à adopter une perspective normative (34) et à s'interroger sur la légitimité des actions entreprises, sur le caractère bon ou mauvais des objectifs visés (des fins) et des traitements (des moyens) qui doivent permettre de les poursuivre. Plus encore, quand bien même l'efficacité et l'innocuité du traitement seraient avérées, la question demeure de savoir s'il peut être considéré comme légitime, c'est à dire comme moralement justifié, et s'il correspond à l'intérêt supérieur du patient (34,36). L'intérêt pour le bénéfice à long terme du traitement, distinct du bénéfice à court terme, ou bien la préoccupation pour le respect de l'*intégrité* et de la *dignité* des patients, appréhendés comme personnes humaines, illustrent ce type d'approche (91).

Le traitement par hormone de croissance en direction d'enfants déficitaires semble faire l'objet d'un consensus (36) parce qu'il vise à traiter un dysfonctionnement physiologique qui, en plus, est à l'origine d'un handicap psychosocial (isolement social, dépression, perte de l'estime de soi). En outre, son efficacité à court terme est démontrée et, par conséquent, le fardeau thérapeutique est tout à fait acceptable. A ce titre, il ne requiert que le consentement des parents informés par les médecins.

A l'inverse, le même traitement administré à des enfants dont la petite taille n'est pas liée à un déficit (absence de défaut de niveau biologique) nourrit une interrogation : est-il légitime que les médecins soignent de tels enfants ? (34). En effet, en dépit du processus de médicalisation intrinsèquement inégalitaire observé par les sociologues, qui consacre un système de représentations acquis aux valeurs de la standardisation (*normalization*), de la régénérescence (*repair*) et de la performance (92), l'utilisation de l'hormone de croissance, et plus généralement l'amélioration biomédicale (*enhancement*), demeurent largement un objet de dilemme pour les médecins.

De plus, comme il vise des enfants, le traitement par hormone de croissance apparaît encore plus discutable. En effet, la relation de soin entre un médecin et un enfant, tour à tour invoquée par chacun des participants à la discussion, ajoute un degré de complexité au colloque singulier traditionnel dans la mesure où, à la différence de ceux de l'adulte, le consentement de l'enfant et sa participation à la prise de décision font problème (93). En particulier, l'autorisation de la recherche sur des enfants petits non malades est largement contestée en raison du caractère non



médical des problèmes abordés et du non respect des règles qui encadrent la recherche (risque minimal, bénéfice direct) (94). Dans ce cadre, le principe d'autonomie, qui suppose l'existence de fonctions cognitives et volitives propres aux adultes, est remplacé par un principe plus restrictif d'intégrité qui semble plus à même de définir le bien spécifique de l'enfant et de réaliser son intérêt supérieur (91). Pour les éthiciens, l'intégrité mentionnée par les pédiatres s'apparente à la *dignité*, caractéristique du kantisme selon lequel tout être humain – et par conséquent tout enfant – doit en premier lieu être considéré comme une fin et jamais simplement comme un moyen (95). De ce fait, il ne peut faire l'objet d'un traitement qui résulterait exclusivement du choix et de la préférence subjective de ses parents.

En même temps, la question se pose de savoir dans quelle mesure il est légitime de s'opposer au choix d'une personne pour laquelle la croissance a une valeur fondamentale, pleinement à même de justifier un lourd fardeau, y compris dans l'hypothèse d'un gain de taille très faible de quelques centimètres ? (34). Quand bien même son choix ne ferait que reproduire les stéréotypes les plus profondément enracinés (voir la valorisation de la taille dans l'Ancien Testament) (81) et équivaldrait même à une forme d'instrumentalisation du corps, a-t-on, pour autant, le droit de la contraindre d'une quelconque manière à renoncer à sa demande ? Ne porte-t-on pas ainsi profondément atteinte à l'un des principes les plus fondamentaux de nos sociétés libérales contemporaines en empiétant sur la sphère privée ? (96)<sup>88</sup> (97)<sup>89</sup>. La Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé tranche en faveur du respect de l'autonomie des patients à travers leur consentement libre et éclairé (449).

En résumé, entre la position objectiviste, consistant à aborder la maladie de manière strictement scientifique et impersonnelle, et la position subjectiviste et casuelle tendant à rejeter toute règle morale et à s'adapter aux demandes sociales (92), il s'agit pour chaque participant à la discussion de définir une approche médiane visant à clarifier les concepts en cause et les problèmes posés (81). Ce faisant, chacun se positionne sur un axe restrictif-permissif en formulant des positions et des argumentations qui varient en fonction de leur proximité plus ou moins accentuée avec les approches, tantôt restrictive, tantôt permissive, de la situation des enfants de petite taille non déficients.

### **La position restrictive : une pente naturelle pour l'éthique clinique et pédiatrique**

#### *Une conception neutre du pathologique*

Selon l'approche par la maladie (« *the disease approach* »), l'approche analytique, traditionaliste (34), c'est à dire conforme aux normes communément acceptées de la pratique pédiatrique (36), la petite taille sans déficit en HC doit demeurer en dehors du champ de la médecine, dont l'objectif exclusif est le traitement et la prévention des maladies. Si, conformément à la théorie biostatistique de C. Boorse (100), on suppose que le pathologique se définit par l'existence d'un déficit ou d'un dysfonctionnement concernant un organe ou une fonction repérable, c'est à dire par rapport au fonctionnement physiologique ou psychologique normal, alors la prise en charge médicale doit consister à conserver le fonctionnement normal de l'organisme humain<sup>90</sup> (35). Dans le même ordre d'idées, la santé constitue une norme biologique qui se définit de manière statistique en

<sup>88</sup> « Que le seul but en vue duquel le pouvoir peut être légitimement exercé à l'encontre de la volonté d'un membre quelconque d'une communauté civilisée est d'empêcher que soit commis un tort envers les autres (...) Il ne peut pas légitimement être forcé à agir ou à ne pas agir sous prétexte que ce serait mieux pour lui, parce que cela le rendrait plus heureux, ou parce que, selon l'opinion des autres, agir ainsi serait plus sage et plus juste. » : John Stuart Mill, *De la liberté*.

<sup>89</sup> « Il n'y a pas de sacrifice justifié de quelqu'un d'entre nous pour les autres. » : Robert Nozick, *Anarchy, State and Utopia*, Oxford, Blackwell, 1974.

<sup>90</sup> Selon l'approche biostatistique de Boorse (Biostatistical theory), la maladie est un état qui s'oppose au fonctionnement normal des organes ou des capacités psychologiques. « Whether a man is healthy or diseased ... is a completely objective affair. The tasks are to find the specific goals of the bodily organs and mental faculties, to calculate the average contribution to these organs in the attainment of the goals, and to study whether a particular organs fulfils this average requirement. » « Health as a theoretical concept » in *Philosophy of science*, 1977.

« to maintain, restore and compensate for the loss of functioning that is normal for a member of our species »



calculant l'ensemble des variables moyennes (38) et la maladie représente une déviation par rapport à cette norme (36).

A ce propos, reprenant les termes de C. Boorse, T. Schramme évoque une approche axiologiquement neutre et objective, autrement nommée « naturaliste », selon laquelle la maladie est « *a subnormal deviation from a bio-statistical norm of organismic functional ability* » (450). Selon cette conception, le caractère bon ou mauvais pour le malade de la pathologie n'entre pas en ligne de compte. Il peut être appréhendé, mais il ne ressort pas à la définition de la maladie qui ne requiert aucune détermination subjective ou sociale particulière. En ce sens, ce n'est pas le bien être d'un individu malade qui importe, mais exclusivement les caractéristiques objectives de l'organisme biologique ou des facultés mentales. Dans ce cas, la maladie fait l'objet d'une conception exclusivement théorique - « *theoretical conception* » - et non pratique. En revanche, la conception pratique et normative qui lui est opposée s'engage sur une pente glissante orientée vers la dilution totale du médical dans le social, de l'objectif dans le subjectif. Elle laisse donc entrevoir la possibilité d'une instrumentalisation du concept de maladie dans le cadre de ce que l'on pourrait nommer une approche permissive pure (voir partie III Recommandation).

Dans ce cadre, les enfants déficitaires peuvent être considérés comme malades en raison du fait qu'ils manifestent une « anormalité » ou un dysfonctionnement biochimique susceptibles de donner lieu à des troubles psychosociologiques éligibles à un traitement médical proprement dit et dont les désavantages sont largement compensés par le gain qu'on peut vraisemblablement en attendre (36). Par contre, l'enfant de petite taille non déficitaire ne fait apparaître aucun dysfonctionnement démontré des organes ou des facultés mentales (34). Sa situation ne constitue pas plus un facteur de risque pour d'autres maladies susceptibles de donner lieu à un traitement préventif (36), puisque le risque de morbidité psychosociale n'est pas démontré. En effet, la petite taille en tant que telle ne remet pas en cause le bonheur des individus et leur capacité à s'épanouir au sein de la société (36,84). Il est même probable que la souffrance prêtée aux enfants de petite taille soit plutôt l'effet d'une souffrance première ressentie par les parents, relevant de la perception subjective et n'ayant aucun caractère médical (81,84,451).

Tout d'abord, les bénéfices sont insuffisamment connus, notamment concernant la taille adulte atteinte en cas de traitement (90) et les risques concernant les effets indésirables sont réels (36). Or, l'existence de risques de long terme (diabète, effets indésirables, toxicité) compromet le principe de bienfaisance (84). Le fardeau thérapeutique est très important et, en tout cas, incomparable avec les fardeaux communément acceptés en pédiatrie (diabète, cancer...) (36). Il est donc probable que le ratio entre le gain de taille anticipable à l'âge adulte, les lourdes injections quotidiennes, sous-cutanées et intramusculaires réparties sur plusieurs années, additionnés aux risques psychosociologiques induits par le traitement lui-même (stigmatisation de l'enfant aux yeux des parents et des médecins, croyance selon laquelle la petite taille est dévalorisée, déception face à la taille atteinte), soient particulièrement défavorables à une décision de traitement (34,43,452).

De ce fait, si l'on suppose avec l'éthique utilitariste que, conformément à une « arithmétique des plaisirs », la légitimité et la justesse d'un acte doivent être évaluées en fonction des plaisirs qu'il permet d'atteindre et des douleurs qu'il permet d'éviter, alors force est d'admettre que les avantages obtenus ne dédommagent en rien de la douleur ressentie et que rien ne peut donc justifier le traitement par hormone de croissance pour les enfants non déficitaires (453-455).

Mais, quand bien même le traitement serait efficace et permettrait d'augmenter la taille, de traiter d'éventuels troubles psychologiques, et finalement d'améliorer le bien être et la qualité de vie des patients, enfants puis adultes, l'objectif consistant à augmenter les petites tailles demeurerait absurde et abusif dans la mesure où il aboutirait à la création d'une nouvelle classe d'enfants petits, préalablement de taille normale et occupant désormais le rang le plus « inférieur » (36,81). En somme, la petite taille doit plutôt être considérée comme une variation humaine naturelle, comme en témoigne la variabilité géographique de la taille et surtout de ses perceptions selon les

aires culturelles (91), ou bien tout au plus comme une *anomalie* qui, selon G. Canguilhem, se distingue de l'*anormalité* et donc du *pathologique* (39).

Dès lors, pour les tenants de l'approche restrictive, la médicalisation découle d'une confusion entre les prémisses empiriques qui concernent les faits et les prémisses éthiques qui ressortissent aux valeurs du raisonnement, confusion qui peut par exemple être mise en évidence à l'aide du rationalisme critique de Karl Popper (88). Ainsi, du fait que les enfants ont une petite taille, on déduit abusivement que cette petite taille provoque une souffrance justifiant un traitement médical. Or, puisqu'il ne s'agit pas d'une maladie, le traitement n'est pas normalement indiqué et par conséquent il n'est pas scientifiquement et médicalement acceptable et ce, que ce soit au plan individuel ou collectif (91). Les nouvelles thérapeutiques éprouvent donc le jugement des médecins et font apparaître le risque constant d'une confusion entre le traitement de la maladie, d'une part, et la recherche du bien être, de la beauté et la poursuite du bonheur, de l'autre (36), y compris si ce bien être se justifie par un désir de coïncider avec soi-même, de satisfaire à sa véritable identité (92). Cette confusion est caractéristique de l'eugénisme positif qui se détourne des traits pathologiques à corriger pour viser les traits génétiques à améliorer et qui, de ce fait, consacre un empiètement abusif du social sur le médical (456-458). Ainsi Pelluchon s'interroge-t-elle « Où se situe la moyenne quand on parle d'avoir une taille normale : s'agit-il d'une norme qu'il faut atteindre ou bien cette moyenne est-elle elle-même sujette à altération ? Dans le second cas, on donnera de l'hormone de croissance aux enfants proches du nanisme mais aussi à ceux qui se sentent petits ou qui ne sont pas assez grands pour devenir des joueurs de basket. » (459).

Au vrai, à l'image de certains handicaps, les troubles psychosociaux qui résultent de la petite taille ont plutôt pour causes des dysfonctionnements sociaux et culturels qui doivent être traités en tant que tels, par une approche sociale et non médicale (34,94). En particulier, la petite taille est souvent corrélée avec une appartenance aux groupes socio économiques les plus défavorisés (84) De ce fait, tout traitement médical entrepris aurait un effet discriminatoire de stigmatisation (analogue à celui produit sur la communauté des sourds lorsqu'il s'est agi d'autoriser les implants cochléaires) qui tendrait à renforcer plus qu'à annuler le handicap (34,36). Une action éducative en direction des adultes et des enfants, dont la taille est normale, serait en l'espèce plus appropriée (81).

De manière plus nuancée, certains tenants de l'approche restrictive reconnaissent l'existence d'un trouble psychologique lié à la petite taille justifiant une prise en charge médicale. Dès lors, s'ils rejettent le traitement, ce n'est pas en tant que tel, mais seulement du fait des incertitudes quant à son innocuité, quant à son impact sur la qualité de vie et sur l'autonomie de l'enfant. En effet, s'il convient de traiter les conséquences psychologiques de la petite taille, toutefois, le traitement par hormone de croissance et l'amélioration strictement quantitative de la taille à l'âge adulte ne semblent pas pleinement appropriés à cette fin (81) Ce type de pathologie justifie plutôt un traitement psychologique proprement dit. En tous cas, un tel traitement devrait toujours être combiné avec une prise en charge psychologique (34). A ce propos, concernant le rapport spécifique à l'enfant, on peut poser la question éthique en la rapportant par analogie au problème posé par la situation des embryons et des fœtus qui font l'objet de diagnostics prénataux ou préimplantatoires et sur lesquels on peut pratiquer des modifications génétiques avec le seul consentement des parents (460). On peut ainsi appliquer au cas des enfants de petites tailles dont on cherche à éliminer le handicap l'argument développé par le philosophe J. Habermas : l'enfant ainsi transformé avant qu'il soit en mesure de consentir se trouve être le résultat d'attentes formulées par d'autres que lui et sur lequel il n'a et n'aura jamais aucune prise ; or, du fait de cette irréversibilité, les effets de cette décision s'imposent catégoriquement au futur adulte, portant ainsi atteinte à son autonomie (461).

Dans le même ordre d'idées, selon l'approche restrictive, la recherche en direction des enfants non déficients ne peut être poursuivie que dans le respect de la dignité des enfants qui, de ce fait, conformément à l'approche kantienne, ne doivent pas être transformés en moyens d'une fin extérieure coïncidant avec l'intérêt d'autres êtres humains (les parents, les médecins, la société...)

(91). Pour cette raison, les essais thérapeutiques doivent être menés en mettant le plus possible entre parenthèses les conflits d'intérêts, en limitant le rôle joué par les compagnies pharmaceutiques dans la diffusion des informations et en restreignant autant que possible la pression qu'elles exercent sur les pédiatres (voir sur ce point l'autorisation par la FDA du traitement par HC pour les petites tailles idiopathiques) (84). Plus encore, du fait de sa vulnérabilité, l'enfant doit susciter chez les adultes une responsabilité éthique première qui est d'autant plus accentuée qu'elle s'applique à un être dont le degré d'autonomie est très faible, voire nul (462).

### *Une conception minimaliste de la justice*

En raison des coûts importants des traitements par hormone de croissance (coût des traitements de longue durée à l'efficacité incertaine), la question de savoir comment déterminer une allocation juste et équitable des ressources se pose avec une plus grande acuité (34). Or, selon l'approche restrictive, le coût exorbitant du traitement, (à peu près 15 000 dollars par an pour chaque enfant de 10 ans et de 50 kg) produit des effets pervers. Il conduit en effet soit à recourir à un arbitrage massivement défavorable à d'autres dépenses tout aussi justifiées pour lutter contre les petites tailles (prévention par politiques de santé publique ou politiques de lutte contre la pauvreté), soit à opter pour un financement par le marché (incluant le système de l'assurance privée) et donc à produire une inégalité de traitement entre les familles et les enfants riches et pauvres (84).

Dès lors, les représentants de l'approche restrictive se prononcent plutôt en faveur d'une conception libérale et minimaliste de la justice (463). Par exemple, selon l'approche libérale déontologique (99), la définition du juste et de l'équitable doit exclure toute conception particulière du bien du patient au profit d'une conception mutuellement acceptable par chaque individu. Elle aboutit à une conception limitative de la justice distributive, le « *sufficientarism* » (*suffisantarisme*), selon laquelle seuls les intérêts fondamentaux doivent être satisfaits. La maladie doit être considérée comme un malheur qui concerne tout un chacun et la justice comme une équité qui exige que chacun soit protégé des conséquences négatives dues au hasard de la nature (*natural lottery*). Dans ce cadre, le pathologique correspond à ce qui remet en cause les libertés fondamentales, comme le droit de conserver son existence ou les droits à la protection de la santé susceptibles de faire l'objet d'un « consensus par recoupement » (*Overlapping Consensus*) (464). La collectivité doit donc assurer les conditions nécessaires pour que chacun puisse vivre une vie bonne minimale, un bien être minimal et vivre une vie décente (« *minimally good life for every person* »). Le contenu concret de ces conditions est sans doute discutable, mais elles incluent la suppression des maux et des souffrances les plus sérieux et la satisfaction des besoins fondamentaux (« *the removal of serious harm and the fulfilment of basic needs or suffering* ») (450). Par contre, toute définition large du champ du pathologique et, par conséquent, toute conception extensive du droit à la protection de la santé ou à la prise en charge médicale sont considérées comme des limitations abusives de la liberté des autres individus à l'origine d'un empiètement non susceptible par définition de faire l'objet d'une décision collective mutuellement acceptée. Ainsi, si un individu adresse aux médecins et au système politique une demande de traitement reflétant une valorisation personnelle de l'augmentation de la taille et fondée par conséquent sur une conception compréhensive du bien, alors cette demande de soin ne peut être dite juste ou équitable dans la mesure où les autres individus ne partagent pas la même opinion.

Cette conception permet d'assurer un standard minimal du bien-être humain qui n'est pas sujet à interprétation et qui peut être défini de manière absolue et objective sans s'appuyer sur des conceptions substantielles subjectives, sociales ou culturelles, de la maladie. Le besoin de santé ne dépend que de l'individu et de sa situation et non des conditions de vie des autres individus au sein d'une communauté. Pour l'approche suffisantiste, comme pour l'approche naturaliste de la maladie, la santé se définit négativement comme l'absence de maladie et non positivement, comme la possession d'un état de bien être psychologique et social. Toutefois, selon T. Schramme, le pré requis constitué par l'existence objective d'une maladie, sans considération de la douleur ressentie par l'individu, n'est pas suffisant pour définir le contenu du droit-créance à une

prise en charge médicale équitable. Il doit être complété par l'approche normative propre à la théorie de la justice comme équité qui prend en compte la valeur négative de la maladie sans pour autant basculer dans le jugement de valeur et donc sans s'en remettre à une approche relative et comparative de la maladie. Autrement dit, les maladies qui font l'objet d'une demande légitime de traitement sont celles qui sont objectivement définies et qui, en même temps, font l'objet d'une évaluation négative, sans pour autant être relative (450).

### **L'esquisse d'une approche permissive légitime**

L'approche restrictive entre en débat avec une approche permissive qui plaide en faveur de l'acceptation du traitement par HC pour les enfants non déficients. Selon elle, la santé se définit également par des valeurs personnelles et culturelles. On peut l'associer à l'approche évaluative et normative exposée par T. Schramme, qui définit la maladie par rapport à une évaluation négative de la condition corporelle ou psychologique d'une personne (450). De la sorte, comme l'explique H. T Engelhardt, le concept de maladie ne permet pas seulement de décrire ou d'expliquer, mais il enjoint également d'agir parce qu'il représente un état de fait indésirable à dépasser (465). Une maladie n'existe qu'à la condition qu'elle corresponde à une situation faisant l'objet d'une évaluation négative, soit subjective et individuelle, soit sociale et culturelle. Dans ce cas, la maladie (illness plutôt que disease) fait l'objet d'une conception, non plus exclusivement théorique, mais pratique - « practical conception ».

Comme le montre l'intervention acceptable et acceptée des médecins face à l'obésité, qui n'est pas en soi une maladie - et qui, dans certains cas, rejoint même une certaine normalité, comme aux Etats Unis où 52 % de la population est en surpoids (451) -, il n'est pas nécessaire qu'une situation soit directement pathologique pour qu'un traitement médical devienne justifié (452). Ainsi, il existe de nombreuses situations où des individus en bonne santé font pourtant l'objet d'un traitement médical, qui ne produit aucun effet pervers de médicalisation-stigmatisation : visite d'un médecin pour faire un vaccin, une échographie mammaire, etc. (451). De plus, la frontière qui sépare les traitements et les interventions destinées à améliorer le fonctionnement ou l'organisme humain au-delà de ce qui est nécessaire pour conserver ou rétablir la santé n'est pas clairement établie (*enhancement*) (92). La vaccination contre une maladie correspond par exemple à une forme d'amélioration du système immunitaire existant et pourtant elle est communément perçue comme un traitement médical normal du fait qu'elle prévient une maladie (451,452).

Dans ce cadre, l'administration de l'hormone de croissance à des enfants petits non déficients s'apparente plus à un traitement dans la mesure où il vise à corriger une situation de taille statistiquement anormale, sinon par sa cause biologique ou physiologique, au moins par l'effet qu'elle représente et, ce faisant, à permettre une meilleure égalité des chances (452). On sent bien en effet qu'il n'est pas identique de demander un traitement, tantôt en faveur d'un petit garçon dont la taille prévisible est 1m 60, tantôt en faveur d'un garçon dont la taille prévisible est de 1m 70.

L'objectif thérapeutique doit donc consister à prendre en charge le handicap des très petites tailles sévèrement handicapantes (34), même si les enfants sont en bonne santé, afin de leur permettre d'atteindre une taille normale, et non en vue de devenir simplement plus grand, ni même de remédier à un désavantage relatif (35).

De plus, en raison de l'impossibilité dans laquelle se trouvent les médecins de mesurer avec exactitude la production normale d'HC chez un enfant et par conséquent de définir un seuil permettant de faire le départ entre enfants déficients et non déficients et alors que l'observation montre que le traitement par HC prescrit aux enfants déficients est sûr et efficace et qu'il est donc probable qu'il le soit également pour les enfants non déficients (80), une autorisation exclusive des traitements en direction des premiers (enfants mesurés déficients) équivaldrait à remettre en cause le principe d'égalité dans la prise en charge médicale (94). Enfin, on peut supposer que les effets indésirables de long terme sont très mal connus pour l'ensemble des médicaments, et non seulement pour l'hormone biosynthétique (41). A ce propos, on peut convoquer l'éthique utilitariste



selon laquelle la légitimité et la justesse d'un acte doivent être évaluées en fonction de la somme totale des satisfactions produites et de ses effets sur tous les êtres humains. Dans ce cas, l'interdiction du traitement pour les enfants non déficients, découlant de l'adoption d'une approche restrictive pure, s'apparenterait à un « culte superstitieux de la règle » médicale consacrant une indifférence insupportable vis à vis de la souffrance humaine de la majorité au profit du bien être d'une minorité (454). En revanche, dans cette perspective, le traitement par hormone de croissance pour les enfants non déficients serait éthiquement justifié.

Si l'enfant petit n'est pas malade par lui-même, en revanche il peut le devenir du fait de l'interaction qu'il entretient avec son entourage familial et social (40). Les enfants dont la taille est inférieure au premier percentile ne peuvent satisfaire de nombreux besoins essentiels (conduire une voiture, atteindre une étagère...) et demeurent largement exclus du champ des activités « normales » tel qu'il est structurellement défini par leur environnement (43). Dans ce cas, la petite taille peut être considérée à raison comme un handicap sévère. Par ailleurs, la perception de la petite taille par les enfants constitue une cause vraisemblable de troubles psychologiques (préjudice social) et elle risque donc de remettre en cause le bonheur des individus en tant que membres d'une communauté et leur capacité à s'épanouir au sein de la société, et non simplement leur bon fonctionnement en tant qu'individus séparés de toute appartenance sociale.

Dès lors, même s'il ne s'agit pas d'une maladie *stricto sensu*, cependant, l'intervention médicale est justifiée non pas parce qu'elle vise à satisfaire un goût personnel, mais du fait qu'elle contribue à améliorer l'image de soi des individus et ainsi à pallier un défaut consubstantiel de la société, inégalitaire par nature (41). Dans cette optique, quoique inférieure aux traitements qui visent à éviter la douleur et la mort, une priorité relative est toutefois reconnue à la recherche de la qualité de vie des individus (41). En ce sens, la médecine doit être orientée vers un objectif de réduction de la souffrance subjective (*the suffering approach*), non pas singulière, mais telle qu'elle est susceptible d'être comprise comme telle par tous (35). Ce type de prise en charge doit se distinguer aussi bien du traitement exclusif des maladies, caractéristique de l'approche restrictive pure, que des actes réalisés pour convenance personnelle, promus au contraire par l'approche permissive pure.

Au sujet du rapport à l'enfant, il est partiellement abusif d'exclure toute décision en faveur d'une amélioration des caractéristiques héréditaires d'un enfant, en arguant du fait qu'elle consiste pour les parents à se substituer à leur enfant en prenant une décision irréversible qu'il ne pourra pas, une fois adulte, contester et éventuellement modifier. En effet, selon Buchanan, la nature humaine n'est pas univoque et ne se distingue pas aussi clairement de l'artefact (466). D'autre part, la participation des enfants au processus de décision ne doit pas être écartée par principe comme s'il s'agissait d'êtres absolument dépourvus de capacité d'écoute, d'autonomie et de raison, incapables de produire un consentement éclairé (467). Selon Alderson *et al.*, cette conception, héritée des philosophies rationalistes de Locke et de Kant, et que l'on retrouve dans les travaux de M. Piaget en psychologie, peut être démentie par les faits. En effet, grâce à une enquête sociologique réalisée à partir d'un échantillon d'enfants diabétiques, elle montre en quoi compétence et maturité peuvent exister chez un enfant pris en charge médicalement (468).

Plus généralement, on peut supposer que les objectifs de la médecine ne sont pas définitivement délimités et qu'en particulier, ils font l'objet d'un questionnement incessant découlant de la confrontation avec les progrès biotechnologiques et les nouvelles possibilités sociales qu'ils induisent (34). Bien entendu, il ne s'agit pas de conclure avec certains sociologues (92) qu'il est impossible de définir le concept de santé, de distinguer entre traitement et soin de confort (ou amélioration du fonctionnement et des performances corporels) et donc de construire une quelconque évaluation éthique. Toutefois, force est de constater que, dans les limites de l'acceptable, qui exclut aussi bien les approches permissives et restrictives pures, la conception classique naturaliste de la maladie apparaît bien vague et donc quelquefois abusive. A ce propos, au sujet de la conception biostatistique de C. Boorse, W. Stempsey parle d'une conception pathologique de la maladie, « *a pathological view of disease* » (469), qui escamote les

représentations réelles des médecins en les identifiant à celles des biologistes. Elle doit donc être corrigée en intégrant notamment la situation de handicap des enfants de petite taille.

Dans ce cadre, les tenants de l'approche permissive adoptent une théorie égalitariste et extensive de la justice (« *egalitarianism* ») (470) qui propose de lutter contre la maladie en vue de garantir l'égalité des chances au sein de la société. La maladie est donc appréhendée, non pas comme un mal absolu, mais comme un désavantage comparatif qui suppose pour être connu d'être inscrit au sein d'une société particulière permettant d'observer une répartition inégale de certains biens à corriger. En ce sens, les demandes d'améliorations individuelles deviennent recevables (concernant les caractéristiques génétiques susceptibles d'être corrigées), y compris si elles ne font l'objet d'aucune qualification médicale traditionnelle.

Comme la sécurité, l'éducation, le pouvoir politique etc., l'assistance, l'accès à la santé, le soin constituent des biens sociaux qui font l'objet d'une distribution collective assurée par les agents d'une communauté distributive dont la légitimité dépend de la reconnaissance sociale particulière et non d'une reconnaissance universelle. Dans ce contexte, il apparaît que la justice distributive ne peut se réduire à la seule répartition de biens sociaux minimaux en fonction de besoins fondamentaux, décidée par des individus ayant mis entre parenthèses tout particularisme historique et culturel (471). Au contraire, le contenu des besoins est nécessairement déterminé par les croyances et les idées les plus communément partagées au sein de la collectivité comme Etat-providence. Ainsi, loin de produire un empiètement sur la sphère privée, ces croyances permettent au contraire aux personnes qui se sacrifient au service d'un intérêt commun de contribuer aux fins de la communauté qu'ils considèrent comme leur communauté propre, « de réaliser une forme de vie dont (ils) sont fiers et à laquelle (leur) identité est liée ». (448). En résumé, le besoin de santé ne dépend plus seulement de l'individu et de sa situation, mais des conditions de vie des autres individus au sein d'une communauté. De son côté, la santé se définit donc comme la possession d'un état de bien être psychologique et social et non pas de manière exclusivement négative.

### **2.3) Délimitation des solutions mutuellement acceptables**

Après avoir restitué les argumentations formulées par les acteurs et par les observateurs, en choisissant de les classer en deux grands groupes idéaux-typiques, restrictif et permissif, nous proposons de distinguer théoriquement quatre grands types de positions possibles qui résultent d'un classement combinant les deux dimensions « restrictif vs permissif » et « pur vs modéré ». Parmi elles, figurent deux positions extrêmes, non souhaitables (positions pures) parce qu'elles ne peuvent faire l'objet d'un consentement mutuel, et deux positions intermédiaires, souhaitables (positions modérées) du fait qu'elles peuvent être mutuellement acceptées. En effet, chaque position préalablement repérée à travers l'analyse de la littérature peut prendre **deux formes distinctes** (voir tableau p. 15 et suivantes).

- **Un forme pure** qui se caractérise par la formulation d'une thèse inacceptable par l'auditoire adverse et qui traduit une non participation à la délibération.

- **Une forme modérée** qui se traduit par la formulation d'une thèse, sinon admise, du moins acceptable par l'auditoire adverse et qui reflète une participation à la délibération et à la construction d'un compromis, mutuellement acceptable.

Parmi les positions pures figurent :

#### **§ L'approche restrictive pure**

Cette approche se caractérise par un rejet inconditionnel du traitement par hormone de croissance pour les enfants petits non déficients. Selon elle, la petite taille des enfants nés petits pour l'âge gestationnel ne constitue pas une pathologie puisqu'elle ne fait apparaître aucun déficit ou dysfonctionnement concernant un organe ou une fonction par rapport au fonctionnement physiologique ou psychologique normal. De ce fait, seuls les enfants déficients peuvent bénéficier d'un tel traitement, en fonction de la mesure de la sécrétion d'HC. Inversement, le traitement par hormone de croissance des enfants non déficients est identifié à un traitement pour convenance personnelle. La situation des enfants nés petits pour l'âge gestationnel est considérée comme analogue à celle des petites tailles idiopathiques.

Plus généralement, cette approche définit la médecine comme une science qui a pour objet l'étude, le traitement, la prévention des maladies<sup>91</sup> et la santé comme un état physiologique normal de l'organisme d'un être vivant, en particulier d'un être humain qui fonctionne harmonieusement, régulièrement et dont aucune fonction vitale n'est atteinte. De ce fait, selon elle, la maladie définit et prime la santé. Par contre, le social est identifié au domaine de la subjectivité et de l'irrationalité en opposition à la rationalité caractéristique de la science médicale.

Pour l'approche restrictive pure, le patient-type est **un patient objectif** et donc infantilisé, réduit à l'organe malade. Elle privilégie donc le modèle descriptif faisant apparaître une primauté du scientifique et les modèles normatifs proches du **scientisme** ou du **paternalisme** (exclusion du social au profit du médical). Son objectif ultime est la survie et la guérison, c'est à dire la satisfaction des intérêts inaliénables. Concernant les petites tailles, elle témoigne d'une forme d'**indifférentisme** qui privilégie exclusivement la non malfeasance. Les agents qui la mettent en œuvre sont plutôt le chercheur ou le biologiste et les lieux où elle est formulée sont plutôt les organismes publics de recherche. Cette approche n'est pas souhaitable dans la mesure où elle reflète un empiètement abusif du thérapeutique sur le médical et sur le social. En particulier, elle

---

<sup>91</sup> Voir la définition de Pinel reprise par Claude Bernard : « une maladie étant donnée, trouver sa place dans un cadre nosologique (...). On voit donc que la physiologie, la pathologie et la thérapeutique renferment toutes les données des problèmes que le médecin est appelé à résoudre », Claude Bernard, *Princ. méd. exp.*, 1878, p.132. (98)



produit un effet pervers discriminatoire puisque les enfants de petite taille ne sont pas également pris en charge selon qu'ils présentent une anomalie biochimique ou non.

### § L'approche permissive pure

L'approche permissive pure se caractérise par une acceptation inconditionnelle de l'indication pour tous les enfants sans déficit, y compris avec une vitesse de croissance normale et une taille finale atteinte à l'âge adulte normale. Le critère du pathologique dépend donc exclusivement de l'existence d'une situation susceptible de causer un désagrément. Pour elle, c'est le critère du mal être (opposé au bien être) qui sert à repérer l'existence d'une maladie.

L'indication est donc décidée en fonction de la convenance personnelle et de l'existence d'une demande solvable. Dans ce cadre, la situation analogue est la petite taille en général, le traitement analogue est la chirurgie esthétique (« *cosmetic therapy* ») et le patient-type est **le client**. Cette approche privilégie le modèle descriptif économique et le modèle normatif caractéristique du **libertarisme ou consumérisme** (*commercialism*, ou bien *heightism*) qui écarte radicalement le médical au profit de l'économique et du social. En outre, parce qu'elle vise le bien être et le bonheur maximal, elle peut être justifiée par **l'utilitarisme** qui vise la maximisation du bien être individuel.

Au plan collectif, cette approche défend la liberté inconditionnelle de se soigner et elle se prononce donc en faveur d'une allocation privée et inégalitaire des ressources. Les agents qui la mettent en œuvre sont plutôt les consommateurs et les industriels et les lieux qui l'incarnent sont plutôt le laboratoire et la clinique privée. Toutefois, en affirmant que les valeurs personnelles ou culturelles seules définissent la santé, elle consacre un empiètement arbitraire, et donc non souhaitable, de l'économique sur le médical.

Parmi les positions modérées figurent :

### § L'approche restrictive modérée

Cette approche ne reconnaît qu'indirectement le caractère pathologique de la petite taille pour l'âge gestationnel. En effet, le critère du pathologique qu'elle adopte est l'existence d'une anomalie susceptible de causer un déficit ou un dysfonctionnement physiologique ou psychologique. Selon elle, la médecine est l'art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les conditions de santé et la santé est un état de bien être physique et mental. En ce sens, comme pour l'approche restrictive pure, c'est encore la maladie qui définit la santé. Cependant, le traitement par HC est surtout rejeté en raison des risques qu'il fait courir au patient. Les effets du traitement par HC sont plutôt présumés toxiques et le fardeau est estimé disproportionné. La recherche médicale est donc souhaitée en vue de démontrer l'efficacité et l'innocuité du traitement.

Par contre, concernant les enfants non déficitaires, un traitement médical est proposé par les tenants de cette approche parce qu'il permet de prendre en charge le trouble psychologique des enfants nés petits pour l'âge gestationnel. La situation analogue est la petite taille idiopathique, le traitement analogue est celui qui vise les enfants présentant des troubles du comportement et le patient-type est plutôt le patient informé. Le modèle descriptif privilégié fait apparaître une primauté du **clinique** et le modèle normatif propre à cette approche correspond à un déontologisme caractérisé par l'affirmation d'un modèle médical à dominante thérapeutique (hippocratisme ou humanisme). Enfin, conformément à l'approche déontologique libérale suffisantiste (Rawls), la valeur première est **la santé minimale** et la recherche de la **satisfaction des besoins fondamentaux**. De ce fait, cette approche se prononce plutôt en faveur d'une allocation publique minimale des ressources. Enfin, l'agent privilégié est plutôt le clinicien et le lieu, l'hôpital.

### § L'approche permissive modérée

Selon l'approche permissive modérée, la petite taille des enfants non déficitaires constitue une maladie qui relève du pathologique. Le pathologique définit les situations susceptibles de causer un déficit ou un dysfonctionnement dans la vie psychosociale (isolement social, handicap scolaire). La médecine est donc l'art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les meilleures conditions de santé. Conformément à la définition de l'OMS, la santé est pour les permissifs modérés un état de complet bien être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité (37). Logiquement c'est donc la santé qui définit la maladie.

Dans ce cadre, le traitement par HC est donc indiqué pour les enfants non déficitaires en hormone de croissance en raison du fait qu'ils font apparaître un handicap social substantiel et il vise à permettre à chaque enfant d'atteindre la taille normale. Le traitement est présumé être sans danger. Cependant, le fardeau thérapeutique est estimé important et la recherche est donc valorisée en vue de diminuer sa portée. La situation analogue est la petite taille anormale quelle qu'en soit la cause et le traitement analogue est le traitement des enfants diabétiques. Le patient-type est le patient-partenaire, partie prenante à la décision qui est appréhendée comme le résultat d'une négociation. Cette approche privilégie le modèle descriptif faisant apparaître une primauté du social et opte pour les modèles normatifs du *welfarism* (modèle médical à dominante sociale et politique) et du *contractualisme* marqué par une primauté du social sur le thérapeutique. Parce qu'elle vise **la santé et le bonheur minimal**, elle peut se fonder sur l'approche téléologique communautarienne ou sur une forme d'utilitarisme (maximisation du bonheur collectif). Logiquement, cette approche se prononce en faveur d'une allocation publique égalitaire des ressources. Enfin, son agent est plutôt le médecin généraliste et son lieu, la médecine de ville.

Elle produit cependant un effet pervers discriminatoire puisque les enfants de petite taille font l'objet d'une médicalisation qui induit un effet de stigmatisation et donc produit une forme d'inégalité de traitement entre enfants petits et grands.

Tableau de synthèse des points de vue éthiques en fonction des approches (1/3)

	Permissif pur	Permissif modéré	Restrictif modéré	Restrictif pur
Taille des enfants non déficitaires = maladie relevant du pathologique et de l'anormalité	Oui	Oui	Non	Non
Critères du pathologique	Situation susceptible de causer un désagrément	Situation susceptible de causer un déficit ou un dysfonctionnement physiologique ou dans la vie psychosociale (isolement social, handicap scolaire)	Situation anormale susceptible de causer un déficit ou un dysfonctionnement physiologique ou psychologique (dépression, diminution de l'estime de soi)	Déficit ou dysfonctionnement concernant un organe ou une fonction repérable par rapport au fonctionnement physiologique ou psychologique normal <sup>92</sup>
Définition de la médecine		Art de mettre, de maintenir ou de rétablir un être vivant dans les meilleures conditions de santé.		Science qui a pour objet l'étude, le traitement, la prévention des maladies <sup>93</sup>
Définition de la santé		« La santé est un état de complet bien être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité <sup>94</sup> »		État physiologique normal de l'organisme d'un être vivant, en particulier d'un être humain qui fonctionne harmonieusement, régulièrement, dont aucune fonction vitale n'est atteinte, indépendamment d'anomalies ou d'infirmités dont le sujet peut être affecté.
	Le bien être définit la maladie	La santé définit la maladie  Le médico scientifique est identifié au domaine de l'abstraction qui s'impose arbitrairement aux individus malades	La maladie définit la santé	La maladie définit et prime la santé  Le social est identifié au domaine de la subjectivité et de l'irrationalité en opposition à la rationalité caractéristique de la science médicale

<sup>92</sup> Approche biostatistique : maladie est un état qui s'oppose au fonctionnement normal des organes ou des capacités psychologiques.

**Biostatistical theory of Boorse** : « Health as a theoretical concept » Philosophy of science, 1977 : « Whether a man is healthy or diseased ... is a completely objective affair. The tasks are to find the specific goals of the bodily organs and mental faculties, to calculate the average contribution to these organs in the attachment of the goals, and to study whether a particular organs fulfils this average requirement. » (100)

<sup>93</sup> Voir la définition de Pinel reprise par Claude Bernard : « une maladie étant donnée, trouver sa place dans un cadre nosologique (...). On voit donc que la physiologie, la pathologie et la thérapeutique renferment toutes les données des problèmes que le médecin est appelé à résoudre », Claude Bernard, *Princ. méd. exp.*, 1878, p.132. (98)

<sup>94</sup> Organisation mondiale de la santé *Constitution de l'O.M.S.*, 1985 (37).

Tableau de synthèse des points de vue éthiques en fonction des approches(2/3)

	Permissif pur	Permissif modéré	Restrictif modéré	Restrictif pur
Traitement par HC des enfants non déficitaires	Oui : en vue de la convenance personnelle	Oui : en vue de la santé	Non : à cause des risques	Non : à cause de la convenance personnelle
Indications des HC	Tous les enfants sans déficit avec une vitesse de croissance normale et une taille finale atteinte à l'âge adulte normale	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel, enfants présentant une petite taille idiopathique, IRC, syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi et anomalie du gène SHOX	Pour IRC, syndrome de Turner et syndrome de Prader-Willi	Pour les enfants déficitaires, en fonction de la mesure de la sécrétion d'HC dans le sang
Traitement médical	Oui (prise en charge du souhait) « Cosmetic therapy »	Oui (prise en charge du handicap, de l'incapacité)  Traitement permettant à chaque enfant d'atteindre la taille normale  Effet pervers discriminatoire Les enfants de petite taille font l'objet d'une médicalisation qui induit un effet de stigmatisation et donc produit une forme d'inégalité de traitement entre enfants petits et grands	Oui (prise en charge du trouble psychologique)  Effet pervers discriminatoire Les enfants de petite taille ne sont pas également pris en charge selon qu'ils présentent une anomalie biochimique ou non	Non  Effet pervers discriminatoire Les enfants de petite taille ne sont pas également pris en charge selon qu'ils présentent une anomalie biochimique ou non
Perception des effets du traitement par HC	Certitude d'innocuité	Présomption d'innocuité	Présomption de toxicité	Certitude de toxicité
Définition du seuil de déficit	Indifférente	Indifférente	Lâche	Rigide
Critère général du traitement par HC	Demande solvable	Handicap social substantiel	Déficit approximatif	Déficit exact
Fardeau thérapeutique pour les enfants non déficitaires (Injections)	Modéré	Important	Disproportionné	Disproportionné
Raisons de la recherche médicale		En vue de diminuer l'importance du fardeau thérapeutique	En vue de démontrer l'efficacité et l'innocuité du traitement	
Situation analogue	Petite taille relative	Petite taille anormale quelle qu'en soit la cause	Petite taille idiopathique (sécrétion normale en HC)	Petite taille idiopathique (sécrétion normale en HC)
Traitement analogue	Chirurgie esthétique	Traitement des enfants diabétiques	Traitement des enfants présentant des troubles du comportement	
Types de patient	Patient client	Patient partenaire, partie prenante à la décision (négociation)	Patient informé	Patient objectivé et donc infantilisé (réduction à l'organe malade)
Modèles descriptifs	Primauté de l'économique	Primauté du social	Primauté du clinique	Primauté du scientifique

Tableau de synthèse des points de vue éthiques en fonction des approches (3/3)

	<b>Permissif pur</b>	<b>Permissif modéré</b>	<b>Restrictif modéré</b>	<b>Restrictif pur</b>
Modèles normatifs	<p>Libertarisme (consommérisme, <i>commercialism</i>) (Exclusion du médical au profit de l'économique)</p> <p>Empiètement de l'économique sur le médical (les valeurs personnelles ou culturelles épuisent la signification de la santé)</p> <p>Grandisme (<i>heightism</i>, indépendance et bien être)</p> <p>Utilitarisme de l'acte (maximisation du bien être individuel)</p> <p>Bien être Bonheur maximal Liberté de se soigner</p> <p>Allocation privée et inégalitaire des ressources</p>	<p>Contractualisme (Primauté du social sur le thérapeutique)</p> <p>Médical à dominante sociale et politique</p> <p><i>Welfarism</i> (Autonomie et bienfaisance)</p> <p>Téléologique communautarienne égalitarisme</p> <p>Utilitarisme de la règle (maximisation du bonheur, engagement familial)</p> <p>Santé et bien être Bonheur minimal Droit à la santé</p> <p>Allocation publique égalitaire des ressources (primauté de l'appartenance au groupe et de la solidarité)</p>	<p>Déontologisme (Primauté du thérapeutique sur le social)</p> <p>Médical à dominante thérapeutique</p> <p>Hippocratisme ou humanisme (Bienfaisance, dignité puis autonomie)</p> <p>Déontologique libérale (Rawls) suffisantarisme minimalisme</p> <p>Santé Intérêts premiers Droit au soin</p> <p>Allocation publique et équitable des ressources (primauté de la liberté individuelle)</p>	<p>Paternalisme scientiste (Exclusion du social au profit du thérapeutique)</p> <p>Empiètement du thérapeutique sur le médical (les valeurs scientifiques épuisent la signification de la santé)</p> <p>Indifférentisme (non malfaisance, obligation de ne pas faire de mal)</p> <p>Guérison Intérêts inaliénables (survie)</p>
Agents	Le consommateur et l'industriel	Le médecin généraliste	Le clinicien	Le chercheur (le biologiste)
Lieux	Les laboratoires et les cliniques privés	La médecine de ville	L'hôpital	Les organismes publics de recherche

## Annexe 5. Prix des spécialités

Prix des spécialités par présentation<sup>95</sup>

Spécialités	Présentations	Date JO	Prix Public TTC (€)
<b>MAXOMAT</b>	<b>MAXOMAT 4 UI (1,3 MG)</b>		
	1 Flacon de poudre + 2 ml de solvant en ampoule, poudre et solvant pour solution injectable	06/03/2008	43,36
<b>GENOTONORM</b>	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 0,2 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut. injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	51,25
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 0,4 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pour solut. inject. en cartouche à double compart. dans 1 seringue + aiguille	06/03/2008	97,29
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 0,6 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pour solut. injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	143,31
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 0,8 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	188,9
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 1 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solv. pour solut. inject. en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	231,75
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 1,2 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	274,61
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 1,4 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	317,47
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 1,6 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	360,33
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 1,8 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	403,18
	<b>GENOTONORM MINIQUEICK 2 MG/0,25 ML</b>		
	1 Bte de 7, poudre et solvant pr solut injectable en cartouche à double compartiment dans 1 seringue+aiguille	06/03/2008	446,04
	<b>GENOTONORM 12 MG/1 ML</b>		
	1 Boite de 1, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment	06/03/2008	385,04
	<b>GENOTONORM 5,3 MG/1 ML</b>		
	1 Boite de 1, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche, à double compartiment	06/03/2008	180,61
<b>NORDITROPINE</b>	<b>NORDITROPINE SIMPLEXX 10 MG/1,5 ML</b>		
	1 Boite de 1, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	06/03/2008	323,6
	<b>NORDITROPINE SIMPLEXX 15 MG/1,5 ML</b>		
	1 Boite de 1, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	06/03/2008	476,32
	<b>NORDITROPINE SIMPLEXX 5 MG/1,5 ML</b>		
	1 Boite de 1, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	06/03/2008	169,62
	<b>NORDITROPINE 4 UI (1,3 MG/1 ML)</b>		
	1 Flacon de poudre + 1 ml de solvant en flacon, poudre et solvant pour solution injectable (SC, IM)	06/03/2008	40,7

<sup>95</sup> : Dernier Prix Public TTC publié au JO des présentations commercialisées au 01/09/08. Source : Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31).

Prix des spécialités par présentation (suite)<sup>96</sup>

Spécialités	Présentations	Date JO	Prix Public TTC (€)	
<b>OMNITROPE</b>	<b>OMNITROPE 3,3 MG/ML</b>	1 Boite de 1, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	06/03/2008	136,75
	<b>OMNITROPE 3,3 MG/ML</b>	1 Boite de 5, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	06/03/2008	626,59
	<b>OMNITROPE 3,3 MG/ML</b>	1 Boite de 10, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	06/03/2008	1227,54
	<b>OMNITROPE 5 MG/ML</b>	1 Boite de 1, poudre en flacon + solvant en cartouche, poudre et solvant pour solution injectable	06/03/2008	136,75
	<b>OMNITROPE 5 MG/ML</b>	1 Boite de 5, poudre en flacon + solvant en cartouche, poudre et solvant pour solution injectable	06/03/2008	626,59
	<b>OMNITROPE 6,7 MG/ML</b>	1 Boite de 1, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	28/05/2008	262,39
	<b>OMNITROPE 6,7 MG/ML</b>	1 Boite de 5, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	28/05/2008	1227,54
	<b>OMNITROPE 6,7 MG/ML</b>	1 Boite de 10, 1,5 ml en cartouche, solution injectable	28/05/2008	2429,43
<b>UMATROPE</b>	<b>UMATROPE 12 MG/3 ML</b>	1Bte de 1, pdre en cartouche + 3,15 ml de solv. en sering., pdre et solv. pr solut. injec.en cart. multidose	06/03/2008	385,04
	<b>UMATROPE 24 MG/3 ML</b>	1Bte de 1, pdre en cartouche + 3,15ml de solv. en sering., pdre et solv. pr solut. injec.en cart. multidose	06/03/2008	746,86
	<b>UMATROPE 4 UI (1,33 MG)/2 ML</b>	1 Bte de 1, poudre et solvant pour solut. inject. en multidose, pdre en flacon + 2 ml de solvant en flacon	06/03/2008	40,7
	<b>UMATROPE 6 MG/3 ML</b>	1Bte de 1, pdre en cartouche + 3,15 ml de solv. en sering., pdre et solv. pr solut. injec. en cart. multidose	06/03/2008	201,18
<b>SAIZEN</b>	<b>SAIZEN CLICKEASY 8 MG/1,37 ML</b>	1 Bte de 1, pdre et solv. pour solut. inject.en multidose, pdre en flac. + 1,37 ml de solv. en cartouche preas..	06/03/2008	262,45
	<b>SAIZEN 1,33 MG/ML</b>	1 Boite de 1, poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + 1 ml de solvant en ampoule	06/03/2008	43,36
	<b>SAIZEN 8 MG</b>	1 Boite de 1, poudre et solvant pour solution injectable en multidose, poudre en flac. +5 ml de solv. en flac.	06/03/2008	230,51

<sup>96</sup> : Dernier Prix Public TTC publié au JO des présentations commercialisées au 01/09/08. Source : Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (31).



## Annexe 7. Estimation des populations cibles

Les tableaux ci-dessous fournissent les estimations des populations cibles théoriques prévalentes pour les différentes indications de la GH concernées par ce rapport, ainsi que les étapes ayant conduit à ces estimations. Les informations et divers paramètres ayant servi à ces estimations sont détaillés dans les chapitres « histoire naturelle et données épidémiologique ». Ces estimations ont servi de base à l'analyse budgétaire, qui a intégré d'autres paramètres non considérés ici comme l'âge de début de traitement, la durée de traitement et l'observance (voir annexe 6).

Les estimations ont été faites séparément pour les filles et pour les garçons car les durées de traitement et les poids moyens pour l'âge (nécessaires au calcul des doses) varient selon le sexe. L'hypothèse a été faite d'une mortalité identique à celle de la population générale et les probabilités relatives aux différentes pathologies et anomalies ont été appliquées aux cohortes de naissance âgées de 5 à 15 ans, sauf pour l'insuffisance rénale chronique où l'estimation concerne les enfants de moins de 15 ans et le syndrome de Prader-Willi où elle concerne les enfants de 2 à 16 ans. Les données démographiques utilisées sont les estimations de l'INSEE à fin 2009.<sup>97</sup> Les estimations finales ont été arrondies à la dizaine près.

**Tableau 47. Population cible : Enfants petits nés petits pour l'âge gestionnel**

Paramètre *	Estimation	Source
Prévalence de la petitesse pour l'âge gestionnel (i.e. taille et/ou poids de naissance < - 2 SDS)		Karlberg et Albertsson-Wikland,
Prévalence à la naissance	5,4 %	1995 (102)
% Enfants nés SGA n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans		
Fille		Albertsson-Wikland
Taille à l'âge de 4 ans < - 2 SDS	5 %	<i>et al.</i> , 1993 (178)
Taille à l'âge de 4 ans < - 2,5 SDS †	1,36%	Loi normale ‡
Taille à l'âge de 4 ans < - 3 SDS †	0,30 %	Loi normale ‡
Garçons		Albertsson-Wikland
Taille à l'âge de 4 ans < - 2 SDS	11 %	<i>et al.</i> , 1993 (178)
Taille à l'âge de 4 ans < - 2,5 SDS †	3,00 %	Loi normale ‡
Taille à l'âge de 4 ans < - 3 SDS †	0,65 %	Loi normale ‡
Nombre d'enfants de 5 à 15 ans nés SGA n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à 4 ans		
Taille à l'âge de 4 ans < - 2,5 SDS †		
Filles	4 230	
Garçons	9 770	
Total	14 000	
Taille à l'âge de 4 ans < - 3 SDS †		
Filles	660	
Garçons	1 540	
Total	2 200	

\* Le paramètre « taille parentale ajustée » qui fait partie des critères de traitement pour cette indication n'a pas été intégré dans les estimations car les données relatives à ce paramètre étaient insuffisantes.

† Les estimations ont été faites pour des seuils de < - 2,5 SDS (correspondant à l'AMM) et de < - 3 SDS (correspondant au périmètre de remboursement).

‡ L'hypothèse a été faite d'une distribution normale de la taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestionnel, y compris pour les valeurs extrêmes. Dans ces conditions, parmi les individus ayant une taille < - 2 SDS, 27,3 % ont une taille - 2,5 SDS et 5,9 % ont une taille - 3 SDS.

**Tableau 48. Population cible : Syndrome de Turner**

<sup>97</sup>

Insee, estimations de population (résultats provisoires arrêtés fin 2009). Disponibles sur :

[http://www.ined.fr/fichier/t\\_telechargement/25028/telechargement\\_fichier\\_fr\\_pyramide.des.ages.2010.1.xls](http://www.ined.fr/fichier/t_telechargement/25028/telechargement_fichier_fr_pyramide.des.ages.2010.1.xls)

Paramètre	Estimation	Source
Prévalence à la naissance par nombre de naissances vivantes	1/2 500	Sybert et McCauley, 2004 (232) (varie de 1/2 000 à 1/5 000)
% de filles atteintes de syndrome de Turner diagnostiquées avant la puberté	67 %	Sybert et McCauley, 2004 (232)
Nombre de filles de 5 à 15 ans atteintes d'un syndrome de Turner	1 660	
Nombre de filles de 5 à 15 ans atteintes d'un syndrome de Turner diagnostiquées avant la puberté	1 260	

**Tableau 49. Population cible : Syndrome de Prader-Willi**

Paramètre	Estimation	Source
Prévalence à la naissance par nombre de naissances vivantes	~1/15 000	Moyenne entre 1/10 000 d'après Lindgren et Ritzen, 1999 (351) et 1/29 000 d'après Butler, 1990 (335)
Nombre de filles de 2 à 16 ans atteintes d'un syndrome de Prader-Willi	380	
Nombre de garçons de 2 à 16 ans atteints d'un syndrome de Prader-Willi	400	
Nombre total d'enfants de 2 à 16 ans atteints d'un syndrome de Prader-Willi	780	

**Tableau 50. Population cible : Insuffisance rénale chronique (IRC)**

Paramètre *	Estimation	Source
Nombre d'enfants < 20 ans en IRC	1 300	Ardissino <i>et al.</i> , 2003 (394)
Nombre d'enfants < 20 ans en IRC terminale greffés	670	Agence biomédecine, 2008 (391)
Nombre d'enfants < 20 ans en IRC non greffés	630	Estimation HAS *
Proportion d'enfants en IRC de petite taille	1/3	Estimation HAS *
Ratio garçon/fille	2	Ardissino <i>et al.</i> , 2003 (394)
Nombre d'enfants < 20 ans en IRC non greffés de petite taille	200	Estimation HAS *
Nombre de garçons < 20 ans en IRC non greffés de petite taille	130	
Nombre de filles < 20 ans en IRC non greffés de petite taille	70	
Nombre d'enfants < 18 ans en IRC non greffés de petite taille	150	Estimation HAS *
Nombre de garçons < 18 ans en IRC non greffés de petite taille	100	
Nombre de filles < 18 ans en IRC non greffés de petite taille	50	
Nombre d'enfants < 15 ans en IRC non greffés de petite taille	100	Estimation HAS *
Nombre de garçons < 15 ans en IRC non greffés de petite taille	65	
Nombre de filles < 15 ans en IRC non greffés de petite taille	35	

\* Voir détails en 2.8.1

**Tableau 51. : Déficit en gène SHOX**

Paramètre	Estimation	Source
Prévalence de la petite taille idiopathique (PTI) % des individus de PTI ayant un déficit du gène SHOX	2,3 %	Wit <i>et al.</i> , 2008 (104) Moyenne entre 2,4 % et 4,2 % d'après Rappold <i>et al.</i> , 2002 et 2007 (442,443)
Prévalence des individus de PTI avec un déficit en gène SHOX	3,3 %	
Nombre de filles de 5 à 15 ans de PTI ayant un déficit en gène SHOX	0,07 %	
Nombre de garçons de 5 à 15 ans de PTI ayant un déficit en gène SHOX	3 150	
Nombre total d'enfants de 5 à 15 ans de PTI ayant un déficit en gène SHOX	3 310	
	6 460	

## Annexe 6. Analyses budgétaires

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans l'indication enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans (hypothèse basse, seuil – 3 SDS) en 2008 en France pour l'Assurance Maladie

Age en 2008	Nombre d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Coût annuel de traitement (€)		Coût total de traitement (€)		
	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Ensemble
15 ans	58	134	191	0	44	44	13 939	13 638	0	599 772	599 772
14 ans	58	134	192	20	49	69	12 719	11 603	254 700	568 391	823 091
13 ans	59	137	196	23	56	79	11 502	10 285	262 505	572 887	835 392
12 ans	60	138	198	25	62	88	9 799	9 351	249 283	584 380	833 663
11 ans	59	137	196	28	69	97	8 706	8 793	244 036	605 228	849 264
10 ans	60	139	199	32	77	109	7 957	8 183	251 797	633 067	884 864
9 ans	61	140	201	35	87	122	7 414	7 463	262 980	649 189	912 169
8 ans	63	146	209	41	101	142	6 702	6 868	274 946	690 829	965 775
7 ans	63	145	208	54	130	184	6 088	6 190	325 769	807 313	1 133 082
6 ans	62	143	205	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ans	62	143	205	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>665</b>	<b>1 536</b>	<b>2 201</b>	<b>258</b>	<b>675</b>	<b>933</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 126 016</b>	<b>5 711 057</b>	<b>7 837 073</b>

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans l'indication enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans (hypothèse haute, seuil – 2,5 SDS) en 2008 en France pour l'Assurance Maladie

Age en 2008	Nombre d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Coût annuel de traitement (€)		Coût total de traitement (€)		
	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Ensemble
15 ans	266	614	880	0	202	202	13 939	13 638	0	2 758 952	2 758 952
14 ans	267	616	882	92	225	317	12 719	11 603	1 171 619	2 614 599	3 786 217
13 ans	273	630	904	105	256	361	11 502	10 285	1 207 522	2 635 282	3 842 804
12 ans	274	636	911	117	287	405	9 799	9 351	1 146 700	2 688 149	3 834 849
11 ans	272	631	903	129	317	446	8 706	8 793	1 122 567	2 784 048	3 906 615
10 ans	276	638	915	146	356	501	7 957	8 183	1 158 266	2 912 108	4 070 374
9 ans	279	646	925	163	400	563	7 414	7 463	1 209 710	2 986 269	4 195 979
8 ans	290	672	962	189	463	651	6 702	6 868	1 264 752	3 177 815	4 442 567
7 ans	290	667	956	246	600	846	6 088	6 190	1 498 537	3 713 642	5 212 179
6 ans	286	658	944	0	-	-	-	-	-	-	-
5 ans	286	658	944	0	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>4 230</b>	<b>9 769</b>	<b>13 999</b>	<b>1 187</b>	<b>3 107</b>	<b>4 293</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>9 779 673</b>	<b>26 270 863</b>	<b>36 050 535</b>

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans l'indication syndrome de Turner en 2008 en France pour l'Assurance Maladie

Age en 2008	Nombre d'enfants	Age maximal : 12 ans			Age maximal : 15 ans		
		Nombre d'enfants diagnostiquées et traitées	Coûts annuels de traitement	Coût total	Nombre d'enfants diagnostiquées et traitées	Coûts annuels de traitement	Coût total
15 ans	144		-	-	86	19 913	1 717 443
14 ans	145		-	-	91	18 169	1 652 140
13 ans	148		-	-	98	16 431	1 613 148
12 ans	149		-	-	104	13 998	1 451 269
11 ans	148	72	12 438	897 300	108	12 438	1 345 951
10 ans	150	77	11 367	877 108	116	11 367	1 315 662
9 ans	151	82	10 592	867 850	123	10 592	1 301 776
8 ans	158	90	9 574	859 583	135	9 574	1 289 374
7 ans	157	105	8 697	911 266	134	8 697	1 168 699
6 ans	155	-	-	-			-
5 ans	155	-	-	-			-
<b>Total</b>	<b>1 660</b>	<b>426</b>	<b>-</b>	<b>4 413 108</b>	<b>995</b>	<b>-</b>	<b>12 855 461</b>

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans l'indication syndrome de Prader-Willi en 2008 en France pour l'Assurance Maladie (scenario 1)

Age en 2008	Nombre d'enfants			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Coût annuel de traitement (€)		Coût total de traitement (€)		
	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Ensemble
16 ans	24	25	50	12	13	25	19 628	22 001	241 887	284 470	526 357
15 ans	24	25	50	13	14	27	19 063	20 344	247 287	276 882	524 169
14 ans	24	26	50	14	15	30	17 955	18 159	258 491	274 512	533 003
13 ans	25	26	51	16	16	32	16 399	15 830	254 907	257 810	512 718
12 ans	25	26	51	16	17	34	14 282	13 947	234 427	241 427	475 854
11 ans	25	26	51	17	18	35	12 587	12 560	215 651	226 860	442 512
10 ans	25	26	52	18	19	38	11 159	11 430	204 495	219 836	424 331
9 ans	25	27	52	22	23	44	10 044	10 349	217 158	235 568	452 725
8 ans	26	28	54	-	-	-	-	-	-	-	-
7 ans	26	28	54	-	-	-	-	-	-	-	-
6 ans	26	27	53	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ans	26	27	53	-	-	-	-	-	-	-	-
4 ans	26	28	54	-	-	-	-	-	-	-	-
3 ans	27	28	54	-	-	-	-	-	-	-	-
2 ans	27	29	56	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>383</b>	<b>402</b>	<b>786</b>	<b>129</b>	<b>135</b>	<b>264</b>	-	-	<b>1 874 302</b>	<b>2 017 366</b>	<b>3 891 668</b>



**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans l'indication syndrome de Prader-Willi en 2008 en France pour l'Assurance Maladie (scenario 2)

Age en 2008	Nombre d'enfants			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Coût annuel de traitement (€)		Coût total de traitement (€)		
	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Ensemble
16 ans	24	25	50	9	10	19	19 628	22 001	177 809	209 112	386 921
15 ans	24	25	50	10	10	20	19 063	20 344	181 779	203 534	385 312
14 ans	24	26	50	10	11	21	17 955	18 159	180 514	191 702	372 216
13 ans	25	26	51	11	11	22	16 399	15 830	178 011	180 038	358 050
12 ans	25	26	51	11	12	24	14 282	13 947	163 709	168 598	332 307
11 ans	25	26	51	12	13	25	12 587	12 560	150 597	158 425	309 022
10 ans	25	26	52	13	13	26	11 159	11 430	142 806	153 520	296 326
9 ans	25	27	52	14	14	28	10 044	10 349	136 484	148 055	284 539
8 ans	26	28	54	15	16	31	8 978	9 317	133 671	146 018	279 689
7 ans	26	28	54	16	16	32	8 009	8 299	125 260	135 817	261 077
6 ans	26	27	53	16	17	33	7 165	7 486	116 345	127 359	243 704
5 ans	26	27	53	17	18	35	6 487	6 732	111 007	120 520	231 527
4 ans	26	28	54	18	19	37	5 787	6 035	104 775	114 938	219 712
3 ans	27	28	54	19	20	39	5 124	5 327	98 741	107 621	206 362
2 ans	27	29	56	23	24	47	4 366	4 589	101 161	111 444	212 605
<b>Total</b>	<b>383</b>	<b>402</b>	<b>786</b>	<b>214</b>	<b>224</b>	<b>438</b>	-	-	<b>2 102 670</b>	<b>2 276 700</b>	<b>4 379 369</b>

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements par hormone de croissance dans l'indication Insuffisance rénale chronique en 2008 en France pour l'Assurance Maladie

Age en 2008	Nombre d'enfants petits (enfants IRC non transplantés)			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Coût annuel de traitement (€)		Coût total de traitement (€)		
	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Ensemble	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Ensemble
15 ans	3	7	10	-	-	-	-	-	-	-	-
14 ans	3	7	10	-	-	-	-	-	-	-	-
13 ans	4	7	11	-	-	-	-	-	-	-	-
12 ans	4	7	11	-	-	-	-	-	-	-	-
11 ans	3	7	10	2	5	7	14 264	14 335	34 607	69 557	104 164
10 ans	2	4	6	1	3	4	12 874	13 218	16 888	34 680	51 568
9 ans	2	4	6	1	3	4	11 829	12 020	16 504	33 540	50 044
8 ans	2	4	6	2	3	5	10 646	10 964	16 272	33 518	49 790
7 ans	2	4	6	2	4	5	9 602	9 836	17 076	34 985	52 062
6 ans	2	4	6	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ans	1	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
4 ans	1	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
3 ans	1	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
2 ans	1	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
1 an	1	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>64</b>	<b>95</b>	<b>8</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>101 348</b>	<b>206 280</b>	<b>307 628</b>

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements potentiel par hormone de croissance dans l'indication anomalie du gène SHOX (données année 2008) en France pour l'Assurance Maladie\*

Age	Enfants présentant une petite taille idiopathique			dont enfants présentant une mutation du gène SHOX			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Cout annuel de traitement (€)		Cout total de traitement (€)		
	Fille	Garçon	Ensemble	Fille	Garçon	Ensemble	Fille	Garçon	Ensemble	filles	garçon	Fille	Garçon	Ensemble
15 ans	6 645	6 971	13 616	274	288	562	165	184	349	19 913	19 483	3 293 897	3 580 062	6 873 958
14 ans	6 655	6 988	13 644	275	288	563	166	184	350	18 169	16 576	3 010 219	3 053 472	6 063 691
13 ans	6 826	7 152	13 978	282	295	577	170	189	358	16 431	14 693	2 792 217	2 769 865	5 562 082
12 ans	6 848	7 222	14 070	282	298	580	170	190	361	13 998	13 358	2 386 418	2 542 888	4 929 306
11 ans	6 791	7 159	13 949	280	295	575	169	189	358	12 438	12 561	2 102 574	2 370 245	4 472 819
10 ans	6 900	7 242	14 142	285	299	583	172	191	363	11 367	11 690	1 952 495	2 231 344	4 183 839
9 ans	6 961	7 328	14 288	287	302	589	173	193	366	10 592	10 662	1 835 293	2 059 351	3 894 644
8 ans	7 245	7 626	14 872	299	315	613	180	201	381	9 574	9 811	1 726 919	1 972 298	3 699 217
7 ans	7 230	7 565	14 795	298	312	610	253	281	534	8 697	8 843	2 204 638	2 483 402	4 688 040
6 ans	7 131	7 472	14 602	294	308	602	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ans	7 139	7 469	14 608	294	308	603	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>76 370</b>	<b>80 194</b>	<b>156 564</b>	<b>3 150</b>	<b>3 308</b>	<b>6 458</b>	<b>1 619</b>	<b>1 801</b>	<b>3 421</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>21 304 670</b>	<b>23 062 927</b>	<b>44 367 597</b>

\* : hypothèse : taux d'arrêt de traitement à 1 an de 29 % et taux annuel d'arrêt de traitement de 0 %.

**Annexe.** Estimation des coûts totaux de traitements potentiel par hormone de croissance dans l'indication anomalie du gène SHOX (données année 2008) en France pour l'Assurance Maladie\*

Age	Enfants présentant une petite taille idiopathique			dont enfants présentant une mutation du gène SHOX			Nombre d'enfants diagnostiqués et traités			Cout annuel de traitement (€)		Cout total de traitement (€)		
	Fille	Garçon	Ensemble	Fille	Garçon	Ensemble	Fille	Garçon	Ensemble	filles	garçon	Fille	Garçon	Ensemble
15 ans	6 645	6 971	13 616	274	288	562	85	95	180	19 913	19 483	1 697 503	1 844 978	3 542 481
14 ans	6 655	6 988	13 644	275	288	563	95	105	200	18 169	16 576	1 723 678	1 748 446	3 472 124
13 ans	6 826	7 152	13 978	282	295	577	108	120	228	16 431	14 693	1 776 498	1 762 277	3 538 776
12 ans	6 848	7 222	14 070	282	298	580	121	135	255	13 998	13 358	1 687 018	1 797 630	3 484 648
11 ans	6 791	7 159	13 949	280	295	575	133	148	281	12 438	12 561	1 651 513	1 861 761	3 513 273
10 ans	6 900	7 242	14 142	285	299	583	150	167	317	11 367	11 690	1 704 033	1 947 397	3 651 431
9 ans	6 961	7 328	14 288	287	302	589	168	187	355	10 592	10 662	1 779 718	1 996 990	3 776 708
8 ans	7 245	7 626	14 872	299	315	613	194	217	411	9 574	9 811	1 860 694	2 125 082	3 985 776
7 ans	7 230	7 565	14 795	298	312	610	253	281	534	8 697	8 843	2 204 638	2 483 402	4 688 040
6 ans	7 131	7 472	14 602	294	308	602	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ans	7 139	7 469	14 608	294	308	603	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>76 370</b>	<b>80 194</b>	<b>156 564</b>	<b>3 150</b>	<b>3 308</b>	<b>6 458</b>	<b>1 307</b>	<b>1 454</b>	<b>2 762</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>16 085 293</b>	<b>17 567 964</b>	<b>33 653 257</b>

\* : hypothèse : taux d'arrêt de traitement à 1 an de 15 % et taux annuel d'arrêt de traitement de 10 %.

## Annexe 8. Etudes observationnelles

Les études observationnelles menées dans les différentes indications étudiées dans ce rapport sont présentées par indication ci-après.

Des critiques méthodologiques de ces études ont été émises :

- les perdus de vue sont nombreux, surtout lorsque les études concernent la taille adulte. Si l'on pose l'hypothèse d'une sortie d'étude liée à l'absence de réponse au traitement, ceci entraînerait une surestimation de l'effet du traitement ;
- les critères utilisés pour chiffrer le gain de taille sont variés (par rapport à la population générale de référence, ou par rapport à la taille projetée) ;
- les modalités de prise en charge, en particulier les traitements associés lorsqu'il y a lieu, sont hétérogènes, ce qui ne permet pas d'apprécier le lien entre l'effet et le traitement par hormone de croissance.

### Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

#### ► Dahlgren et Wikland, 2005

Il s'agit d'une étude observationnelle dont l'objectif était d'évaluer la réponse à long terme au traitement par hormone de croissance chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (219). Soixante dix-sept enfants d'âge pré pubertaire, nés petits pour l'âge gestationnel, ont débuté le traitement par hormone de croissance à la dose de 33  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ . La taille finale moyenne des enfants a été de - 1,2 DS (correspondant à 172 cm chez les hommes et 159 cm, chez les femmes). Le gain moyen en taille entre le début du traitement et la taille finale a été de  $1,3 \pm 0,8$  DS (soit +9 cm). Cette différence était de  $1,7 \pm 0,7$  DS (soit 12 cm) pour les enfants traités plus de 2 ans avant la puberté et de  $0,9 \pm 0,7$  DS (soit 7 cm,  $p < 0,001$ ) pour ceux traités moins de 2 ans avant la puberté. La taille au début du traitement était à -2,8 SDS. La taille adulte a été de - 1,2 SDS pour les 36 enfants traités plus de 2 ans avant la puberté et de -1,6 SDS pour ceux traités moins de deux ans avant la puberté (n=41).

#### ► Van Dijk *et al.*, 2007

Il s'agit d'une étude observationnelle ayant comparé 2 cohortes d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel : une cohorte de 37 enfants traités pendant leur enfance, en moyenne 7,3 ans, à une cohorte de 25 enfants non traités (220). Plus de 6 ans après l'arrêt du traitement, à l'âge de 22,3 ans, les enfants traités ont atteints une taille adulte de - 1,4 DS et ceux non traités de - 2,6 DS. La taille initiale des enfants traités étant à -2,9 SDS.

#### ► Suivi de cohorte KIGS (laboratoires Pfizer)

En 2008, le laboratoire Pfizer a fourni une analyse non publiée de données datant de 2007, de la base données KIGS (il s'agit de la base de suivi observationnel des enfants traités par Genotonorm pour trouble de la croissance). Le laboratoire a extrait les données spécifiques à l'indication enfant né petit pour l'âge gestationnel (taille ou poids de naissance < - 2 SDS) et s'est limité à une durée de traitement de 4 ans. Au total, dans cette indication et selon ces conditions, 33 enfants ont été inclus en France et 99 dans les autres pays. La taille finale est disponible pour 47 patients. Pour les 33 enfants inclus en France, l'âge moyen de début de traitement était de  $6,09 \pm 2,89$  ans, la valeur de la taille moyenne parentale était de  $-1,72 \pm 0,96$  DS et la posologie moyenne comprise entre 0,041 et 0,044  $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ . D'après les tailles finales obtenues chez 47 enfants, il apparaît que plus le traitement a débuté tôt, plus la taille finale est augmentée : chez les enfants traités avant 9 ans pour les filles et avant 10 ans pour les garçons (n=28), le gain cumulatif de taille finale a été de 1,82 DS, la taille est passée de -3,87 au début du traitement à -2,05 SDS. On ne dispose pas d'une analyse plus récente des données KIGS sur le SGA.

## Syndrome de Turner

### ► Linglart *et al.* 2002

Cette étude réalisée chez des fillettes de moins de 4 ans atteintes d'un syndrome de Turner compare à un groupe témoin apparié (n=51), un groupe d'enfant (n=61) ayant reçu l'hormone de croissance (GH) à 2 doses : 0,35 mg/kg/semaine pendant 4 ans si la taille initiale était  $\leq$  -2DS, ou 0,23 mg/kg/semaine pendant 2 ans puis 0,35 mg/kg/semaine pendant les 2 années suivantes si la taille initiale était comprise entre -1 et -2 DS (472).

### Résultats à 4 ans en termes de gain de taille et de vitesse de croissance (étude GF 5834)

	Groupe traité par SAIZEN (n = 61)	Groupe témoin (n = 51)	p
Gain moyen de taille (par rapport à la population générale) (SDS)	+1,0	-0,3	p < 0,0001
Gain moyen de taille (par rapport à la population « syndrome de Turner ») (SDS)	+2,1	+0,7	p < 0,001
Gain moyen de vitesse de croissance (par rapport à la population générale) (SDS)	+0,8	+0,3	p < 0,001
Gain moyen de vitesse de croissance (par rapport à la population « syndrome de Turner »)(SDS)	+1,3	+0,7	p < 0,001
Proportion de patients avec une taille < -2 SDS (par rapport à la population générale)	19,7 %	74,5 %	ND

ND : Non déterminé

### ► National Cooperation Growth Study (NCGS)

Il s'agit d'une étude observationnelle initiée en 1985 dont l'objectif était de recueillir des données d'efficacité et de sécurité à long terme chez les enfants traités par les différentes formes de l'hormone de croissance (GH) développées par Genentech (PROTROPIN, NUTROPIN, NUTROPINAq) (473). Dans cette base de données, développée pour les Etats Unis sont inclus les enfants présentant un retard de croissance pour lequel la GH est indiquée, regroupant ainsi toutes les indications pédiatriques validées par l'AMM. Une sous population est étudiée afin d'évaluer spécifiquement l'efficacité et la tolérance de l'hormone de croissance à la dose de 0,375 mg/kg/semaine en 1 injection par jour ou 3 injections par semaine chez des patientes avec retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

Chez les 248 filles ayant atteint la taille adulte, celle-ci est passée de  $-3,0 \pm 0,9$  SDS à l'inclusion à  $-1,6 \pm 0,9$  SDS après une durée médiane de traitement de 4 ans (minimum 2 ans), ce qui représente un gain de taille de  $9,4 \pm 6,3$  cm.

Reiter *et al.* ont publié en 2001 les résultats concernant la taille presque finale de 344 filles avec syndrome de Turner traitées par hormone de croissance et estrogène suivi dans le registre NCGS. Ils ont tenu compte de l'âge de début du traitement par GH en constituant 4 groupes : 2-10 ans, 10-12 ans, 12-14 ans et 14-18 ans. Dans le premier groupe (âge moyen de début :  $8,2 \pm 1,5$  ans), et bien que les estrogènes soient aussi débutés précocement ( $12,7 \pm 1,6$  ans), il a été constaté une augmentation de taille plus importante que dans les autres groupes :  $1,8 \pm 0,8$  SDS, *versus*  $0,8 \pm 0,6$  SDS dans le groupe qui recevait des estrogènes tardivement à  $15,9 \pm 1,3$  ans. Les auteurs constatent que le gain de taille est proportionnel à la durée de traitement par GH sans estrogène (473).

### ► Etude iNCGS (non publiée, dossier Nutropinaq)

Il s'agit d'une étude observationnelle initiée en juin 2006 dans le but de recueillir en Europe des données de sécurité et d'efficacité chez les enfants recevant NUTROPINAq. Une sous population des filles avec retard de croissance lié à un syndrome de Turner avait été étudiée. Lors du dépôt du dossier, 41 patientes (âge moyen 8,1 ans) avaient été incluses avec initialement un retard statural moyen de -2,7 SDS. La vitesse moyenne de croissance annuelle était passée de 4,7 cm/an à l'inclusion à 8,2 cm/an après 1 an de traitement par NUTROPINAq puis 6,5 cm/an à 2 ans. Pour une durée moyenne de traitement de 1,9 an, le gain de taille observé avait été de 0,7 SDS.

#### ► Etude GENESIS

Il s'agit d'une étude observationnelle internationale ayant inclus 500 patientes avec syndrome de Turner, dont 46 en France, traitées par GH à la dose de 0,31 mg/kg/semaine (474). La taille adulte est disponible pour 157 d'entre elles (vitesse de croissance < 2 cm/an ou âge osseux  $\geq$  14 ans ou âge chronologique  $\geq$  18 ans ou avis de l'investigateur). L'âge de début de traitement était 10,9 ans pour une taille à  $-2,9 \pm 0,8$  SDS (123,7 cm). La taille adulte a été en moyenne de  $-1,7$  SDS (151,4 cm), soit un gain de taille de  $+1,2 \pm 0,8$  SDS. L'âge en fin de traitement était en moyenne de 16,5 ans.

#### ► Takano *et al.*, 1995 et 1997

Les auteurs ont comparé l'effet de la GH chez 115 patientes avec syndrome de Turner traitées pendant au moins 6 ans soit à la dose de 0,5 UI/kg/semaine (n=51), soit à la dose de 1,0 UI/kg/semaine (n=64). L'âge moyen de début de traitement était de 10 ans (475,476)). Chez les patientes traitées au moins pendant 6 ans, la taille finale a été de  $142,2 \pm 6,5$  cm dans le groupe traité à dose faible (n=15) et de  $144,3 \pm 3,9$  cm dans le groupe traité à forte dose (n=15). La taille adulte était améliorée par le traitement, bien qu'aucune différence entre les 2 groupes de dose ne soit démontrée (NS).

#### ► Pasquino *et al.*, 2005

Les auteurs ont analysé l'effet de l'hormone de croissance à la dose de 0,33 mg/kg/semaine chez 60 filles avec syndrome de Turner traitées jusqu'à obtention de leur taille adulte, en les comparant avec un groupe contrôle apparié de 59 filles non traitées (477). A l'inclusion dans le groupe traité, l'âge moyen était de  $10,9 \pm 2,76$  ans et la taille de  $123,5 \pm 12,5$  cm ( $-2,72 \pm 0,9$  SDS). La taille adulte a été de  $151 \pm 6,1$  cm ( $-1,82 \pm 1,0$  SDS) dans le groupe traité soit un gain de taille de  $8,2 \pm 3,9$  cm par rapport à la taille adulte prévue à l'inclusion, après une durée de traitement de presque 7 ans. Dans le groupe contrôle, la taille adulte a été conforme à la taille adulte prévue à l'inclusion, soit  $-2,98 \pm 0,95$  SDS. Dans cette étude, l'âge de début de traitement n'a pas semblé influencer la taille finale.

#### ► Cacciari et Mazzanti, 1999

Les auteurs ont comparé l'effet de la GH sur la taille finale de 135 patientes avec syndrome de Turner (478). Elles ont été réparties en 3 groupes :

- GH 1 UI/kg/semaine pendant au moins 2 ans (n=74), en association chez certaines à un estrogène (A1, après âge de 14 ans pour 47 d'entre elles) ou de l'éthinyl estradiol (A2, n=17) ou de l'oxandrolone (A3, n=10) ;
- GH 0,5 UI/kg/semaine (n=51) ;
- GH 1 UI/kg/semaine et puberté spontanée. (n=10).

Les patientes du premier groupe ont atteint une taille finale de  $147,5 \pm 6,5$  cm, qui était la plus élevée des 3 groupes alors que leur taille adulte projetée devait être de  $142,9 \pm 6,4$  cm. Dans ce groupe, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le sous groupe A1, dans lequel les patientes ont reçu pendant 4 ans une forte dose de GH sans estrogène.



► Hochberg et Zadik, 1999

Les auteurs décrivent 49 jeunes femmes avec syndrome de Turner incluses dans un essai ouvert, non randomisé et traitées par GH à la dose de 8,2 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 1,9 à 7,5 ans (479). Un groupe contrôle apparié a été constitué. La taille finale était supérieure de 4,4 cm dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle

► Dacou-Voutetakis *et al.*, 1998

Il s'agit d'une étude étudiant 82 filles avec syndrome de Turner traitées par GH à la dose moyenne de 0,78 ± 0,12 UI/kg/semaine (5 fois / semaine) pendant 2,2 ± 1,2 ans (480). Ces patientes étaient comparées à un groupe contrôle apparié non traité (n=41). L'âge moyen de début de traitement était de 11,5 ± 2,5 ans. La taille des 35 filles traitées jusqu'à l'obtention de la taille adulte a été de 146,1 cm *versus* 144 cm chez les filles non traitées (différence NS).

► Cabrol, 2006

L'auteur décrit une série de 72 patientes avec syndrome de Turner traitées par GH (dose non précisée) et analyse les données en fonction de la durée du traitement (235,481)

Taille (cm)	Durée de traitement < 4 ans	Durée de traitement > 4 ans
pronostic (définition non précisée)	143,5 ± 5,7	142,7 ± 5
adulte	148,8 ± 7,7	152,4 ± 5,8
gain	5,35 ± 4,5	9,7 ± 3,4

D'après l'auteur l'efficacité du traitement dépend de sa précocité et de sa durée mais aussi d'autres paramètres non décrits comme la posologie utilisée, les tailles parentales, l'âge de début de la puberté, etc (235,481).

► Etude StaTur

Il s'agit d'une étude de cohorte ayant suivi 704 patientes avec syndrome de Turner entre 1986 et 1997 (482). Les patientes étaient traitées par GH à la dose moyenne de 0,26 ± 0,06 mg/kg/semaine pendant 5,0 ± 2,2 ans jusqu'à l'obtention de leur taille adulte. Au début du traitement, l'âge moyen était de 11,9 ans, la taille de -3,4 ± 1 SDS et la taille projetée adulte de 141,5 ± 5,0 cm. La taille adulte a été de 149,9 ± 6,1 cm, 8,5 cm supérieure à la taille projetée. Les auteurs ont conclu que les facteurs influençant la taille finale ont été principalement l'âge de début du traitement et la durée du traitement. L'âge de survenue de la puberté a eu un effet modeste. La posologie et le nombre d'injections hebdomadaires étaient également des facteurs prédictifs de la taille finale.

► Suivi de cohorte KIGS (laboratoire Pfizer)

L'observatoire KIGS a été mis en place en 1987 (329,483). Son objectif était d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la tolérance de l'hormone de croissance biosynthétiques. Entre 1987 et 2005, plus de 60 000 enfants ont été inclus dans plus de 50 pays.

Des résultats partiels de la cohorte KIGS présentés en 2007 (329) ont porté sur 1 146 jeunes adultes ayant un syndrome de Turner et précédemment traitées par GH à une dose moyenne de 0,28 mg/kg/semaine, (posologie inférieure à la posologie recommandée dans l'AMM). A l'initiation du traitement, les patientes étaient âgées en moyenne de 9,0 ans et avaient une taille moyenne de -3,1 ± 0,9 SDS en référence à la population générale. La durée moyenne de traitement a été de 7,1 ans. Les jeunes femmes atteignaient une taille finale de -2,3 ± 1,1 SDS en comparaison à la population générale ce qui correspond à une taille finale moyenne de 151 cm. Il a été identifié une

corrélation entre la taille adulte et la taille parentale, la taille en début de traitement, la croissance au cours de la première année de traitement, la dose moyenne administrée par semaine et l'âge lors de la puberté (329).

Le laboratoire a présenté une autre analyse, non publiée et effectuée en février 2009, de données de suivi KIGS arrêtées en 2008. On dispose de données de suivi pour 851 fillettes en France et 5 273 fillettes dans le « reste du monde », ayant reçu de la GH dans le cadre d'un syndrome de Turner. Les données sur la taille finale, disponibles pour 1 410 jeunes filles ont été analysées en deux groupes selon l'âge de début de traitement, avant ou après 12 ans.

En France, 217 filles (86 %) ayant débuté le traitement par GH avant l'âge de 12 ans et 36 filles ayant débuté le traitement après 12 ans, ont été suivies jusqu'à la taille finale.

La taille médiane de l'ensemble des filles incluses dans l'ensemble du monde est  $<-3$  SDS en référence à la population générale. La taille médiane des filles qui ont été suivies jusqu'à la taille finale étaient de  $-0,08$  (début de traitement avant 12 ans) et de  $-0,07$  (début de traitement après 12 ans) par rapport à la taille de référence de la population Turner.

Les doses médianes administrées chez les patientes traitées en France varient entre 0,030 et 0,040mg/kg/jour, inférieurs à l'AMM.

Le gain sur la taille finale varie entre  $+1,29$  et  $+1,65$  SDS en référence à la population Turner, soit un gain de taille estimé entre 7,6 et 9,5 cm. La taille finale médiane se situe entre  $+1,23$  SDS (France, début avant 12 ans) et  $+1,58$  SDS (reste du monde, début après 12 ans) en référence à la population Turner, ce qui correspond à une taille finale estimée entre 149 cm et 152,6 cm.

► [Gracia Bouthelier \*et al.\*, 2004](#)

Cette cohorte suivait 41 patientes traitées par GH (1,06 UI/kg/semaine) pendant en moyenne 5,9 ans à partir de l'âge de 8,2 ans (484). Avant traitement, la taille des patientes était à  $-2,8$  SDS, et à la fin du traitement elles avaient atteint une taille adulte de 151,3 cm, pour une taille prévue de 144,5 cm. Les auteurs ont aussi analysé 11 études réalisées chez des patientes avec syndrome de Turner et constaté que la taille adulte dépendait de la durée de traitement par GH. Chez les patientes traitées plus de 3,5 ans, la taille adulte a été supérieure à celle des patientes traitées moins de 3,5 années : entre 150 et 154 cm en moyenne selon les études *versus* 146 à 148 cm.

► [Stahnke \*et al.\*, 2002](#)

L'étude avait pour objectif de comparer l'effet de la GH (Saizen) à l'association GH + oxandrolone (n'est plus commercialisé en France) sur la taille adulte de patientes avec syndrome de Turner (485). Les doses de GH étaient augmentées jusqu'à 0,31 mg/kg/semaine au cours de la seconde année de traitement. Chez les 7 patientes sous GH seule ayant atteint leur taille adulte, la taille moyenne adulte a été 151,7 cm pour une taille adulte projetée de 148,1 cm, soit un gain de 3,6 cm. L'âge moyen de début de traitement était de 11,5 ans et la durée de traitement a été de 57,4 mois.

► [Robles Valdés \*et al.\*, 2003](#)

Il s'agit d'une cohorte de 117 patientes mexicaines avec un syndrome de Turner, traitées par GH, et suivies du diagnostic jusqu'à l'âge de 18 ans (486). Pendant la phase de suivi (moyenne :  $9 \pm 5,5$  ans), l'âge adulte a été atteint par 87 d'entre elles. Elles avaient toutes reçu à l'âge de 12 ans et durant un an de traitement estrogénique. La taille adulte a été  $136,9 \pm 5,5$  cm ( $-3,20$  SDS), soit de 23 cm inférieure à celle d'une population de jeunes filles Mexicaines de référence.

## Syndrome de Prader-Willi

Trois études observationnelles sont décrites. Du fait du faible nombre de patients ayant un SPW inclus dans 2 études (N=37 et 39), seule la cohorte KIGS a été considérée.

### ► Suivi de cohorte KIGS

En 2007, une analyse des données de la base de données KIGS (Laboratoire Pfizer) a été publiée alors qu'elle comportait 1 135 enfants ayant un SPW (487) dont 33 enfants suivis jusqu'à l'âge adulte.

Plus récemment, le laboratoire a déposé à la HAS une analyse non publiée effectuée en février 2009, des données de suivi de la base de données KIGS, arrêtées en 2008. Au total, 224 enfants ayant un syndrome de Prader-Willi suivis en France et 1147 dans le « reste du monde » ont été inclus. On dispose de données à la taille finale pour 61 jeunes adultes. Les données ont également été analysées à 5 ans pour les enfants ayant commencé le traitement avant 12 ans et à 3 ans pour ceux qui l'ont commencé après l'âge de 12 ans.

A l'inclusion, pour les enfants qui ont débuté le traitement en France jusqu'à l'âge de 12 ans, la taille était de -1,94 SDS et l'âge médian de 5,18 ans. Pour les enfants qui ont débuté le traitement en France après 12 ans, la taille médiane était de -2,80 SDS et l'âge médian de 13,2 ans. Les données dans le groupe « reste du monde » était du même ordre de grandeur. L'IMC à l'inclusion était entre +1,72 SDS et +2,24 SDS selon les groupes.

La dose médiane administrée varie selon les groupes analysés entre 0,024 et 0,034 mg/kg/j, selon les groupes d'analyse et selon les années (légèrement inférieures aux recommandations de l'AMM de 0,035 mg/kg/j).

Les résultats en taille finale quelle que soit l'origine géographique (n=61), montre un gain médian de +1,24 SDS. La taille finale médiane est de -1,00 SDS, pour les deux sexes confondus, en référence à la population générale, soit une taille médiane finale de 154,8 cm pour les femmes et 170,8 cm pour les hommes.

L'IMC médian au moment de l'atteinte de la taille finale est normalisé +1,68 SDS.

Les résultats en termes de taille et d'IMC sont à mettre en regard de la croissance naturelle de l'enfant porteur d'un syndrome de Prader-Willi, à savoir -2,5 SDS à l'âge adulte avec une accentuation de la petite taille à la puberté et une obésité d'apparition progressive à partir de l'âge de 2 ans environ.

### ► Etudes rétrospectives sur la taille et la corpulence à l'âge adulte

Une étude rétrospective japonaise (488) sur 5 ans a comparé une cohorte de 37 patients aux critères anthropométriques admis des enfants japonais atteints d'un syndrome de Prader-Willi. Ils ont reçu 0,5 IU/kg/semaine de GH sur une durée de 6 mois à 5 ans. L'âge de début a varié de 6 mois à 14 ans. La durée d'observation était variable selon les patients, la taille finale a été observée pour 11 enfants. Les résultats sur la taille finale du groupe traité par rapport à la taille attendue sans traitement ont été de +10,3 cm pour les garçons et +6,5 cm pour les filles. Après 5 ans de traitement, la taille est passée de -0,99 SDS (taille initiale) à +0,88 SDS (taille à 5 ans) ( $p < 0,0001$ ). Les résultats sur l'IMC à l'âge adulte et à 5 ans par rapport à l'IMC attendu ne sont pas disponibles dans la publication. Une comparaison avant/après a été effectuée : l'IMC est passé de 19,20 +/- 3,99 à 18,95 +/- 4,09 kg/m<sup>2</sup> après 1 an de traitement puis est resté stable les années suivantes. La vitesse de croissance (nombre de cm gagné par an) est majorée les 3

premières années de traitement, mais à partir de la 4<sup>e</sup>, la différence de vitesse de croissance n'est pas significativement différente.

Une deuxième étude rétrospective, réalisée à New York (371) à partir d'une base de données, contrôlée, a inclus 21 patients traités par GH. Le groupe contrôle était constitué de 39 sujets SPW entre 18 et 25 ans issus de la même base de données ayant atteint l'âge adulte sans traitement par GH. La dose de GH était de 0,25 +/- 0,06 mg/kg/semaine. La durée de traitement a été de 7,9 +/- 1,7 an. L'âge de début du traitement était variable allant de 3,4 ans à 13 ans. Initialement la taille était de -1,9 +/- 1,6 et -1,9 +/- 1,3 dans chacun des deux groupes. Les résultats ont montré un gain de taille à l'âge adulte de 2,8 SDS dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle. Soit une taille de -0,3 SDS dans le groupe traité *versus* -3,1 SDS dans le groupe contrôle, soit encore un gain de +17 cm pour les garçons et 14 cm pour les filles par rapport au groupe contrôle. L'IMC à l'âge adulte était de +1,7 SDS +/- 1,6 dans le groupe traité et +4,1 SDS +/- 1,0 dans le groupe contrôle.

## Insuffisance rénale chronique

Les études d'observation concernant l'utilisation de l'hormone de croissance dans l'insuffisance rénale chronique concernent les enfants avant la transplantation mais aussi après. En effet, l'usage de GH après transplantation a été recommandé avec précaution du fait du risque de pathologie maligne dans cette population déjà immunodéprimée. En France, le RCP recommande l'arrêt de la GH lors de la transplantation rénale. Néanmoins, les études réalisées chez des enfants transplantés sont détaillées.

### ► Crabbé *et al.*, 2005

Il s'agit d'une étude ouverte, prospective réalisée chez 31 patients en insuffisance rénale chronique et traités par Saizen à la dose de 0,35 mg/kg/semaine, avec possibilité d'augmenter la dose en cas de vitesse de croissance insuffisante (489). Pour être inclus, les patients devaient être âgés de plus de 2 ans et avoir un âge osseux inférieur à 11 ans pour les garçons et inférieur à 9 ans pour les filles. Le traitement était arrêté si la vitesse de croissance avait été inférieure à 1,5 cm au cours de l'année précédente et si l'âge osseux était supérieur à 16 ans pour les garçons ou 14 ans chez les filles. La durée du traitement a été de 5,2 ± 1,6 ans. La taille est passée de -3,1 ± 1,2 SDS à -1,2 ± 1,7 SDS ( $p < 0,0001$ ) à la dernière visite. Au début de la puberté, la taille était de -1,8 ± 1,9 SDS. Parmi les 31 patients inclus, 4 ont atteints leur taille finale (vitesse de croissance inférieure à 2 cm dans l'année précédente et score de Tanner de puberté supérieur ou égal à 4) et 6 ont « presque » atteint leur taille finale (âge supérieur à 16 ans pour les garçons et supérieur à 14 ans pour les filles et vitesse de croissance supérieure à 2 cm par an). Chez les 4 patients ayant atteints leur taille finale, celle ci était de -1,6 ± 0,5 SDS, soit 163 ± 3,8 cm.

### ► Seikaly *et al.*, 2007

Le registre américain NAPTRCS (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*) a recueilli, de manière prospective, les données concernant des enfants en insuffisance rénale chronique en dialyse ou après transplantation rénale. Les patients ont été suivis tous les 6 mois jusqu'à leur 21<sup>e</sup> anniversaire. Seikaly *et al.* ont analysé les données de cette base afin d'évaluer l'utilisation de l'hormone de croissance et l'effet de ce traitement sur la taille de ces patients (490).

En janvier 2006, la base de données recensait 6 505 enfants avec une IRC, 5 122 enfants dialysés et 4 478 enfants transplantés. Seikaly *et al.* avaient inclus tous les enfants âgés de moins de 17 ans et avec une taille < -1 SDS, ce qui représentait 3 489 patients avec une IRC, 2 710 patients dialysés et 2 327 patients transplantés. Deux ans après leur inscription au registre, 22 % des enfants avec une IRC, 33 % des enfants dialysés et 3 % des enfants transplantés étaient traités par GH.

Le gain de taille à l'âge adulte lié au traitement par GH par rapport à l'absence de traitement a été respectivement de :

- +0,8 SDS chez les 472 enfants avec une IRC âgés en moyenne de 16,7 ans à l'inclusion (soit un gain de +5,6 cm sur la taille finale par rapport au groupe non traité) ;
- +0,4 SDS chez les 395 enfants dialysés (soit un gain de +2,6 cm sur la taille finale par rapport au groupe non traité) ;
- +0,2 SDS chez les 1 029 enfants transplantés (soit un gain de +1,4 cm sur la taille finale par rapport au groupe non traité).

► *Neu et al., 2005*

Le réseau des centres de soins pour enfants dialysés aux Etats Unis ont collecté les données de tous les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans, hémodialysés pendant 3 ans à partir de 2000 (491). Quarante-deux enfants ont été suivis. La taille moyenne est passée de -1,97 SDS  $\pm$  1,61 en 2000 à -2,36 SDS  $\pm$  2,07 en 2002.

Les auteurs ont comparé les patients avec une taille < -1,88 SDS (n=53) à ceux avec une taille  $\geq$  -1,88 (n=41), en 2002. Les patients de la première catégorie étaient plus souvent des garçons, étaient dialysés depuis plus longtemps (6,9  $\pm$  4,5 ans *versus* 4,1  $\pm$  2,3 ans) et avaient une plus petite taille en 2000 (-2,90  $\pm$  1,31 *versus* -0,77  $\pm$  1,10 SDS) que ceux de la seconde catégorie. Vingt patients (38 %) sur les 53 avec une taille < -1,88 SDS étaient traités par GH *versus* 5 sur 41 (12 %) dans l'autre groupe. L'âge moyen était d'environ 16 ans dans les 2 groupes. La taille des patients sous GH (n=20) est passée de -2,89 en 2000 à -3,49 SDS en 2002. La taille des patients non traités (n=25) est passée de -2,95 SDS en 2000 à -3,32 en 2002. Il n'y a pas eu de différence entre les patients traités par GH et les non traités dans le groupe avec une taille < -1,88 SDS.

► *Crompton, 2004*

La base de données Australienne OZGROW regroupait les données concernant tous patients traités par hormone de croissance. Les données concernant la taille des patients en insuffisance rénale chronique a été étudié de façon rétrospective (492). Cent quatre-vingt trois patients ont été analysés. La durée du traitement par GH a été de 1,2 à 10,5 ans (moyenne 5,3 ans), l'âge moyen de début de traitement était de 10,4 ans.

**Variations de la taille en SDS selon la prise en charge de l'insuffisance rénale**

	Taille avant traitement (SDS)	Taille après traitement (SDS)
prédialyse	-2,6	-2,1
dialyse	-2,7	-2,3
transplantation	-3,1	-2,8
Quelque soit la prise en charge	-2,9	-2,4

La taille des 39 patients ayant atteint leur taille adulte est passée de -2,65 SDS avant traitement par GH à -2,3 SDS, soit 161,8 cm pour les hommes et 149,5 cm pour les femmes, après 3,3 ans de traitement en moyenne.

► *Haffner et al., 2000*

Les auteurs ont suivi 38 enfants à un âge prépubertaire, en insuffisance rénale chronique traités par GH pendant en moyenne 5,3 ans, jusqu'à l'obtention de la taille adulte (438). Au début du traitement, l'âge chronologique moyen était de 10,4  $\pm$  2,2 ans, l'âge osseux de 7,1  $\pm$  2,3 ans et la taille de -3,1  $\pm$  1,2 DS. Un groupe contrôle a été constitué par 50 enfants en insuffisance rénale chronique non traités par hormone de croissance.

**Résultats sur la taille**

Taille (SDS)	Sous GH – n=38		Contrôle – n=50	
	garçons	filles	garçons	filles
A l'inclusion	-3,2 ± 1,3	-2,5 ± 1,0	-1,4 ± 1,3	-1,6 ± 1,3
A l'âge adulte	-1,7 ± 1,2	-1,3 ± 1,6	-2,1 ± 1,3	-2,1 ± 1,2

Les auteurs ont conclu que la taille adulte était positivement liée à la durée du traitement par GH, le retard de croissance au début du traitement et qu'elle était inversement liée au temps passé en dialyse.

▶ **Etude INCGS**

Il s'agit d'une étude observationnelle ouverte débutée en juin 2006 dans le but de recueillir en Europe des données de sécurité et d'efficacité chez les enfants recevant NUTROPINAq dans le cadre des indications de l'AMM. Une sous population des enfants avec retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique a été étudiée. Ils étaient traités par GH à la dose maximale de 0,05 mg/kg/jour jusqu'à la transplantation rénale. Cinq enfants, d'âge moyen de 5,5 ans, ont été inclus avec un retard statural de – 3 DS et une vitesse moyenne de croissance de 3,4 cm/an. Après 2 ans de traitement, la vitesse de croissance est passée à 8,7 cm/an et le gain de taille a été de 1 SDS.

▶ **Hokken-Koelega *et al.*, 2000**

Les auteurs ont décrit un groupe de 45 enfants (28 garçons et 17 filles) d'âge pré pubertaires en insuffisance rénale, traités par GH (419). Leur âge médian était de 7,3 ans. Onze d'entre eux ont été traités pendant 7 ans et 7, pendant 8 ans. Un enfant est sorti de l'étude après transplantation. La taille moyenne à l'inclusion était de  $-2,96 \pm 1,0$  et après 8 ans de traitement de  $-0,8 \pm 1,4$  SDS à la fin du traitement.

▶ **Suivi de cohorte KIGS (laboratoire Pfizer)**

La base de données KIGS a été mise en place en 1987 à l'initiative du laboratoire Pfizer. Son objectif était d'obtenir des données d'efficacité et de tolérance à long terme de l'hormone de croissance biosynthétique Genotonorm. Entre 1987 et 2005, plus de 60 000 enfants ont été enregistrés dans plus de 50 pays.

Le laboratoire a présenté une analyse, non publiée, effectuée en février 2009, de données de suivi KIGS arrêtées en 2008. Entre 1987 et 2008, 356 enfants insuffisants rénaux en France et 1 459 dans le « reste du monde » ont été inclus. On dispose de données à la taille finale pour 121 enfants. Les données ont été analysées à 3 ans de façon séparée pour les enfants pubères et prépubères, pour ces analyses, il a été tenu compte de la dialyse (analyse avant et pendant) et de la transplantation rénale (analyse prétransplantation).

Selon les groupes analysés, la taille initiale des enfants insuffisants rénaux traités par GH en France se situait entre  $-2,35$  SDS et  $-3,93$  SDS en référence à la population générale. Il s'agissait donc d'un retard de croissance sévère. En France, les enfants pubères représentaient 18 % de la totalité des enfants traités. La dose médiane administrée variait selon les groupes analysés entre 0,044 et 0,051 mg/kg/j (correspond aux recommandations de l'AMM).

Les principaux résultats sont les suivants :

- après 3 ans de traitement, le gain de taille cumulatif était compris entre  $+0,85$  SDS et  $+1,19$  SDS selon les groupes.



- Après 3 ans, la taille médiane s'est normalisée en France et dans le « reste du monde » tant chez les enfants prépubères (-1,73 SDS et -1,96 SDS) que chez les enfants pubères (-1,88 SDS et -2,01 SDS).
- Le gain cumulatif de taille a semblé supérieur chez les enfants prépubères par rapport aux enfants pubères. Il a semblé également supérieur chez les enfants non dialysés par rapport aux enfants dialysés.
- Lors de visite de pré transplantation (durée médiane depuis le début de traitement de 1,26 à 2,27 ans selon les groupes), le gain de taille était, chez les enfants non dialysés, de +1,03 SDS (France) et +0,84 SDS (reste du monde) et chez les enfants non dialysés de +0,23 SDS (France) et +0,76 SDS (reste du monde).
- Le gain en taille finale calculé sur un petit effectif (total 121) a atteint +1,60 SDS dans le sous groupe des enfants traités en France et non dialysés, après 7,15 années de traitement.

L'analyse effectuée sur les données de suivi jusqu'en 2007 (493) sur 240 patients en insuffisance rénale, traités par GH depuis au moins 1 an jusqu'à leur taille finale, a conclu que globalement, 40 % des enfants avait atteint une taille normale (comprise entre -2 et +2 SDS). Cette proportion dépendait du sexe avec 43 % pour les garçons et 28 % pour les filles. Les auteurs avaient conclu que la taille presque adulte dépendait du stade de la puberté au début du traitement, du retard d'âge osseux, de la durée du traitement, du type de prise en charge de l'insuffisance rénale, du sexe, de l'âge de début du traitement par GH. La réponse était diminuée chez les patients dialysés par rapport à ceux sous traitement conservateur et/ou chez les patients ayant une puberté retardée.

► **Bérard *et al.*, 2008**

Cette étude prospective menée en France, avait pour objectif d'étudier l'effet de la GH sur la taille chez 178 enfants d'âge prépubertaire en insuffisance rénale (clairance créatinine <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou en début de puberté : 63 avec traitement conservateur, 40 en hémodialyse et 75 transplantés (494). Les données de taille adulte étaient disponibles pour 102 patients dont la taille avant traitement était à  $-3,4 \pm 1,1$  SDS, soit  $120,4 \pm 18,7$  cm et une vitesse de croissance de  $4,0 \pm 2,0$  cm/an. A l'issue de 5 ans de traitement, la taille adulte chez les 102 patients restant a été de  $-2,1 \pm 1,1$  SDS, soit  $> -2$  SDS pour 40 d'entre eux (47 % CI95 % [36-56],  $p < 0,05$ ). La taille adulte des hommes a été de 161,2 cm ( $-2,2 \pm 1,2$  SDS) et des femmes de 152,9 cm ( $-1,8 \pm 0,8$  SDS).

## Déficit du gène SHOX

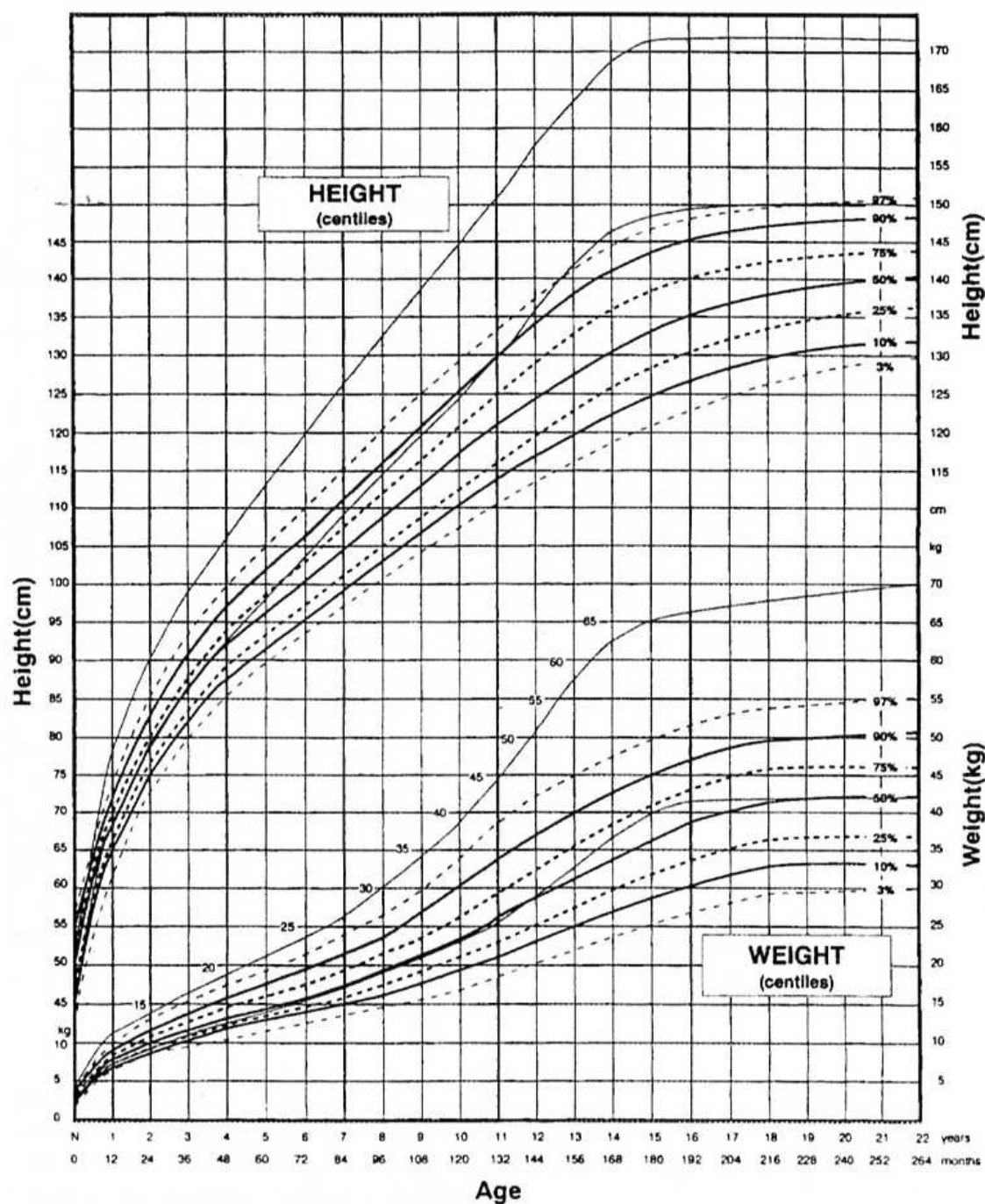
Blum *et al.* ont suivi 14 patients ayant un déficit du gène SHOX jusqu'à l'âge adulte (474). Il s'agit d'une étude rétrospective de 14 patients SHOX et 158 filles ayant un syndrome de Turner, âgés d'environ 10 ans à l'inclusion et traités par UMATROPE 0,31mg/kg/semaine en moyenne. Etant donné les effectifs trop faibles pour l'analyse statistique, les modifications de taille sous traitement ont été comparées de manière descriptive :

- les patients ayant un déficit du gène SHOX ont été traités 4,7 ans en moyenne et les Turner pendant 5,6 ans ;
- le gain de taille moyen des patientes Turner étaient de +1,2 SDS, elles ont atteint une taille adulte de -2 SDS ;
- les patients SHOX ont eu un gain de taille de +1,1 SDS et ont obtenu une taille adulte de -2,2 SDS.



## Annexe 9. Courbe de croissance des enfants de 2 à 22 ans ayant un syndrome de Turner, comparée aux enfants de la population générale

D'après Sempé (246)



## Annexe 10. Références bibliographiques

1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45(Suppl 2):64-6.
2. Food and Drug Administration. FDA approves Humatrope for short stature 2003. <<http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/2003/ans01242.htm>> [consulté en 07/2008].
3. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(18).
4. Thibault H, Boulard S, Colle M, Rolland-Cachera MF. Croissance normale staturo pondérale. *Encycl Méd Chir Pédiatrie* 2009;4-002-F-63.
5. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. Auxologie : méthode et séquences. Paris: Laboratoire Théraplix; 1979.
6. Herpin N. La taille des hommes : son incidence sur la vie en couple et la carrière professionnelle. *Econ Stat* 2003;(361):71-90.
7. Deheeger M, Rolland-Cachera MF. Etude longitudinale de la croissance d'enfants parisiens suivis de l'âge de 10 mois à 18 ans. *Arch Pediatr* 2004;11(9):1139-44.
8. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Arch Pediatr* 2009;16(1):47-53.
9. Rolland-Cachera MF, Péneau S. Nouveaux standards de croissance OMS : conséquences sur l'interprétation des mesures. *Arch Pediatr* 2009;16(6):737-8.
10. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. Croissance foetale à partir de l'étude AUDIPOG. I. Etablissement de courbes de référence. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996;25(1):61-70.
11. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74(6):901-10.
12. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:64-70.
13. Haute autorité de santé. INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable. Boîte de 1 flacon de 4 ml. Avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2007. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5144\\_increlex\\_2008\\_06\\_04\\_16\\_43\\_21\\_872.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5144_increlex_2008_06_04_16_43_21_872.pdf)
14. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. MAXOMAT 1,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Boîte de 1 flacon de poudre + 1 ampoule de 2 ml de solvant. Avis de la Commission de la transparence du 19 janvier 2005. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-031742.pdf>
15. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. GENOTONORM MINIQUICK 0,2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. GENOTONORM MINIQUICK 0,4 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 0,8 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 1 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 1,2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 1,4 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 1,6 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 1,8 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM MINIQWICK 2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

GENOTONORM 5,3 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche.

GENOTONORM 12 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche. Avis de la Commission de la transparence du 4 décembre 2002. Saint-Denis: Afssaps; 2002.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_031312.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_031312.pdf)

16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. NORDITROPINE 1,3 mg/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable B / 1.

NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche B / 1 cartouche

NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche B / 1 cartouche

NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche B / 1 cartouche. Avis de la Commission de la transparence du 21 juillet 2004. Saint-Denis: AFSSAPS; 2004.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_031609.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_031609.pdf)

17. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. NUTROPINAq 10 mg / 2 ml, solution injectable en cartouche. Boîte de 1. Avis de la Commission de la transparence du 15 septembre 2004. Saint-

Denis: AFSSAPS; 2004.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_031621.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_031621.pdf)

18. Haute autorité de santé. SAIZEN 1,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable. Boîte de 1 ampoule de 1 ml. SAIZEN CLICKEASY 8 mg/1,37 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose. Boîte de 1 cartouche de 1,37 ml. Avis de la Commission de la transparence du 20 juin 2007. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_4313\\_saizen\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_4313_saizen_.pdf)

19. Haute autorité de santé. UMATROPE 6 mg / 3 ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose. Boîte de 1 cartouche et 1 seringue de solvant préremplie.

UMATROPE 12 mg / 3 ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose. Boîte de 1 cartouche et 1 seringue de solvant préremplie.

UMATROPE 24 mg / 3 ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose. Boîte de 1 cartouche et de 1 seringue de solvant préremplie. Avis de la Commission de la transparence du 16 juillet 2008. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/20\\_08-08/ct-5453\\_umatrope\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/20_08-08/ct-5453_umatrope_.pdf)

20. Haute autorité de santé. ZOMACTON 4 mg, poudre et solvant pour solution injectable en multidose. Boîte unitaire. Avis de la Commission de la transparence du 5 juillet 2006. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_032716.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_032716.pdf)

21. Haute autorité de santé. OMNITROPE 5 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche. Boîte de 1 cartouche. Boîte de 5 cartouches. Avis de la Commission de la transparence du 3 janvier 2007. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct\\_3383\\_omnitrope\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_3383_omnitrope_.pdf)

22. Arrêté du 23 mai 2008 portant modification de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel 2008;28 mai:8814.
23. Arrêté du 27 novembre 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel 2008;2 décembre.
24. Arrêté du 18 novembre 2009 modifiant la fiche d'information thérapeutique annexée à l'arrêté du 13 avril 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et établie en application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel 2009;24 novembre.
25. Décision du 20 avril 2007 du collège de la Haute Autorité de santé portant création d'un groupe de travail intitulé « service rendu à la collectivité » auprès du collège de la Haute Autorité de santé et nomination de sa présidente et de ses membres. Bulletin Officiel 2007;2007-7:44.
26. Cucherat M. Lecture critique des essais cliniques 2002.[consulté en 11/2009].
27. Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Paris: Masson; 1997.
28. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999;354(9193):1896-900.
29. Jüni P, Egger M. Allocation concealment in clinical trials [letter]. JAMA 2002;288(19):2407-8.
30. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273(5):408-12.
31. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Base des médicaments et informations tarifaires 2009.[consulté en 11/2009].
32. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: CES; 2008.  
[http://www.ces-asso.org/docs/Rapport\\_AIB.pdf](http://www.ces-asso.org/docs/Rapport_AIB.pdf)
33. Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2008 2009.  
<[http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=ip1220&reg\\_id=0#inter1](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220&reg_id=0#inter1)> [consulté en 10/2009].
34. Verweij M, Kortmann F. Moral assessment of growth hormone therapy for children with idiopathic short stature. J Med Ethics 1997;23(5):305-9.
35. Bolt LLE, Mul D. Growth hormone in short children: beyond medicine? Acta Paediatr 2001;90(1):69-73.
36. Lantos J, Siegler M, Cuttler L. Ethical issues in growth hormone therapy. JAMA 1989;261(7):1020-4.
37. Organisation mondiale de la santé. Préambule à la constitution de l'Organisation mondiale de la santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats. 1946; (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la santé, n°2, p.100) et entré en vigueur le 7 avril 1948. 1948.
38. Baxter P. Normality and abnormality [editorial]. Dev Med Child Neurol 2006;48(11):867.



39. Canguilhem G. Le normal et le pathologique. 9<sup>e</sup> éd. Paris: Presses Universitaires de France; 2005.
40. Kelnar CJH. Pride and prejudice: stature in perspective. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;370:5-15.
41. Underwood LE, Rieser PA. Is it ethical to treat healthy short children with growth hormone? *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;362:18-23.
42. Clopper RR, Mazur T, Ellis AM, Michael P. Height and children's stereotypes. In: Stabler B, Underwood LE, ed. *Growth, stature, and adaptation*. Chapel Hill: UNC; 1994. p. 7-18.
43. Allen DB, Fost NC. Growth hormone therapy for short stature: panacea or Pandora's box? *J Pediatr* 1990;117(1 Pt 1):16-21.
44. Sandberg DE, Colman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res* 2005;63(6):275-83.
45. Voss LD. Is short stature a problem? The psychological view. *Eur J Endocrinol* 2006;155(Suppl 1):S39-45.
46. Mobbs EJ. General introduction. *Horm Res* 2005;63(Suppl 1):2-16.
47. Harper B. Beauty, stature and the labour market: a british cohort study. *Oxford Bull Econ Stat* 2000;62(Suppl 1):771-800.
48. Persico N, Postlewaite A. The Effect of Adolescent Experience on Labor Market Outcomes: The Case of Height. *J Polit Econ* 2004;112(5):1019-53.
49. Grimberg A, Kutikov JK, Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. *J Pediatr* 2005;146(2):212-6.
50. Cuttler L, Silvers JB, Singh J, Marrero U, Finkelstein B, Tannin G, *et al*. Short stature and growth hormone therapy. A national study of physician recommendation patterns. *JAMA* 1996;276(7):531-7.
51. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic achievement and psychological adjustment in short children. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15(1):1-6.
52. Zlotkin D, Varma SK. Psychosocial effects of short stature. *Indian J Pediatr* 2006;73(1):79-80.
53. Mobbs EJ. Conclusions, recommendations and summary. *Horm Res* 2005;63(Suppl 1):57-8.
54. Sandberg DE, Voss LD. The psychosocial consequences of short stature: a review of the evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(3):449-63.
55. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, *et al*. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2008;18(2):111-35.
56. Sandberg DE. Should short children who are not deficient in growth hormone be treated? *West J Med* 2000;172(3):186-9.
57. Skuse D, Gilmour J, Tian CS, Hindmarsh P. Psychosocial assessment of children with short stature: a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 1994;406:11-6.

58. Gilmour J, Skuse D. Short stature: the role of intelligence in psychosocial adjustment. *Arch Dis Child* 1996;75(1):25-31.
59. Kranzler JH, Rosenbloom AL, Proctor B, Diamond FB, Watson M. Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 2000;136(1):96-102.
60. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Werber Leschek E, Baron J, Chipman JJ, *et al.* Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4873-8.
61. Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB. Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics* 2004;114(3):744-50.
62. Visser-van Balen H, Geenen R, Looij J, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. The views of young adults and their parents on hormone treatment for short stature in adolescence. *Horm Res* 2008;69(3):172-9.
63. Voss LD. Short normal stature and psychosocial disadvantage: a critical review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(6):701-11.
64. Visser-van Balen H, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child* 2006;91(5):433-9.
65. Voss LD, Mulligan J. Normal growth in the short normal prepubertal child: the Wessex Growth Study. *J Med Screen* 1998;5(3):127-30.
66. Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and quality of life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol* 2003;179(3):311-33.
67. Busschbach JJV, Rikken B, Grobbee DE, de Charro FT, Wit JM. Quality of life in short adults. *Horm Res* 1998;49(1):32-8.
68. Cramer JA, Simeoni MC, Auquier P, Robitail S, Brasseur P, Beresniak A. Brief report: a quality of life instrument for adolescents with growth disorders. *J Adolesc* 2005;28(4):595-600.
69. Norrby U, Nordholm L, Andersson-Gäre B, Fasth A. Health-related quality of life in children diagnosed with asthma, diabetes, juvenile chronic arthritis or short stature. *Acta Paediatr* 2006;95(4):450-6.
70. Johansen H, Andresen IL, Naess EE, Hagen KB. Health status of adults with short stature: a comparison with the normal population and one well-known chronic disease (rheumatoid arthritis). *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(10).
71. Paajanen TA, Oksala NKJ, Kuukasjärvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(14):1802-9.
72. Parker DR, Lapane KL, Lasater TM, Carleton RA. Short stature and cardiovascular disease among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Epidemiol* 1998;27(6):970-5.
73. Langenberg C, Hardy R, Breeze E, Kuh D, Wadsworth MEJ. Influence of short stature on the change in pulse pressure, systolic and diastolic blood pressure from age 36 to 53 years: an analysis using multilevel models. *Int J Epidemiol* 2005;34(4):905-13.

74. Asao K, Kao WHL, Baptiste-Roberts K, Bandeen-Roche K, Erlinger TP, Brancati FL. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Diabetes Care* 2006;29(7):1632-7.
75. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JMP. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001;23(2):313-42.
76. Kelnar CJH, Albertsson-Wikland K, Hintz RL, Ranke MB, Rosenfeld RG. Should we treat children with idiopathic short stature? *Horm Res* 1999;52(3):150-7.
77. Neely EK, Rosenfeld RG. Use and abuse of human growth hormone. *Annu Rev Med* 1994;45:407-20.
78. Hunt L, Hazen RA, Sandberg DE. Perceived versus measured height. Which is the stronger predictor of psychosocial functioning? *Horm Res* 2000;53(3):129-38.
79. Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M, *et al.* Concerns, expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res* 2008;69(6):334-42.
80. Diekema DS. Is taller really better? Growth hormone therapy in short children. *Perspect Biol Med* 1990;34(1):109-23.
81. Hochberg Z. Growth hormone therapy: the ethical angle. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;367:1-3.
82. Singh J, Cuttler L, Shin M, Silvers JB, Neuhauser D. Medical decision-making and the patient. Understanding preference patterns for growth hormone therapy using conjoint analysis. *Med Care* 1998;36(8 Suppl):AS31-45.
83. Finkelstein BS, Singh J, Silvers JB, Marrero U, Neuhauser D, Cuttler L. Patient attitudes and preferences regarding treatment: GH therapy for childhood short stature. *Horm Res* 1999;51(Suppl 1):67-72.
84. Gill DG. "Anything you can do, I can do bigger?": the ethics and equity of growth hormone for small normal children. *Arch Dis Child* 2006;91(3):270-2.
85. Denson LA. Growth hormone therapy in children and adolescents: pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations and emerging indications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(12):1569-80.
86. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwinska A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007;59(5):500-16.
87. Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(3):565-80.
88. Haverkamp F, Ranke MB. The ethical dilemma of growth hormone treatment of short stature: a scientific theoretical approach. *Horm Res* 1999;51(6):301-4.
89. White GB. Human growth hormone: the dilemma of expanded use in children. *Kennedy Inst Ethics J* 1993;3(4):401-9.
90. Brown E. The chasm: what can be done, and what should be done. *Physician Exec* 1997;23(2):39-41.



91. Bischofberger E, Dahlström G. Ethical aspects on growth hormone therapy. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;362:14-7.
92. Conrad P, Potter D. Human growth hormone and the temptations of biomedical enhancement. *Sociol Health Illn* 2004;26(2):184-215.
93. Friedman Ross L. Health care decision making by children. Is it in their best interest? *Hastings Cent Rep* 1997;27(6):41-5.
94. Tauer CA. The NIH trials of growth hormone for short stature. *IRB* 1994;16(3):1-9.
95. Beauchamp TL, Walters L. Contemporary issues in bioethics. Belmont: Wadsworth Publishing; 1994.
96. Stuart Mill J. De la liberté. Paris: Gallimard; 1990.
97. Nozick R. Anarchy, state, and utopia. Oxford: Blackwell; 1974.
98. Bernard C. Principes de médecine expérimentale. 2<sup>e</sup> éd. Paris: Presses Universitaires de France; 2008.
99. Rawls J. A theory of justice. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press; 1971.
100. Boorse C. Health as a theoretical concept. *Philosophy of Science* 1977;44(4):542-73.
101. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
102. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38(5):733-9.
103. Johnston LB. Individualization of growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(3):517-24.
104. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18(2):89-110.
105. Haute autorité de santé. Allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système interne. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_allongement\\_osseux\\_par\\_système\\_interne\\_2007\\_10\\_19\\_18\\_56\\_9\\_849.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_allongement_osseux_par_système_interne_2007_10_19_18_56_9_849.pdf)
106. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60(10):932-5.
107. Van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Delemarre-van de Waal HA, *et al.* Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):4013-21.
108. Van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama S, Stijnen T, Waelkens J, Wit JM, Vulmsa T, *et al.* Growth response and levels of growth factors after two years growth hormone treatment are similar for a once and twice daily injection regimen in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 1997;46(4):451-9.

109. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, *et al.* Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1119-25.
110. Rovet J, Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low-dose ethinyl oestradiol in children with Turner syndrome. *Horm Res* 1993;39(Suppl 2):60-4.
111. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3360-6.
112. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Growth hormone treatment to final height in Turner syndrome: a randomized controlled trial [Abstract]. *Horm Res* 1998;50(Suppl 3):25.
113. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, *et al.* Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3095-101.
114. Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *Arch Dis Child* 1998;79(6):481-7.
115. Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FSM, Koot HM, Hokken-Koelega ACS. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5295-302.
116. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):95-9.
117. Lagrou K, Vanderfaeillie J, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Tenoutasse S, *et al.* Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and psychosocial development in short children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):195-201.
118. Ross JL, Feuillan P, Kushner H, Roeltgen D, Cutler GB. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1814-7.
119. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Heinrichs C, Craen M, Chanoine JP, Malvaux P, *et al.* Age-related perception of stature, acceptance of therapy, and psychosocial functioning in human growth hormone-treated girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1494-501.
120. Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FME, Koot HM, Drop SLS, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res* 2005;63(5):238-44.
121. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, *et al.* Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome. Influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2972-9.
122. Huisman J, Slijper FME, Sinnema G, Akkerhuis GW, Brugman-Boezeman A, Feenstra J, *et al.* Psychosocial effects of two years of human growth hormone treatment in Turner syndrome. *Horm Res* 1993;39(Suppl

2):56-9.

123. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics* 2002;109(2):E35.

124. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A(5):443-8.

125. Festen DAM, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, *et al.* Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;68(6):919-25.

126. Eiholzer U, Meinhardt U, Rousson V, Petrovic N, Schlumpf M, l'Allemand D. Developmental profiles in young children with Prader-Labhart-Willi syndrome: effects of weight and therapy with growth hormone or coenzyme Q10. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A(7):873-80.

127. Postlethwaite RJ, Eminson DM, Reynolds JM, Wood AJ, Hollis S. Growth in renal failure: a longitudinal study of emotional and behavioural changes during trials of growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1998;78(3):222-9.

128. Bannink EMN, van Pareren YK, Theunissen NCM, Raat H, Mulder PGM, Hokken-Koelega ACS. Quality of life in adolescents born small for gestational age: does growth hormone make a difference? *Horm Res* 2005;64(4):166-74.

129. Bannink EMN, Raat H, Mulder PGM, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J*

*Pediatr* 2006;148(1):95-101.

130. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Léger J, *et al.* Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1992-7.

131. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1587-93.

132. Arends NJT, Boonstra VH, Mulder PGM, Odink RJH, Stokvis-Brantsma WH, Rongen-Westerlaken C, *et al.* GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2003;59(6):779-87.

133. Rosenfeld RG. The future of research into growth hormone responsiveness. *Horm Res* 2009;71(Suppl 2):71-4.

134. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, *et al.* Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1174-83.

135. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, *et al.* Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4212-8.

136. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson Wikland K, Reiter EO, Wilton P, *et al.* Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):125-31.
137. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):352-7.
138. Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, Nierop AFM, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7(40).
139. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009;19(1):1-11.
140. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998;43(6):808-12.
141. Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(Suppl 3):327-31.
142. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 2007;68(Suppl 5):41-7.
143. Wilton P. Adverse events reported in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, ed. *Growth hormone therapy in pediatrics. 20 years of KIGS*. Basel: Karger; 2007. p. 432-41.
144. Radetti G, Pasquino B, Gottardi E, Boscolo Contadin I, Aimaretti G, Rigon F. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment. *Eur J Endocrinol* 2004;151(3):351-4.
145. Bareille P, Azcona C, Matthews DR, Conway GS, Stanhope R. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin Endocrinol* 1999;51(3):347-53.
146. Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, *et al.* Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355(9204):610-3.
147. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):149-54.
148. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):167-77.
149. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363(9418):1346-53.

150. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective. Acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2935-41.
151. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(1):41-58.
152. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360(9329):273-7.
153. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol* 2006;64(2):115-21.
154. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, *et al.* Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618-29.
155. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, *et al.* Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3494-8.
156. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):344-51.
157. Carel JC. Safety and appropriateness of growth hormone treatments in Europe SAGhE. 2008.
158. Khatchadourian K, Huot C, Alos N, van Vliet G, Deal C. Impact of patient characteristics and clinical factors on the decision to initiate growth hormone treatment in Turner syndrome. *Horm Res* 2008;70(5):300-8.
159. Wickramasuriya BPN, Casey A, Akhtar S, Zia R, Ehtisham S, Barrett TG, *et al.* Factors determining patient choice of device for GH therapy. *Horm Res* 2006;65(1):18-22.
160. Ahmed SF, Smith WA, Blamires C. Facilitating and understanding the family's choice of injection device for growth hormone therapy by using conjoint analysis. *Arch Dis Child* 2008;93(2):110-4.
161. Rotnem D, Cohen DJ, Hintz R, Genel M. Psychological sequelae of relative "treatment failure" for children receiving human growth hormone replacement. *J Am Acad Child Psychiatry* 1979;18(3):505-20.
162. Downie AB, Mulligan J, McCaughey ES, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 1996;75(1):32-5.
163. Radcliffe DJ, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children. *Pharmacoeconomics* 2004;22(8):499-524.
164. Katz HP. Growth hormone coverage policy and implementation: a four-year experience. *HMO Pract* 1997;11(2):68-73.
165. Chapin G. Pressuring insurers to pay for medically unnecessary treatments. *Manag Care Interface* 2003;16(12):19-20.
166. Lasker GW, Mascie-Taylor CGN. Effects of social class differences and social mobility on growth in height, weight and body mass index in a British cohort. *Ann Hum Biol* 1989;16(1):1-8.
167. Bielicki T, Szczotka H, Charzewski J. The influence of three socio-economic factors



on body height in Polish military conscripts. *Hum Biol* 1981;53(4):543-55.

168. Nyström Peck AM, Vågerö DH. Adult body height and childhood socioeconomic group in the Swedish population. *J Epidemiol Community Health* 1987;41(4):333-7.

169. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007;28(2):219-51.

170. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):804-10.

171. Rapaport R, Tuvemo T. Growth and growth hormone in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 2005;94(10):1348-55.

172. Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):15-8.

173. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, *et al.* Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1042-9.

174. La Batide-Alanore A, Trégouët DA, Jaquet D, Bouyer J, Tiret L. Familial aggregation of fetal growth restriction in a French cohort of 7,822 term births between 1971 and 1985. *Am J Epidemiol* 2002;156(2):180-7.

175. Jaquet D, Collin D, Lévy-Marchal C, Czernichow P. Adult height distribution in

subjects born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(2):92-6.

176. Mullis PE, Tonella P. Regulation of fetal growth: consequences and impact of being born small. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(1):173-90.

177. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:193-5.

178. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82(5):438-43.

179. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2007;68(6):300-9.

180. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001;50(1):91-6.

181. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(3):477-88.

182. Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(3):372-7.

183. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 1995;85(3):452-6.

184. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1996;98(6 Pt 1):1167-78.
185. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001;108(1):111-5.
186. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeif H, Rotstein M, *et al.* Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* 2007;22(5):580-7.
187. Markestad T, Vik T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Skjaerven R, Jacobsen G, *et al.* Small-for-gestational-age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(Suppl 165):93-101.
188. Puga B, Ferrández Longás A, García Romero R, Mayayo E, Labarta JI. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(Suppl 3):457-62.
189. Lundgren M, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual performance in young adult males born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(Suppl A):S7-8.
190. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendáriz Y, Labarta JI, Ferrández Longás A. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(Suppl 3):358-70.
191. National Institute for Health and Clinical Excellence. Human growth hormone (somatotropin) for the treatment of growth failure in children. Review of NICE technology appraisal guidance 42. NICE technology appraisal guidance 188. London: NICE; 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12992/48715/48715.pdf>
192. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, *et al.* Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(42).
193. Hokken-Koelega ACS, de Waal WJ, Sas TCJ, van Pareren Y, Arends NJT. Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(Suppl 3):463-9.
194. Hokken-Koelega ACS, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res* 2003;60(Suppl 3):113-4.
195. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3584-90.
196. Hokken-Koelega ACS, Sas T, van Pareren Y. Effects of long-term growth hormone treatment on body composition, carbohydrate metabolism, blood pressure and lipids in short children born small for gestational age. *Horm Res* 2003;59(Suppl 1):138.
197. Hokken-Koelega ACS, Sas T, van Pareren Y. Effects of long-term GH treatment on insulin sensitivity and glucose tolerance. *J*



Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(Suppl 5):1277-8.

198. Sas TCJ, Gerver WJM, de Bruin R, Mulder PGH, Cole TJ, de Waal W, *et al.* Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. Clin Endocrinol 2000;53(6):675-81.

199. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(10):3786-92.

200. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, *et al.* Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(9):3064-70.

201. Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(5):423-31.

202. Simon D, Leger J, Fjellestad-Paulsen A, Crabbé R, Czernichow P. Intermittent recombinant growth hormone treatment in short children born small for gestational age: four-year results of a randomized trial of two different treatment regimens. Horm Res 2006;66(3):118-23.

203. Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum WF, Schönau E. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. Eur J Endocrinol 2009;160(2):149-56.

204. Butenandt O, Lang G. Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. J Pediatr Endocrinol Metab 1997;10(3):275-82.

205. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Westgren U, *et al.* Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. Acta Paediatr 1998;87(3):257-63.

206. De Schepper J, Thomas M, Beckers D, Craen M, Maes M, de Zegher F. Growth hormone treatment and fat redistribution in children born small for gestational age. J Pediatr 2008;152(3):327-30.

207. De Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pre-treatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(1):148-51.

208. De Zegher F, du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, *et al.* Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(5):1558-61.

209. Van Erum R, Mulier M, Carels C, Verbeke G, de Zegher F. Craniofacial growth in short children born small for gestational age: effect of growth hormone treatment. J Dent Res 1997;76(9):1579-86.

210. De Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, du Caju MVL, Thiry G, *et al.* High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(5):1887-92.

211. De Zegher F, Maes M, Heinrichs C, Thiry G, du Caju MVL, De Schepper J, *et al.* High-dose growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:77.
212. Willemsen RH, Arends NJT, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EGAH, Mulder J, *et al.* Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2007;67(4):485-92.
213. Boonstra VH, Arends NJT, Stijnen T, Blum WF, Akkerman O, Hokken-Koelega ACS. Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. *Horm Res* 2006;65(1):23-30.
214. Arends NJT, Boonstra VH, Hokken-Koelega ACS. Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age. *Pediatrics* 2004;114(3):683-90.
215. Chatelain P, Crabbé R, Saunders H, von Holtey M. Changes in insulin sensitivity and glucose metabolism during therapy with recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age show a negative correlation with baseline measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(4):329-38.
216. Audí L, Carrascosa A, Esteban C, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Yeste D, *et al.* The *exon 3-deleted/full-length* growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of puberty or growth hormone therapy on glucose homeostasis in short non-growth hormone-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2709-15.
217. Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Clemente M, *et al.* The *d3/fl*-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3281-6.
218. Audí L, Esteban C, Carrascosa A, Espadero R, Pérez-Arroyo A, Arjona R, *et al.* Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased *fl/fl* in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):5038-43.
219. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57(2):216-22.
220. Van Dijk M, Bannink EMN, van Pareren YK, Mulder PGH, Hokken-Koelega ACS. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):160-5.
221. Van der Reijden-Lakeman IEA, de Sonnevile LMJ, Swaab-Barneveld HJT, Slijper FME, Verhulst FC. Evaluation of attention before and after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19(1):101-18.
222. Van der Reijden-Lakeman I, Slijper FME, van Dongen-Melman JEW, de Waal WJ, Verhulst FC. Self-concept before and after two years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *Horm Res* 1996;46(2):88-94.

223. De Bie HMA, Oostrom KJ, Delemarrevan de Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2010;73(1):6-14.
224. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman-Levin N, Korpál-Szczyrska M, Sales Marques J, *et al.* European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009;71(1):52-9.
225. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol* 2007;67(3):407-12.
226. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. Paris: CES; 2003.  
[http://www.ces-asso.org/docs/Guide\\_Methodologique\\_CES\\_2003.pdf](http://www.ces-asso.org/docs/Guide_Methodologique_CES_2003.pdf)
227. Arrêté du 13 avril 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel* 2005;28 avril:7372.
228. Arrêté du 11 juillet 2006 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel* 2006;10 août:11886.
229. Caisse nationale d'assurance maladie. Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes. Les traitements par hormone de croissance. Paris: CNAMTS; 2004.  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Traitement\\_hormones\\_croissance.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Traitement_hormones_croissance.pdf)
230. Chaussain JL, Chatelain P, Carel JC. The effect of long term growth hormone treatment in children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Clin Pediatr Endocrinol* 1997;6(Suppl 10):123-7.
231. Arrêté du 24 février 2003 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel* 2003;16 mars:4607-12.
232. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(12):1227-38.
233. Haute autorité de santé. Syndrome de Turner. Protocole national de diagnostic et de soins. Guide - affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf)
234. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983;64(1):24-7.
235. Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol* 2007;68(1):2-9.
236. Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6(4):269-80.
237. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
238. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, *et al.* Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short

- stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;16(1):54-63.
239. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;151(6):657-87.
240. Gravholt CH. Turner syndrome in adulthood. *Horm Res* 2005;64(Suppl 2):86-93.
241. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3897-902.
242. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51(2):147-58.
243. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(3):239-46.
244. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, *et al.* Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001;65(Pt 2):177-88.
245. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Säwendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002;57(5-6):157-64.
246. Sempé M, Hansson Bondallaz C, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 1-22 years. *Eur J Pediatr* 1996;155(10):862-9.
247. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988;343:22-30.
248. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996;335(23):1749-54.
249. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. *Horm Res* 1994;42(3):90-4.
250. Naeraa RW, Nielsen J. Standards for growth and final height in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):182-90.
251. Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990;149(4):246-50.
252. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1810-3.
253. Baena N, de Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, *et al.* Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):16-20.
254. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, *et al.* Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90(3):267-8.
255. Catinari S, Vass A, Heresco-Levy U. Psychiatric manifestations in Turner syndrome: a brief survey. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006;43(4):293-5.
256. Kesler SR. Turner syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*

2007;16(3):709-22.

257. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res* 2006;65(1):47-56.

258. Swillen A, Fryns JP, Kleczkowska A, Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, van den Berghe H. Intelligence, behaviour and psychosocial development in Turner syndrome. A cross-sectional study of 50 pre-adolescent and adolescent girls (4-20 years). *Genet Couns* 1993;4(1):7-18.

259. Le syndrome de Turner 2006. <<http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Turner-FRfrPub44.pdf>> [consulté en 07/2008].

260. Murphy MM, Mazzocco MMM. Mathematics learning disabilities in girls with fragile X or Turner syndrome during late elementary school. *J Learn Disabil* 2008;41(1):29-46.

261. Murphy MM, Mazzocco MMM, Gerner G, Henry AE. Mathematics learning disability in girls with Turner syndrome or fragile X syndrome. *Brain Cogn* 2006;61(2):195-210.

262. Christopoulos P, Deligeoroglou E, Laggari V, Christogiorgos S, Creatsas G. Psychological and behavioural aspects of patients with Turner syndrome from childhood to adulthood: a review of the clinical literature. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2008;29(1):45-51.

263. Rovet J. Turner syndrome: a review of genetic and hormonal influences on neuropsychological functioning. *Child Neuropsychol* 2004;10(4):262-79.

264. Mazzocco MMM. Mathematical learning disability in girls with Turner syndrome: a challenge to defining MLD and its subtypes. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15(1):35-44.

265. Skuse DH, Cave S, O'Herlihy A, South R. Quality of life in children with Turner syndrome: parent, teacher, and individual perspectives. In: Drotar D, ed. *Measuring health-related quality of life in children and adolescents : implications for research and practice*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 1998. p. 313-26.

266. Wide Boman U, Bryman I, Möller A. Psychological well-being in women with Turner syndrome: somatic and social correlates. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004;25(3-4):211-9.

267. Wide Boman U, Hanson C, Hjelmquist E, Möller A. Personality traits in women with Turner syndrome. *Scand J Psychol* 2006;47(3):219-23.

268. Suzigan LZC, Paiva E Silva RB, Lemos Marini SHV, Baptista MTM, Guerra G, Magna LA, *et al*. Turner syndrome: the patients' view. *J Pediatr* 2004;80(4):309-14.

269. Kiliç BG, Ergür AT, Öcal G. Depression, levels of anxiety and self-concept in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(11):1111-7.

270. McCauley E, Ross JL, Kushner H, Cutler G. Self-esteem and behavior in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16(2):82-8.

271. McCauley E, Feuillan P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22(6):360-5.

272. Wide Boman U, Albertsson Wikland K, Möller A. Self-perception, behavior and social functioning in Swedish girls with Turner syndrome: a population-based study. *Goteborg Psychol Rep* 2000;30(5):1-12.



273. Cardoso G, Daly RJ, Haq NA, Hanton L, Rubinow DR, Bondy CA, *et al.* Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004;19(6):313-9.
274. Carel JC, Bastié-Sigeac I, Ecosse E, Coste J. La santé des jeunes adultes atteintes de syndrome de Turner en France. *Arch Pediatr* 2004;11(6):559-61.
275. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, *et al.* Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3406-16.
276. Kollman F, Damm M, Reinhardt D, Stöver B, Heinrich U, Brendel L, *et al.* Growth promoting effects of human recombinant growth hormone in subjects with Ullrich-Turner syndrome (UTS). In: Ranke MB, Rosenfeld RG, ed. *Turner syndrome: growth promoting therapies. Proceedings of a workshop on Turner syndrome, Frankfurt/Main, 25-26 May 1990.* Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 201-7.
277. Weise M, James D, Hartmann KH, Reinhardt D, Leitner C, Böhles HJ, *et al.* Dose-dependent effect of growth hormone therapy on glucose metabolism in subjects with Turner syndrome. *Horm Res* 1993;39(Suppl 2):25-9.
278. Weise M, James D, Leitner CH, Hartmann KKP, Böhles HJ, Attanasio A. Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome: long-term effects of therapy with human growth hormone. *Horm Res* 1993;39(1-2):36-41.
279. Attanasio A, James D, Reinhardt R, Rekers-Mombarg L. Final height and long-term outcome after growth hormone therapy in Turner syndrome: results of a German multicentre trial. *Horm Res* 1995;43(4):147-9.
280. Rosenfeld RG. Acceleration of growth in Turner syndrome patients treated with growth hormone: summary of three-year results. *J Endocrinol Invest* 1989;12(8 Suppl 3):49-51.
281. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Brasel JA, Burstein S, Chernausk SD, *et al.* Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial. *J Pediatr* 1986;109(6):936-43.
282. Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, *et al.* Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992;121(1):49-55.
283. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, *et al.* Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132(2):319-24.
284. Rosenfeld RG. Growth hormone therapy in Turner's syndrome: an update on final height. *Acta Paediatr Suppl* 1992;383:3-6.
285. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Sherman B, Brasel JA, Burstein S, *et al.* Three-year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1988;113(2):393-400.
286. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, Sherman B. Results from the first 2 years of a clinical trial with recombinant DNA-derived human growth hormone (somatrem) in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;331:59-66.
287. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab*

2002;87(5):2033-41.

288. Bertrand AM, Chaussain JL, Job B, Mariani R, Ponte C, Rappaport R, *et al.* Three years of GH treatment in Turner's syndrome: complex effect of GH dosage on growth parameters. *Clin Endocrinol* 1996;44(6):665-71.

289. Rongen-Westerlaken C, van Es A, Wit JM, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drayer NM, *et al.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome. Impact of injection frequency and initial bone age. *Am J Dis Child* 1992;146(7):817-20.

290. De Schepper J, Craen M, Massa G, Heinrichs C, Maes M, du Caju M, *et al.* Growth hormone therapy in Turner's syndrome: one *versus* two daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):489-94.

291. Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, van Teunenbroek A, Hokken-Koelega ACS, Waelkens JJJ, *et al.* Final height in girls with Turner's syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Arch Dis Child* 1999;80(1):36-41.

292. De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Sas TCJ. Growth hormone treatment regimens in girls with Turner syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(433):126-9.

293. De Muinck Keizer-Schrama S, van den Broeck J, Sas T, Hokken-Koelega A. Final height of growth hormone-treated GH-deficient children and girls with Turner's syndrome: the Dutch experience. *Horm Res* 1999;51(Suppl 3):127-31.

294. Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJG, *et al.* Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin*

*Endocrinol Metab* 1999;84(12):4607-12.

295. Sas TCJ, Gerver WJM, de Bruin R, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Cole TJ, *et al.* Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4622-8.

296. Arnal JM, Fernández A, Puyuelo P, Mayayo E, Atares M. Tratamiento de la talla baja en el síndrome de Turner con hormona de crecimiento recombinante. Estudio multicéntrico español. *An Esp Pediatr* 1988;29(Suppl 35):2-4.

297. Ayçan Z, Cetinkaya E, Darendeliler F, Vidinlisan S, Bas F, Bideci A, *et al.* The effect of growth hormone treatment on bone mineral density in prepubertal girls with Turner syndrome: a multicentre prospective clinical trial. *Clin Endocrinol* 2008;68(5):769-72.

298. Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, Simi P, Rossi S, Saggese G. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. *Horm Res* 2000;53(2):72-6.

299. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2439-45.

300. Haeusler G, Frisch H, Schmitt K, Blümel P, Plöchl E, Zachmann M, *et al.* Treatment of patients with Ullrich-Turner syndrome with conventional doses of growth hormone and the combination with testosterone or oxandrolone: effect on growth, IGF-I and IGFBP-3 concentrations. *Eur J Pediatr* 1995;154(6):437-44.

301. Heinrichs C, De Schepper J, Thomas M, Massa G, Craen M, Malvaux P, *et al.* Final



height in 46 girls with Turner syndrome treated with growth hormone in Belgium: evaluation of height recovery and predictive factors. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, ed. Turner syndrome in a life span perspective: research and clinical aspects. Proceedings of the 4th International Symposium on Turner Syndrome, Gothenburg, Sweden, 18-21 May, 1995. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 137-47.

302. Hsu PY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. *J Formos Med Assoc* 2008;107(9):704-9.

303. Job JC, Landier F. Three-year results of treatment with growth hormone, alone or associated with oxandrolone, in girls with Turner syndrome. *Horm Res* 1991;35(6):229-33.

304. Johnston DI, Betts P, Dunger D, Barnes N, Swift PGF, Buckler JMH, *et al.* A multicentre trial of recombinant growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: near final height analysis. *Arch Dis Child* 2001;84(1):76-81.

305. Kollman F, Damm M, Reinhardt D. Wachstumförderung beim Ullrich-Turner-syndrom mit biosynthetischem, humanen wachstumshormon: zweijahresergebnisse einer multizentrischen studie in der BRD. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1990;138:495.

306. Lin TH, Kirkland JL, Kirkland RT. Growth hormone assessment and short-term treatment with growth hormone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1988;112(6):919-22.

307. Mahachoklertwattana P, Preeyasombat C, Choubtum L, Sriphrapadang A. Final height after long-term growth hormone treatment in Thai children with Turner syndrome. *Horm Res* 1998;49(Suppl 1):55.

308. Massa G, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Vulmsa T, *et al.* Treatment with two growth hormone regimens in girls with Turner syndrome: final height results. *Horm Res* 1995;43(4):144-6.

309. The Italian Study group for Turner Syndrome. Spontaneous growth and results of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, ed. Turner syndrome in a life-span perspective: research and clinical aspects. Proceedings of the 4th International Symposium on Turner Syndrome, Gothenburg, Sweden, 18-21 May, 1995. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 129-136.

310. Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenäs L, *et al.* Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):635-40.

311. Rocchiccioli P, Battin J, Bertrand AM, Bost M, Cabrol S, le Bouc Y, *et al.* Tailles finales des syndromes de Turner traités par hormone de croissance. *Arch Pediatr* 1994;1(4):359-62.

312. Sippell WG, Partsch CJ, Steinkamp H. Biosynthetic growth hormone (genotropin) therapy in girls with the Ullrich-turner-syndrome (UTS). In: Ranke MB, Rosenfeld RG, ed. Turner syndrome: growth promoting therapies. Proceedings of a workshop on Turner Syndrome, Frankfurt/Main, 25-26 May 1990. Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 237-40.

313. Stahnke N, Stubbe P, Keller E. Recombinant human growth hormone and oxandrolone in treatment of short stature in girls with Turner syndrome. *Horm Res* 1992;37(Suppl 2):37-46.

314. Takano K, Shizume K, Hibi I. Cross-sectional growth study and clinical trials of human growth hormone therapy in patients

with Turner syndrome in Japan. In: Bierich JR, Cacciari E, Raiti S, ed. Growth abnormalities. New York: Raven Press; 1989. p. 197-204.

315. Takano K, Shizume K, Hibi I. Clinical trials of human growth hormone therapy in Turner syndrome in Japan. In: Rosenfeld RG, Grumbach MM, ed. Turner syndrome. New York: Marcel Dekker; 1990. p. 421-431.

316. Takano K, Shizume K, Hibi I, Ogawa M, Okada Y, Suwa S, *et al.* In: Cowell CT, Werther GA, ed. Growth and sexual development. Harwood Academic Publishers; 1993. p. 131-42.

317. Takano K, Shizume K, Hibi I, Ogawa M, Okada Y, Suwa S, *et al.* Long term effects of growth hormone on height in Turner syndrome: the result of a 5-year multicentric study in Japan. In: Hibi I, Takano K, ed. Basic and clinical approach to turner syndrome. Proceedings of the 3rd International symposium on Turner syndrome, Chiba, Japan, 8-10 July 1992. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 333-8.

318. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M, Craen M, van Vliet G, Heinrichs C, *et al.* Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(1):122-6.

319. Werther G. A multi-centre double-blind study of growth hormone and low-dose estrogen in Turner syndrome: an interim analysis. In: Ranke MB, Rosenfeld RG, ed. Turner syndrome: growth promoting therapies. Proceedings of a workshop on Turner Syndrome, Frankfurt/Main, 25-26 May 1990. Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 263-8.

320. Werther GA, Simpson J. A multi-centre double-blind trial of synthetic growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: two year analysis. In: Hibi I, Takano K, ed. Basic and clinical approach to Turner

syndrome. Proceedings of the 3rd International symposium on Turner syndrome, Chiba, Japan, 8-10 July 1992. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 203-207.

321. Werther GA, Dietsch S. Multicentre trial of synthetic growth hormone and low dose oestrogen in Turner syndrome: analysis of final height. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, ed. Turner syndrome in a life span perspective: research and clinical aspects. Proceedings of the 4th International Symposium on Turner Syndrome, Gothenburg, Sweden, 18-21 May, 1995. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 105-12.

322. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2109-14.

323. Ross JL. Effects of growth hormone on cognitive function. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):89-94.

324. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1:CD003887.

325. Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, Kastrup KW, Mosekilde L, Jørgensen JOL, *et al.* Short-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 2002;110(5):889-96.

326. Gravholt CH, Hjerrild BE, Naeraa RW, Engbaek F, Mosekilde L, Christiansen JS. Effect of growth hormone and 17beta-oestradiol treatment on metabolism and body composition in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;62(5):616-22.

327. National Institute for Health and Clinical Excellence. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation 2009.[consulté en 05/2010].
328. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Recombinant human growth hormone for treatment of Turner syndrome: systematic review and economic evaluation [Technology report number 96]. Ottawa: CADTH; 2007.  
[http://www.cadth.ca/media/pdf/461\\_Turner-Syndrome\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/461_Turner-Syndrome_tr_e.pdf)
329. Ranke MB, Lindberg A. Turner syndrome within KIGS including an analysis of 1146 patients grown to near adult height. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, ed. Growth hormone therapy in pediatrics. 20 years of KIGS. Basel: Karger; 2007. p. 332-9.
330. Arrêté du 30 novembre 2004 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel 2004;10 décembre.
331. Arrêté du 26 juillet 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel 2007;3 août:13062.
332. Arrêtés du 24 janvier 1997 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel 1997;29 janvier:1484.
333. Donaldson MDC, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JBP. The Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 1994;70(1):58-63.
334. Wigren M, Hansen S. Prader-Willi syndrome: clinical picture, psychosocial support and current management. Child Care Health Dev 2003;29(6):449-56.
335. Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. Am J Med Genet 1990;35(3):319-32.
336. Åkefeldt A, Gillberg C, Larsson C. Prader-Willi syndrome in a Swedish rural county: epidemiological aspects. Dev Med Child Neurol 1991;33(8):715-21.
337. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993;91(2):398-402.
338. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics 2001;108(5):E92.
339. Paterson WF, Donaldson MDC. Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 2003;88(4):283-5.
340. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region [letter]. J Med Genet 2001;38(11):792-8.
341. Butler MG, Meaney FJ. Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. Pediatrics 1991;88(4):853-60.
342. Wollmann HA, Schultz U, Grauer ML, Ranke MB. Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. Eur J Pediatr 1998;157(8):634-42.
343. Dudley O, McManus B, Vogels A, Whittington J, Muscatelli F. Cross-cultural comparisons of obesity and growth in Prader-

- Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2008;52(Pt 5):426-36. 1999;88(433):109-11.
344. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22(6):787-99. 352. Lindgren AC, Hagenäs L, Ritzén EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: effects on glucose and insulin homeostasis. *Horm Res* 1999;51(4):157-61.
345. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, *et al.* Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome. Data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr* 2010;74(2):121-8. 353. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, *et al.* Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:60-2.
346. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4183-97. 354. Festen DAM, van Toorenenbergen A, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1549-54.
347. Tauber M, Diène G, Glattard M, Bieth E. Le syndrome de Prader-Willi 2006. <[http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Le\\_syndrome\\_de\\_Prader-Willi\\_Janvier\\_2006.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Le_syndrome_de_Prader-Willi_Janvier_2006.pdf)> [consulté en 11/2009]. 355. Festen DAM, de Weerd AW, van den Bossche RAS, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega ACS. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4911-5.
348. Diene G, Postel-Vinay A, Pinto G, Polak M, Tauber M. Le syndrome de Prader-Willi. *Ann Endocrinol* 2007;68:129-37. 356. Hauffa BP. One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:63-5.
349. Caliandro P, Grugni G, Padua L, Kodra Y, Tonali P, Gargantini L, *et al.* Quality of life assessment in a sample of patients affected by Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Child Health* 2007;43(12):826-30. 357. De Lind van Wijngaarden RFA, de Klerk LWL, Festen DAM, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega ACS. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1274-80.
350. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008;146A(7):881-7. 358. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi

syndrome. *J Pediatr* 2004;145(6):744-9.

359. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2000;137(1):42-9.

360. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1999;134(2):215-21.

361. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Physical effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(433):112-4.

362. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, Myers S. Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(4):591-600.

363. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2206-12.

364. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1131-6.

365. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin*

*Endocrinol Metab* 2002;87(4):1581-5.

366. Festen DAM, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, *et al.* Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;69(3):443-51.

367. Craig ME, Cowell CT, Larsson P, Zipf WB, Reiter EO, Albertsson Wikland K, *et al.* Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol* 2006;65(2):178-85.

368. Crinò A, di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 2007;68(2):83-90.

369. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res* 2005;63(1):33-9.

370. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, *et al.* Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 1998;87(1):28-31.

371. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A(13):1456-61.

372. Molinas C, Cazals L, Diene G, Glattard M, Arnaud C, Tauber M, *et al.* French



database of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet* 2008;9(89).

373. Mahan JD. Applying the Growth Failure in CKD Consensus Conference: evaluation and treatment algorithm in children with chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res* 2006;16(Suppl A):S68-78.

374. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. NAPRTCS 2005 annual report. Boston: NAPRTCS; 2005.  
<http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2005.pdf>

375. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2006 annual report. Boston: NAPRTCS; 2006.  
<http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf>

376. Haffner D, Schaefer F, Girard J, Ritz E, Mehls O. Metabolic clearance of recombinant human growth hormone in health and chronic renal failure. *J Clin Invest* 1994;93(3):1163-71.

377. Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005;20(3):313-8.

378. Fine RN. Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(6):318-24.

379. Furth SL, Alexander DC, Neu AM, Hwang W, Powe NR, Fivush BA. Does growth retardation indicate suboptimal clinical care in children with chronic renal disease and those undergoing dialysis? *Semin Nephrol* 2001;21(5):463-9.

380. Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with

end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17(6):450-5.

381. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, *et al.* Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):811-9.

382. Furth SL, Stablein D, Fine RN, Powe NR, Fivush BA. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 2002;109(5):909-13.

383. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association, McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2654-62.

384. Schaefer F, Wingen AM, Hennis M, Rigden S, Mehls O. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. *Pediatr Nephrol* 1996;10(3):288-93.

385. Rusconi R, Appiani A, Daccò V, Ardissino G, Testa S, Carnelli V. Pubertal growth and final height in children with chronic renal failure on conservative treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(Suppl 2):271-6.

386. André JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):685-91.

387. Quigley CA. Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(1):131-86.

388. Vester U, Schaefer A, Kranz B, Wingen AM, Nadalin S, Paul A, *et al.* Development of growth and body mass index after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9(4):445-9.
389. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, *et al.* Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004;66(2):792-800.
390. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23(1):41-8.
391. Agence de la biomédecine. REIN Rapport annuel 2008. Réseau, épidémiologie, information, néphrologie. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2010.  
<http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Rapport-REIN-2008-couv.pdf>
392. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 1994;8(4):472-6.
393. Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol* 1997;11(4):438-42.
394. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, *et al.* Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
395. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006;21(7):917-30.
396. Ansell D. Summary of findings in the 2006 UK Renal Registry report (chapter 1). *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 7):vii1-vii2.
397. Goldstein SL, Gerson AC, Furth S. Health-related quality of life for children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(4):364-9.
398. Brownbridge G, Fielding DM. Psychosocial adjustment to end-stage renal failure: comparing haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991;5(5):612-6.
399. Reynolds JM, Garralda ME, Postlethwaite RJ, Goh D. Changes in psychosocial adjustment after renal transplantation. *Arch Dis Child* 1991;66(4):508-13.
400. Garralda ME, Jameson RA, Reynolds JM, Postlethwaite RJ. Psychiatric adjustment in children with chronic renal failure. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(1):79-90.
401. Simoni JM, Asarnow JR, Munford PR, Koprowski CM, Belin TR, Salusky IB. Psychological distress and treatment adherence among children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 1997;11(5):604-6.
402. Reynolds JM, Garralda ME, Jameson RA, Postlethwaite RJ. How parents and families cope with chronic renal failure. *Arch Dis Child* 1988;63(7):821-6.
403. Broyer M, le Bihan C, Charbit M, Guest G, Tete MJ, Gagnadoux MF, *et al.* Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77(7):1033-7.
404. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, Warady B, Farrah R, Varni JW. Health-



related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol* 2006;21(6):846-50.

405. McKenna AM, Keating LE, Vigneux A, Stevens S, Williams A, Geary DF. Quality of life in children with chronic kidney disease: patient and caregiver assessments. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(7):1899-905.

406. Gerson AC, Riley A, Fivush BA, Pham N, Fiorenza J, Robertson J, *et al.* Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1427-32.

407. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, *et al.* Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1017-23.

408. Fadrowski J, Cole SR, Hwang W, Fiorenza J, Weiss RA, Gerson A, *et al.* Changes in physical and psychosocial functioning among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21(3):394-9.

409. Dodson JL, Diener-West M, Gerson AC, Kaskel FJ, Furth SL. An assessment of health related quality of life using the Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition in adolescents with chronic kidney disease due to underlying urological disorders. *J Urol* 2007;178(2):660-5.

410. Chiu MC, Ng CFN, Lee LP, Lai WM, Lau SC. Automated peritoneal dialysis in children and adolescents. Benefits: a survey of patients and parents on health-related quality of life. *Peritoneal Dial Int* 2007;27(Suppl 2):S138-42.

411. Falger J, Landolt MA, Latal B, R uth EM, Neuhaus TJ, Laube GF. Outcome after renal transplantation. Part II: quality of life and psychosocial adjustment. *Pediatr Nephrol*

2008;23(8):1347-54.

412. Qvist E, N rhi V, Apajasalo M, R nnholm K, Jalanko H, Almqvist F, *et al.* Psychosocial adjustment and quality of life after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant* 2004;8(2):120-5.

413. Manificat S, Dazard A, Cochat P, Morin D, Plainguet F, Debray D. Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplant* 2003;7(3):228-35.

414. Joseph JT, Baines LS, Morris MC, Jindal RM. Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):431-45.

415. Ghio L, Damiani B, Garavaglia R, Oppizzi G, Taioli E, Edefonti A. Lipid profile during rhGH therapy in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2002;6(2):127-31.

416. Jedrzejowski A, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Lis D, Galazka B, Dyras P. Growth hormone therapy and lipid profile in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2002;17(10):830-6.

417. Laine J, Krogerus L, Sarna S, Jalanko H, R nnholm K, Holmberg C. Recombinant human growth hormone treatment. Its effect on renal allograft function and histology. *Transplantation* 1996;61(6):898-903.

418. Ia-Houhala M, Holmberg C, R nnholm K, Paganus A, Laine J, Koskimies O. Alphacalcidol oral pulses normalize uremic hyperparathyroidism prior to dialysis. *Pediatr Nephrol* 1995;9(6):737-41.

419. Hokken-Koelega A, Mulder P, de Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long-term effects of growth hormone

treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2000;14(7):701-6.

420. Fine RN, Attie KM, Kuntze J, Brown DF, Kohaut EC. Recombinant human growth hormone in infants and young children with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 1995;9(4):451-7.

421. Broyer M. Results and side-effects of treating children with growth hormone after kidney transplantation: a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:76-9.

422. Guest G, Bérard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1998;12(6):437-46.

423. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr* 1994;124(3):374-82.

424. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM, Wolff ED, de Jong MCJW, *et al.* Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991;338(8767):585-90.

425. De Graaff LCG, Mulder PGH, Hokken-Koelega ACS. Body proportions before and during growth hormone therapy in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):679-84.

426. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Jong RCJW, Donckerwolcke RA, Groothoff JW, Wolff ED, *et al.* A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. *Kidney Int* 1996;49(Suppl

53):S128-34.

427. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2002;62(2):688-96.

428. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Lee PDK, Durham SK, *et al.* Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;51(6):1970-9.

429. Sanchez CP, Kuizon BD, Goodman WG, Gales B, Ettenger RB, Boechat MI, *et al.* Growth hormone and the skeleton in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17(5):322-8.

430. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Ridder MAJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wolff ED, de Jong MCJW, *et al.* Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet* 1994;343(8909):1313-7.

431. Hertel NT, Holmberg C, Rönholm KAR, Jacobsen BB, Ølgaard K, Meeuwisse GW, *et al.* Recombinant human growth hormone treatment, using two dose regimens in children with chronic renal failure: a report on linear growth and adverse effects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(5):577-88.

432. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Jong MCJW, Donckerwolcke RA, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Blum WF, *et al.* Double blind trial comparing the effects of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):1185-90.

433. Ito K, Kawaguchi H, Shizume K, Hibi I. The effects of recombinant human growth hormone (r-hGH, SM-9500, genotropin) on growth disturbance in children after renal transplantation. Japanese Multi-Center Study

- (Genotropin) Group on Children with Renal Disease. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1995;37(3):194-200.
434. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr* 2003;142(5):539-45.
435. Dharnidharka VR, Talley LI, Martz KL, Stablein DM, Fine RN. Recombinant growth hormone use pretransplant and risk for post-transplant lymphoproliferative disease. A report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant* 2008;12(6):689-95.
436. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell C, Knight JF. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 3:CD003264.
437. Janssen F, van Damme-Lombaerts R, van Dyck M, Hall M, Schurmans T, Herman J, *et al.* Impact of growth hormone treatment on a Belgian population of short children with renal allografts. *Pediatr Transplant* 1997;1(2):190-6.
438. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000;343(13):923-30.
439. Marchini A, Rappold G, Schneider KU. *SHOX* at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 2007;113(3):116-23.
440. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of *SHOX* haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4891-6.
441. National Institutes of Health. Genetics home reference. Shox 2008. <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=shox>> [consulté en 09/2009].
442. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, *et al.* Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of *SHOX* haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44(5):306-13.
443. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, *et al.* Deletions of the homeobox gene *SHOX* (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1402-6.
444. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, *et al.* Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):219-28.
445. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by *SHOX* defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):245-9.
446. Arrêté du 5 décembre 2005 relatif à la forme et au mode d'utilisation du carnet de santé. *Journal Officiel* 2005;13 décembre.
447. Gutmann A, Thompson D. Deliberating about bioethics. *Hastings Cent Rep* 1997;27(3):38-41.
448. Sandel MJ. Liberalism and the limits of justice. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.

449. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel* 2002;5 mars:4118-59.
450. Schramme T. The significance of the concept of disease for justice in health care. *Theor Med Bioeth* 2007;28(2):121-35.
451. Macklin R. Growth hormone in short children: medically appropriate treatment. *Acta Paediatr* 2001;90(1):5-6.
452. Macklin R. Ethical dilemmas in pediatric endocrinology: growth hormone for short normal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 6):1349-52.
453. Bentham J. An introduction to the principles of morals and legislation. London: Athlone Press; 1970.
454. Smart JJC. Utilitarianism: for and against. London: Cambridge University Press; 1973.
455. Singer P. Practical ethics. Cambridge: Cambridge University Press; 1979.
456. Murray TH. Reflections on the ethics of genetic enhancement. *Genet Med* 2002;4(6 Suppl):27S-32S.
457. Kass LR. Triumph or tragedy? The moral meaning of genetic technology. *Am J Jurisprud* 2000;45:1-16.
458. Fukuyama F. Life, but not as we know it. *New Sci* 2002;174(2339):42-5.
459. Pelluchon C. L'autonomie brisée. *Bioéthique et philosophie*. Paris: Presses Universitaires de France; 2009.
460. Knowles LP, Kaebnick GE. *Reprogenetics: Law, Policy, and Ethical Issues*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.
461. Habermas J. *L'avenir de la nature humaine. Vers un eugénisme libéral ?* Paris: Gallimard; 2002.
462. Levinas E. *Ethique et infini*. Paris: LGF, Le Livre de Poche; 1986.
463. Ogien R. Trop d'éthique tue l'éthique. In: Ogien R, ed. *La panique morale*. Editions Grasset & Fasquelle; 2004. p. 19-57.
464. Rawls J. The domain of the political and overlapping consensus. *N Y Univ Law Rev* 1989;64(2):233-55.
465. Engelhardt HT. The concepts of health and disease. In: Engelhardt HT, Spicker SF, ed. *Evaluation and explanation in the biomedical sciences*. Dordrecht: Reidel; 1975. p. 125-41.
466. Buchanan A. Enhancement and the ethics of development. *Kennedy Inst Ethics J* 2008;18(1):1-34.
467. Harris J, Holm S. Should we presume moral turpitude in our children? Small children and consent to medical research. *Theor Med Bioeth* 2003;24(2):121-9.
468. Alderson P, Sutcliffe K, Curtis K. Children's competence to consent to medical treatment. *Hastings Cent Rep* 2006;36(6):25-34.
469. Stempsey WE. A pathological view of disease. *Theor Med Bioeth* 2000;21(4):321-30.

470. Daniels N. *Just health care*. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
471. Walzer M. *Spheres of justice: a defense of plurism and equality*. New York: Basic Books; 1983.
472. Linglart A. ESPE 41st Annual Meeting, Madrid, September 2002. Turner syndrome. Growth Hormone [abstract]. *Horm Res* 2002;58(Suppl.2).
473. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1936-41.
474. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, *et al.* Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009;71(3):167-72.
475. Takano K, Shizume K, Hibi I, Ogawa M, Okada Y, Suwa S, *et al.* Long-term effects of growth hormone treatment on height in Turner syndrome: results of a 6-year multicentre study in Japan. *Horm Res* 1995;43(4):141-3.
476. Takano K, Ogawa M, Tanaka T, Tachibana K, Fujita K, Hizuka N. Clinical trials of GH treatment in patients with Turner's syndrome in Japan: a consideration of final height. *Eur J Endocrinol* 1997;137(2):138-45.
477. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest* 2005;28(4):350-6.
478. Cacciari E, Mazzanti L. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4510-5.
479. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Eur J Endocrinol* 1999;141(3):218-24.
480. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V, Georgopoulos N, Maniati-Christidi M, Mavrou A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics* 1998;101(4 Pt 1):663-8.
481. Cabrol S. Le syndrome de Turner, de l'enfance à l'âge adulte. *MT Pédiatrie* 2006;9(4):231-41.
482. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, *et al.* Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5197-204.
483. Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, Dörr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, *et al.* Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU follow-up study 2001. *Eur J Endocrinol* 2002;147(5):625-33.
484. Gracia Bouthelie R, Oliver Iguacel A, Gonzalez Casado I, Alcalde de Alvare A. Optimization of treatment in Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(Suppl 3):427-34.
485. Stahnke N, Keller E, Landy H. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone



despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(2):129-38.

486. Robles Valdés C, del Castillo Ruiz V, Oyoqui J, Altamirano Bustamante N, de la Luz Ruiz Reyes M, Calzada León R. Growth, growth velocity and adult height in Mexican girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(8):1165-73.

487. Tauber M. Effects of growth hormone treatment in children presenting with Prader-Willi syndrome: the KIGS experience. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, ed. *Growth hormone therapy in pediatrics. 20 years of KIGS*. Basel: Karger; 2007. p. 377-88.

488. Obata K, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(2):155-62.

489. Crabbe R. 7th Joint Meeting in collaboration with APEG, APPES, JSPE and SLEP, Lyon, September 2005. Growth hormone (Saizen®) treatment of growth failure in patients with chronic renal failure: Results of long term treatment and final height [abstract]. *Horm Res* 2005;64(Suppl.1).

490. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2007;22(8):1195-204.

491. Neu AM, Bedinger M, Fivush BA, Warady BA, Watkins SL, Friedman AL, *et al*. Growth in adolescent hemodialysis patients: data from the Centers for Medicare & Medicaid Services ESRD Clinical Performance Measures Project. *Pediatr Nephrol* 2005;20(8):1156-60.

492. Crompton CH. Long-term recombinant human growth hormone use in Australian children with renal disease. *Nephrology* 2004;9(5):325-30.

493. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1359-65.

494. Bérard E, André JL, Guest G, Berthier F, Afanetti M, Cochat P, *et al*. Long-term results of rhGH treatment in children with renal failure: experience of the French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):2031-8.

## 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>	L'évaluation a pour objectif de : <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>	Coordination : Dr Anne D'Andon, Stéphanie Barré, Dr Françoise F. Hamers, Dr Marie Pénicaud Secrétariat : Martine Caron Recherche documentaire : Mireille Cecchin, avec l'aide de Sylvie Lascols (chef de service : Frédérique Pagès)
<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>	janvier 2002 à juillet 2009 (recherche initiale) avec une veille jusqu'en juin 2011 4 791 articles identifiés, 1 485 articles retenus dont 482 cités
<b>Auteurs</b>	Dr Anne D'Andon, 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>	Document court « 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>





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