

Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes

Les traitements par hormone de croissance

Juin 2004



**Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes
Les traitements par hormone de croissance**

MAITRE D'OUVRAGE GENERALE

*Les Directions des trois Caisses Nationales
Les Médecins Conseils Nationaux des trois Caisses Nationales*

MAITRE D'OUVRAGE DELEGUE

*Dr Catherine BISMUTH CNAMTS - Médecin Conseil National Adjointe
Dr Pierre FENDER CNAMTS - Médecin Conseil National Adjoint*

CONDUITE DU PROJET

*Chef de projet :
Dr Michelle RICATTE CNAMTS - Mission Produits de Santé*

*Chefs de projet adjoint :
Dr Sophie PEPIN CNAMTS - Mission Produits de Santé
Dr Marie-Noëlle DAMON CNAMTS - DRSM Normandie*

COMITE DE SUIVI

*Dr Joëlle GUILHOT CNAMTS - DRSM Rhône-Alpes
Emmanuel GOMEZ CNAMTS - DDRI
Dr Alain CORVEZ CCMSA
Dr Patrick ALLARD CMR Rhône*

GROUPE METHODE

*Dr Patrick ALLARD CMR Rhône
Dr François CLOUET CNAMTS - DRSM Rhône-Alpes
Dr Benoît CROCHET CCMSA
Dr Thierry DUBIN CNAMTS - DRSM Pays de Loire
Anne LABAT CNAMTS - DRSM Aquitaine
Dr Geneviève LIABEUF CNAMTS - DRSM Rhône-Alpes
Dr Jacques SCHICK CNAMTS - DRSM Alsace
Pascale WILLEM CNAMTS - DRSM Alsace*

MISE EN FORME

Catherine WETZ CNAMTS - DSM - Mission Produits de Santé

COORDINATION REGIONALE

<i>Dr Jacques SCHICK</i>	<i>(Alsace)</i>
<i>Dr Alain KOSTINE</i>	<i>(Aquitaine)</i>
<i>Dr Martine MONESTIER</i>	<i>(Auvergne)</i>
<i>Dr Hélène BOURDEL</i>	<i>(Basse-Normandie)</i>
<i>Dr François VITTE</i>	<i>(Bourgogne)</i>
<i>Dr Jean BONNIC</i>	<i>(Bretagne)</i>
<i>Dr Philippe-Henri DESPREZ</i>	<i>(Centre)</i>
<i>Dr Laure TURCQ</i>	<i>(Centre)</i>
<i>Dr Alain HERIQUE</i>	<i>(Champagne-Ardenne)</i>
<i>Dr Martine CHOLLOT</i>	<i>(Charentes-Poitou)</i>
<i>Dr Jean-Louis DESPRAS</i>	<i>(Corse)</i>
<i>Dr Bernard HUCHET</i>	<i>(Franche-Comté)</i>
<i>Dr Alain PENIT</i>	<i>(Haute Normandie)</i>
<i>Dr Béatrice BLANCHON</i>	<i>(Ile-de-France)</i>
<i>Dr Geneviève ROLLE</i>	<i>(Ile-de-France)</i>
<i>Dr Geneviève GIRAUDON</i>	<i>(Languedoc-Roussillon)</i>
<i>Dr Martine CHASTAGNER</i>	<i>(Limousin)</i>
<i>Dr Catherine DE BLOMAC</i>	<i>(Limousin)</i>
<i>Dr Monique BAGNOULS</i>	<i>(Lorraine)</i>
<i>Dr Dominique FRANCOIS</i>	<i>(Lorraine)</i>
<i>Dr Michèle ALONSO</i>	<i>(Midi-Pyrénées)</i>
<i>Dr Anne LOEZ</i>	<i>(Nord-Pas-de Calais)</i>
<i>Dr Mireille COMMEAU</i>	<i>(Provence-Alpes-Côte d'Azur)</i>
<i>Dr Thierry DUBIN</i>	<i>(Pays de la Loire)</i>
<i>Dr Christophe APICELLA</i>	<i>(Picardie)</i>
<i>Dr Bernard BAVAY</i>	<i>(Picardie)</i>
<i>Dr François CLOUET</i>	<i>(Rhônes-Alpes)</i>

REMERCIEMENTS

Pour leur appui statistique :

<i>Michel PAÏTA</i>	<i>CNAMTS - DSM - Mission Statistique</i>
<i>Benoît SALANAVE</i>	<i>CNAMTS - DSM - Mission Statistique</i>
<i>Nathalie VALLIER</i>	<i>CNAMTS - DSM - Mission Statistique</i>

Pour son aide dans la conduite du projet :

<i>Pr Jean-Claude CAREL</i>	<i>Service d'Endocrinologie Pédiatrique & INSERM U342 – Hôpital Saint-Vincent de Paul – Paris</i>
-----------------------------	---

Pour sa relecture critique :

<i>Pr Jean-Marie LIMAL</i>	<i>Président de la Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatriques - CHU Hôpital Robert Debré – Angers</i>
----------------------------	---

SOMMAIRE

RESUME.....	6
1. INTRODUCTION	9
2. METHODE.....	10
2.1. Population source	10
2.2. Echantillonnage	11
2.3. Recueil des informations	11
2.4. Anonymisation, saisie et agrégation des données.....	11
2.5. Référentiels	12
2.6. Analyse des données.....	12
2.6.1. Estimation France entière l'effectif sur 2 ans des patients traités par hormone de croissance	12
2.6.2. Données relatives à la croissance	12
2.6.3. Notion de taille cible.....	13
2.6.4. Données relatives à l'âge osseux.....	13
2.6.5. Données relatives à la taille et au poids de naissance.....	13
2.6.6. Evaluation du respect de la FIT.....	13
2.6.7. Tests statistiques.....	15
3. RESULTATS.....	16
3.1. Résultats généraux.....	16
3.1.1. Taux de codage.....	16
3.1.2. Population étudiée.....	16
3.1.3. Prescripteurs.....	18
3.1.4. Indication thérapeutique du traitement par hormone de croissance	19
3.1.5. Prescripteurs autorisés et indications thérapeutiques remboursables	21
3.2. Déficit somatotrope de l'enfant	21
3.2.1. Description de la population traitée.....	21
3.2.2. Modalités de mise sous traitement.....	22
3.2.3. Arrêt du traitement.....	23
3.2.4. Bénéfice du traitement	25
3.3. Retard de croissance intra utérin	25
3.3.1. Description de la population traitée.....	25
3.3.2. Modalités de mise sous traitement.....	26
3.3.3. Conduite du traitement.....	27
3.3.4. Bénéfice du traitement	30
3.4. Syndrome de Turner	31
3.4.1. Description de la population traitée.....	31
3.4.2. Modalités de mise sous traitement.....	31
3.4.3. Arrêt du traitement.....	32
3.4.4. Bénéfice du traitement	33
3.5. Insuffisance rénale chronique	33
3.5.1. Description de la population traitée.....	33
3.5.2. Modalités de mise sous traitement.....	34
3.5.3. Arrêt du traitement.....	35
3.5.4. Bénéfice du traitement	35
3.6. Respect de la FIT toutes indications confondues.....	36

4.	DISCUSSION.....	41
4.1.	Contribution originale de l'étude à la connaissance des conditions médicales de prescription de l'hormone de croissance.....	41
4.2.	Discussion méthodologique.....	41
4.3.	La population traitée.....	42
4.4.	Les prescripteurs et les indications du traitement.....	43
4.5.	Conduite des traitements dans les indications remboursables.....	43
4.5.1.	Déficit somatotrope de l'enfant.....	43
4.5.2.	Retard de croissance intra utérin.....	46
4.5.3.	Syndrome de Turner.....	48
4.5.4.	Insuffisance rénale chronique.....	48
4.5.5.	Arrêt des traitements.....	49
4.6.	Efficacité de l'encadrement de la prise en charge de l'hormone de croissance.....	49
5.	CONCLUSION.....	51
	REFERENCES.....	52

RESUME

Objectif : Dans le cadre d'un programme sur les traitements par hormone de croissance, l'Assurance maladie a réalisé une étude qui visait à décrire la population traitée et à évaluer les pratiques au regard de la conduite thérapeutique de référence préconisée par les fiches d'information thérapeutique*.

Méthode : Il s'agissait d'une enquête d'évaluation descriptive rétrospective, sur un échantillon national au demi des bénéficiaires ayant présenté au remboursement des trois principaux régimes d'assurance maladie, au moins une facturation d'hormone de croissance entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001. Ces régimes représentaient 82,8 % de la population française. Les critères d'évaluation étaient les éléments de diagnostic, les modalités de mise sous traitement, les conditions de poursuite ou d'arrêt de traitement. Le recueil des données a été réalisé par les médecins conseils qui ont consulté le dossier médical des patients et ont relevé les résultats d'explorations, les tailles, dates et âge osseux, depuis la mise sous traitement jusqu'au 31/08/2001. Les tailles et les dates relevées ont été converties en déviations standard (DS ou écart-type) pour comparer les critères de croissance (vitesse de croissance, supplément et gain de croissance) du dossier à ceux retenus dans les fiches d'information thérapeutique.

Résultats : L'échantillon était de 2 929 patients. La répartition régionale des patients était hétérogène, la proportion des patients traités en région Midi-Pyrénées représentait plus du double (114,3 pour 100 000 personnes protégées de 0 à 19 ans) de la moyenne française (48,9 pour 100 000). La mise sous traitement de 6,6 % [6,0 ; 7,3] des patients avait été décidée par des prescripteurs n'ayant pas les qualifications exigées par l'autorisation de mise sur le marché. A la date de l'étude, quatre indications étaient remboursables : l'indication** prédominante était le déficit somatotrope de l'enfant (DSE) avec 1 710 patients (59,6 %), suivi du retard de croissance intra-utérin (RCIU) avec 625 patients (21,8 %), du syndrome de Turner avec 368 patientes (12,8 %) et de l'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.

Une prédominance masculine était observée avec un sex ratio garçons/filles de 1,6 ($p < 10^{-3}$) pour le DSE, de 1,25 pour le RCIU ($p = 0,03$) et de 2,4 pour l'IRC ($p < 10^{-3}$).

* Depuis 1997, les médicaments à base d'hormone de croissance sont des médicaments d'exception. Une fiche d'information thérapeutique est annexée à l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Rédigée par les experts de la Commission de la Transparence, elle reprend les indications remboursables et décrit pour chacune d'elle la conduite du traitement. Le médecin doit rédiger sa prescription sur une ordonnance spécifique (ordonnance de médicaments d'exception) sur laquelle il atteste de la conformité de sa prescription aux indications thérapeutiques retenues dans la fiche d'information thérapeutique.

**Il s'agissait de l'indication mentionnée dans le dossier médical du patient par le prescripteur.

La taille moyenne des pères et la taille moyenne des mères étaient significativement inférieures à celles de la population générale pour les patients traités pour un DSE, un RCIU et un syndrome de Turner ($p < 10^{-3}$ dans tous les cas). La taille cible des patients était de $-0,9$ DS pour le DSE et de $-1,2$ DS pour le RCIU.

La posologie à la mise sous traitement était différente de celle de la fiche d'information thérapeutique pour environ un quart des patients traités pour un DSE, un RCIU ou un syndrome de Turner, avec une prédominance de fortes posologies d'emblée.

Les éléments de diagnostic ne correspondaient pas toujours à l'indication déclarée. Dans le DSE, aucun test ne figurait au dossier médical dans 10,6 % [9,6 ; 11,6] des cas et lorsque les résultats des tests étaient connus, il n'existait pas de déficit dans 16,2 % [14,8 ; 17,7] des cas. La taille de naissance correspondant à un RCIU était dépassée dans 16,1 % [14,0 ; 18,2] des cas.

Dans le DSE, les critères de mise sous traitement énoncés par la fiche d'information thérapeutique (taille et vitesse de croissance) n'étaient pas conformes dans 44,8 % des cas. Dans le RCIU, les critères de mise sous traitement mentionnés dans le libellé de l'indication remboursable et repris par la fiche d'information thérapeutique (taille et âge) n'étaient pas conformes dans 44,8 % des cas. Les critères d'arrêt de traitement n'étaient pas respectés dans 15,0 % [11,9 ; 18,1] des cas de DSE et 8,2 % [4,4 ; 12,1] des cas de RCIU.

Au total, pour l'ensemble des patients que les prescripteurs déclaraient traiter dans le cadre d'une indication admise au remboursement, 13,3 % [12,3 ; 14,3] ne répondaient pas aux critères de diagnostic et 38,4 % [36,8 ; 40,1] ne remplissaient pas les conditions de mise sous traitement, soit 48,2% [46,6 ; 49,8] des patients qui avaient débuté leur traitement sans que toutes les conditions énoncées par la fiche d'information thérapeutique soient réunies. A la fin de la période d'observation, 13,1 % [11,0 ; 15,2] continuaient à recevoir de l'hormone de croissance à tort.

Conclusion : 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 mentionne la taille de naissance, la taille et l'âge de la mise sous traitement. Les prescripteurs doivent être fortement incités à un meilleur respect des référentiels et l'Assurance maladie s'engagera dans cette démarche en leur restituant les résultats de cette étude.

Cette étude montre que le dispositif de médicament d'exception ne garantit pas un taux de conformité aux référentiels supérieur à celui observé pour les médicaments remboursés selon les règles de droit commun. Plusieurs facteurs limitent l'efficacité du dispositif :

- L'engagement du prescripteur à respecter les indications remboursables doit être formulé pour chaque prescription sur un imprimé particulier dit « ordonnance de médicaments d'exception ». Ceci constitue pour lui une contrainte administrative. Pour l'Assurance maladie, l'utilisation de cet imprimé est devenue inadaptée aux conditions actuelles de remboursement : la télétransmission par les pharmaciens d'officine de factures électroniques comportant le code des médicaments s'est généralisée. L'analyse de la base de donnée des remboursements est un outil beaucoup plus fiable que le retour aux ordonnances papier, soumis aux aléas d'un tri manuel.
- Le volet de l'ordonnance de médicaments d'exception destiné au Service médical de l'Assurance maladie ne constitue qu'une attestation ne comportant aucun

élément médical permettant de valider le cadre dans lequel est intervenue la prescription.

- Les fiches d'information thérapeutique décrivent pour chaque indication remboursable, la conduite thérapeutique de référence. Cependant, réglementairement, seul le libellé de l'indication remboursable est opposable au remboursement.

Un aménagement des textes législatifs et réglementaires régissant la prise en charge des médicaments pourrait être envisagé.

Pourquoi ne pas prévoir, sans recourir à un dispositif d'exception, de pouvoir encadrer plus strictement la prise en charge d'un médicament lorsque cela est jugé nécessaire ? Des modifications législatives pourraient, d'une part, élargir les critères opposables, au-delà des indications thérapeutiques, à d'autres conditions de prescription et d'utilisation du médicament, et, d'autre part, rendre dissuasif le dispositif de cette opposabilité par des mesures opérationnelles inexistantes actuellement.

Pour quelques médicaments coûteux et d'indications précises, des dérives d'utilisation en dehors du cadre fixé pour la prise en charge peuvent être plus particulièrement redoutées. Pourquoi alors ne pas prévoir qu'un engagement à respecter ce cadre soit formulé directement auprès du médecin conseil, a priori c'est-à-dire avant de débiter le traitement, et accompagné des éléments médicaux permettant de le justifier ? Pour garantir la qualité de la régulation mise en œuvre par le Service médical de l'assurance maladie, il conviendrait que ce dispositif garde un caractère réellement exceptionnel, et qu'il soit levé lorsque l'AMM et le périmètre de remboursement se trouvent élargis.

Ces pistes devraient être analysées pour apporter aux acteurs de la régulation du système, parmi lesquels l'Assurance maladie, des outils de régulation médicalisée plus efficaces que ceux existants.

1. INTRODUCTION

Selon un rapport établi par le Ministère de la santé en 1994 [1] : "Bénéficiaire d'une croissance normale et disposer à l'âge adulte d'une taille en rapport avec les caractéristiques de son environnement familial, social et professionnel fait partie des normes de santé généralement reconnues". La possibilité offerte dès 1988 de traiter le retard de croissance lié à une insuffisance hypophysaire avec une hormone biosynthétique qui, de par ses conditions de fabrication (génie génétique) est dépourvue de tout risque de contamination par un agent infectieux, constitue un des plus grands progrès des années 1980 en endocrinologie pédiatrique. Grâce à ce traitement, le nanisme hypophysaire a pratiquement disparu dans notre pays. 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 en pharmacie de ville. Il existe six produits pharmaceutiques à base d'hormone de croissance biosynthétique ou somatropine : Génotonorm[®], Maxomat[®], Norditropine[®], Saizen[®], Umatrope[®] et Zomacton[®]. Au 31 août 2001, elles se partageaient cinq indications thérapeutiques :

- retard de croissance chez l'enfant lié à :
 - un déficit somatotrope (DSE)¹,
 - un retard de croissance intra-utérin (RCIU)²,
 - un syndrome de Turner³,
 - une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère⁴.
- traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère⁵. Cette dernière indication n'était pas prise en charge à la date de l'étude.

La prescription et le remboursement de l'hormone de croissance sont encadrés. L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en restreint le droit de prescription : le traitement doit être initié, puis réévalué au moins une fois par an par un pédiatre ou un endocrinologue exerçant dans un service spécialisé. L'hormone de croissance est un médicament d'exception [2] : une Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) est annexée à l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Elle est rédigée par les experts de la Commission de la transparence. Elle reprend les indications retenues pour la prise en charge et mentionnées à l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Elle complète le texte de l'AMM en précisant les critères permettant de définir l'indication remboursable et en décrivant pour chacune d'elles, la conduite thérapeutique de référence. Le prescripteur doit utiliser une ordonnance particulière (ordonnance de médicament d'exception) sur laquelle il atteste avoir prescrit dans une indication remboursable.

En 2000, la Commission de la transparence soulignait le peu de données, notamment médicales, existant sur les conditions d'utilisation de l'hormone de croissance [3]. Elle constatait que le volume des prescriptions dans l'indication RCIU était supérieur à celui initialement prévu. Des études menées dans certaines régions par l'Assurance maladie au cours de l'année 2000 confirmaient ce constat et montraient qu'une forte proportion de patients était traitée pour RCIU

¹ Génotonorm[®], Maxomat[®], Norditropine[®], Saizen[®], Umatrope[®], Zomacton[®]

² Maxomat[®]

³ Génotonorm[®], Maxomat[®], Norditropine[®], Saizen[®], Umatrope[®]

⁴ Génotonorm[®], Norditropine[®], Saizen[®], Umatrope[®]

⁵ Génotonorm[®], Norditropine[®], Umatrope[®]

sans que les critères de mise sous traitement ne soit toujours respectés. La petite taille est un élément fort de dévalorisation dans la société actuelle. Les médecins peuvent être l'objet de pressions parentales pour utiliser l'hormone de croissance en dehors du cadre défini par les référentiels médicaux. De plus, l'hormone de croissance augmente la force musculaire, la capacité à l'exercice et apporte une sensation de bien être. Des dérives d'utilisation sont à redouter. Les montants présentés au remboursement pour le régime général, stricto sensu c'est-à-dire sections locales mutualistes exclues, s'élevaient en 2001 à 71,5 millions d'euros (l'hormone de croissance bénéficie d'un taux de prise en charge de 100 %) [4].

C'est pourquoi la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole (CCMSA) et la Caisse nationale de l'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM) ont retenu parmi les priorités de gestion du risque pour l'année 2001 un programme national inter régimes portant sur les traitements par hormone de croissance. Il a pour finalité de contribuer à l'amélioration de la qualité des traitements par hormone de croissance, et ainsi d'optimiser l'utilisation des ressources de l'assurance maladie.

Cette étude s'inscrit dans ce programme et avait pour objectif de connaître les caractéristiques de la population traitée, d'appréhender le suivi médical des patients et de comparer la pratique médicale à la conduite thérapeutique préconisée dans les FIT, pour les phases de mise sous traitements, puis de poursuite et d'arrêt du traitement.

Elle permettait secondairement d'apprécier les résultats médicaux du traitement par hormone de croissance.

2. METHODE

L'enquête réalisée était une enquête d'évaluation descriptive rétrospective fondée sur la comparaison d'une pratique observée (prise en charge médicale des patients traités par hormone de croissance) à la pratique de référence préconisée par les fiches d'information thérapeutique (FIT).

2.1. Population source

Dans chacun des trois principaux régimes d'assurance maladie (régime général, MSA, AMPI), les patients ont été identifiés à partir de la base de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. Cette base de données contient des informations administratives et comptables sur les bénéficiaires de ces prestations, sur les professionnels concernés et sur les montants remboursés. En outre, elle comporte l'identification précise, par l'intermédiaire du code CIP⁶, de chacun des médicaments remboursés. Ce codage des médicaments a été utilisé pour repérer les patients ayant bénéficié de remboursement d'hormone de croissance. La population source était constituée par les patients remboursés d'au moins une facturation d'hormone de croissance délivrée par une pharmacie d'officine, pendant une période de 2 ans entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001.

Pour le régime général, il s'agissait du régime général stricto sensu à l'exclusion des sections locales mutualistes pour lesquelles le taux de codage des médicaments était encore

⁶ Le code CIP (Club Inter Pharmaceutique) est le numéro d'identification à 7 chiffres d'AMM (autorisation de mise sur le marché) attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au Journal Officiel.

insuffisant sur la période de l'étude. Pour cette même raison, les caisses des départements d'outre-mer n'ont pas participé à ce programme.

La population protégée par ces trois régimes représentait 82,8 % de la population totale française [5].

2.2. Echantillonnage

L'objectif de l'échantillonnage était d'obtenir un effectif suffisant, au niveau national, pour garantir une bonne précision des estimations de proportions de patients pour lesquels les critères de mise sous traitement et d'arrêts de traitement n'étaient pas respectés, pour les deux indications thérapeutiques principales : le déficit somatotrope de l'enfant (DSE) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU), sachant que le RCIU est une indication moins fréquente que le DSE. Des études précédemment réalisées au cours de l'année 2000 par l'Assurance maladie, avaient montré une proportion de RCIU allant de 25 % à 46 % avec un taux de non conformité des critères de mise sous traitement de 35 %. Par ailleurs, l'interrogation du système d'information de l'assurance maladie sur les années 1999 et 2000 avait permis de constater qu'environ 5 000 patients du Régime général bénéficiaient d'un traitement par hormone de croissance. De ce fait, au moins 1 250 patients ($5000 \times 0,25$) étaient susceptibles d'être traités pour un RCIU. Un taux de sondage au demi nous permettait d'obtenir un effectif de 625 individus correspondant à une précision de 4 % par rapport à un taux de non conformité des critères de mise sous traitement estimé à 40 %, avec une certaine marge de sécurité ($n = 1,96^2 \cdot p(1-p) / i^2 = 576$ individus pour $p = 0,40$ et $i = 0,04$). Le sondage a été réalisé en sélectionnant les assurés (c'est-à-dire les parents auxquels les enfants étaient rattachés) dont le mois de naissance était impair à partir des systèmes d'information des différents régimes concernés.

2.3. Recueil des informations

Les items recueillis à partir des systèmes d'information permettaient d'accéder aux caractéristiques du patient (mois et année de naissance, sexe, existence d'une affection de longue durée au sens de l'article L. 324-1 du Code de la sécurité sociale), aux renseignements relatifs à l'hormone de croissance remboursée, de connaître l'établissement d'exercice du prescripteur hospitalier annuel à partir du numéro FINESS de l'établissement, le cas échéant d'identifier les autres prescripteurs d'hormone de croissance.

Un médecin conseil a consulté le dossier médical du patient. Il y a recueilli l'indication thérapeutique mentionnée par le prescripteur et a reconstitué l'historique médical du traitement du patient par hormone de croissance, depuis la mise sous traitement jusqu'au 31/08/2001. Un questionnaire papier préétabli a été complété pour chaque patient.

2.4. Anonymisation, saisie et agrégation des données

Les données recueillies ont été validées au niveau régional, anonymisées, puis saisies à l'aide d'un logiciel développé spécialement pour l'enquête sous Epi-Info. Elles ont ensuite été agrégées pour faire l'objet d'une exploitation nationale.

Cette enquête a fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) avec un avis réputé favorable à partir du 21 juillet 2001.

2.5. Référentiels

Les FIT sont rédigées par des experts médicaux sous la responsabilité de la Commission de la Transparence. Les données qui y figurent sont issues de la littérature scientifique à la date de leur rédaction et elles constituent des référentiels médicaux qui permettent de conduire une évaluation des pratiques. En ce qui concerne l'hormone de croissance, le référentiel en vigueur à la date de l'étude était la FIT rédigée en 1997, et annexée aux arrêtés d'inscription au remboursement parus entre 1997 et 2000 [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Nous parlerons dans la suite du texte de "la FIT".

2.6. Analyse des données

2.6.1. Estimation France entière de l'effectif sur 2 ans des patients traités par hormone de croissance

La population étudiée résultait d'un échantillonnage au demi ; les trois principaux régimes d'assurance maladie représentaient 82,8 % de la population protégée [5] : par extrapolation, on pouvait évaluer pour la France entière, l'effectif total et l'effectif dans chaque indication, sur 2 ans (01/09/1999 au 31/08/2001), des patients traités :

$$\text{Effectif France entière} = \frac{\text{effectif de l'échantillon} \times 2 \times 100}{82,8}$$

2.6.2. Données relatives à la croissance

Les observations du Docteur Michel Sempé [12] lui ont permis d'établir des courbes de croissance pour les filles et pour les garçons à partir des moyennes et des écart-types calculés à intervalles réguliers de la naissance à vingt ans. La loi de probabilité de la taille étant une loi de Gauss, la zone de croissance "normale" se situe entre + 2 déviations standard (ou écart type) et - 2 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne. La vitesse de croissance est le gain de taille sur un an. Toutes les déviations standard concernant les tailles et les vitesses de croissance ont été calculées dans SPSS à partir des différentes tailles et dates relevées dans l'observation médicale par extrapolation des tables de référence de Sempé de 1979.

Par exemple, pour la taille du patient à la mise sous traitement, notons :

- taille = taille du patient à la mise sous traitement,
- age = âge du patient à la mise sous traitement,
- Tth = taille moyenne théorique correspondant à cet âge,
- DSth = déviation standard théorique correspondant à Tth,
- A1 = âge de la table de référence immédiatement inférieur à l'âge de mise sous traitement,
- A2 = âge de la table de référence immédiatement supérieur à l'âge de mise sous traitement,
- T1 = taille moyenne correspondant à A1 dans la table de référence,

- DS1 = déviation standard de T1 dans la table de référence,
- T2 = taille moyenne correspondant à A2 dans la table de référence,
- DS2 = déviation standard de T2 dans la table de référence.

La formule utilisée pour calculer l'écart en DS de la taille du patient par rapport à la taille moyenne pour son âge est :

$$\text{Ecart en DS} = \frac{\text{taille} - T_{th}}{DS_{th}}$$

Soit :

$$\text{Ecart en DS} = \frac{\text{taille} - [T1 + (T2 - T1) * (\text{age} - A1) / (A2 - A1)]}{DS1 + (DS2 - DS1) * (\text{age} - A1) / (A2 - A1)}$$

2.6.3. Notion de taille cible

La taille cible est la taille prédictive adulte calculée à partir de la taille des deux parents. Nous l'avons calculée en déviations standards en faisant la moyenne des déviations standards de la taille du père et de la mère.

2.6.4. Données relatives à l'âge osseux

La valeur des âges osseux relevée dans les dossiers médicaux était exprimée par référence à l'atlas de Greulich et Pyle [13].

2.6.5. Données relatives à la taille et au poids de naissance

Pour apprécier les variations de la taille et du poids de naissance, nous avons utilisé les tables établies par Usher et McLean [14].

2.6.6. Evaluation du respect de la FIT

A partir des données de la FIT, nous avons établi pour chaque indication thérapeutique la liste des critères nous permettant d'apprécier le respect du référentiel pour chacune des phases du traitement (tableaux I et II).

Le déficit somatotrope de l'enfant et le déficit somatotrope de l'adulte (DSA) sont deux indications distinctes de l'hormone de croissance. Nous avons considéré que les patients dont l'âge osseux était inférieur à 15 ans pour un garçon ou inférieur à 13 ans pour une fille ou dont l'âge chronologique était inférieur à 20 ans au 31/08/2001, étaient traités pour un DSE. Au-delà de ces valeurs, nous avons considéré que les patients étaient traités pour un DSA, quel qu'ait été l'âge de début du traitement.

Tableau I Critères de diagnostic mentionnés par la fiche d'information thérapeutique* pour chaque indication remboursable de l'hormone de croissance

Indication thérapeutique	Critères de diagnostic
DSE	2 tests d'exploration dynamique des réserves mobilisables en hormone de croissance - déficit complet : 2 épreuves < 10 µUI/ml - déficit partiel : pics entre 10 et 20 µUI/ml - absence de déficit : un seul test ayant entraîné un pic > 20 µUI/ml
RCIU	Taille à la naissance ≤ - 2 DS par rapport à l'âge gestationnel**
Turner	Anomalie au caryotype† : monosomie XO ou délétion partielle du chromosome X ou mosaïque
IRC	Clairance de la créatinine calculée d'après la formule de Schwartz‡ diminuée d'au moins 50 % soit ≤ 60 ml/mn/1,73 m ²

*Arrêté du 24/01/1997 Journal officiel du 29/01/1997

**Les tables de référence utilisées étaient les tables de Usher et Mac Lean

† Compte-tenu de la difficulté dans certains cas de ce diagnostic, nous avons relevé uniquement la présence des résultats d'un caryotype dans le dossier médical

‡ Formule de Schwartz : $\frac{0,55 \cdot \text{taille en cm}}{\text{créatininémie en mg/dl}} = \text{clairance en ml/mn/1,73m}^2$

Tableau II Critères de mise sous traitement mentionnés par la fiche d'information thérapeutique* pour chaque indication remboursable de l'hormone de croissance

	DSE	RCIU	Turner	IRC
Taille à la mise sous traitement	≤ - 2DS	≤ - 3DS		≤ - 2DS
Vitesse de croissance	≤ - 1DS l'année précédente			≤ - 1DS l'année précédente
Age		Fille : 3 à 8 ans Garçon : 3 à 10 ans		> 2 ans
Age osseux**			< 12 ans	Fille : < 11 ans Garçon : < 13 ans
Signes pubertaires				Absents ou minimales
Posologie recommandée en UI/kg/semaine	0,5 à 0,7	1,2	0,7 à 1,0	1,0

*Arrêté du 24/01/1997 Journal officiel du 29/01/1997

** déterminé par référence à l'atlas de Greulich et Pyle

Dans le DSE, la FIT évoque l'intérêt de commencer le traitement dès que le diagnostic est établi avec certitude. Pour tenir compte de cette possibilité, nous avons étudié la mise sous traitement avec comme critères validés par les experts une taille ≤ - 1,7 DS et une vitesse de croissance ≤ - 0,5 DS dans l'année précédente.

Les critères d'arrêt du traitement sont communs aux quatre indications remboursables : vitesse de croissance < 3cm/an, taille supérieure à 1,60 m chez la fille ou 1,70 m chez le garçon, âge osseux supérieur à 13 ans chez la fille ou à 15 ans chez le garçon.

Nous avons calculé la proportion de patients pour lesquels ces critères n'étaient pas respectés, pour chacune des pathologies et chacune des phases du traitement. Cette proportion a été exprimée par rapport au nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles pour évaluer le respect du critère étudié, et non par rapport au nombre total des patients.

2.6.7. Tests statistiques

Les données ont été exploitées à l'aide du logiciel statistique SPSS® version 9.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

L'estimation de l'intervalle de confiance des moyennes a été calculée à l'aide de la formule du sondage aléatoire simple où f est le taux de sondage :

$$IC = \left[\bar{y} - 1,96 \sqrt{(1-f) \frac{s^2}{n}} ; \bar{y} + 1,96 \sqrt{(1-f) \frac{s^2}{n}} \right]$$

De la même façon, l'estimation de l'intervalle de confiance des proportions a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$$IC = \left[p - 1,96 \sqrt{(1-f) \frac{p(1-p)}{n-1}} ; p + 1,96 \sqrt{(1-f) \frac{p(1-p)}{n-1}} \right]$$

Tous les calculs ont été effectués à partir des seules données connues. Les effectifs correspondants ont été précisés dans chaque tableau. Les tests utilisés étaient les tests de comparaison de pourcentages (χ^2 et tests de tendance) et de comparaison de moyennes (analyse de la variance). Pour comparer les répartitions entre les différentes Unions régionales des caisses d'Assurance maladie (URCAM), un test du Chi 2 global a été effectué en excluant la Corse dont les effectifs étaient très faibles. Quand ce test global attestait d'une différence de répartition statistiquement significative, la répartition dans chaque URCAM a été comparée à celle de la France entière considérée comme une répartition de référence.

Les effectifs de patients pris en charge dans les différentes régions URCAM ont été comparés à l'aide d'un indice de type CMF "comparative morbidity figure" après standardisation directe sur l'âge. La population de référence pour la standardisation était la population française de 0 à 19 ans [15] répartie en classes d'âge quinquennales. Le CMF de chaque URCAM était le rapport du taux standardisé de patients traités par hormone de croissance pour la population de moins de 20 ans sur le même taux pour la France métropolitaine. La variance du logarithme népérien du CMF est égale à :

$$\text{Var Ln(CMF)} = \frac{\text{Var TsA}}{\text{TsA}^2} + \frac{\text{Var TF}}{\text{TF}^2}$$

TsA = taux standardisé de la région A

TF = taux France métropolitaine

L'intervalle de confiance de Ln(CMF) a été obtenu par la formule habituelle : $\text{Ln(CMF)} \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\text{var}(\text{Ln(CMF)})}$, puis l'intervalle de confiance du CMF lui-même en prenant l'exponentielle des bornes.

Le seuil du risque alpha de 1^{ère} espèce a été fixé à 5 %.

3. RESULTATS

3.1. Résultats généraux

3.1.1 Taux de codage

Le taux de codage des médicaments pour les six derniers mois de l'enquête était supérieur à 80 % pour presque toutes les Caisses primaires d'Assurance maladie (CPAM) à l'exception de deux (Essonne, Pyrénées Orientales), pour lesquelles le taux était compris entre 75 et 80 %. Il était en moyenne de 90,3 % pour l'ensemble du territoire métropolitain. Pour la MSA et pour le régime des professions indépendantes, le taux de codage était supérieur à 90% pour la même période.

3.1.2. Population étudiée

L'échantillon était constitué pour la France entière de 2 929 patients.

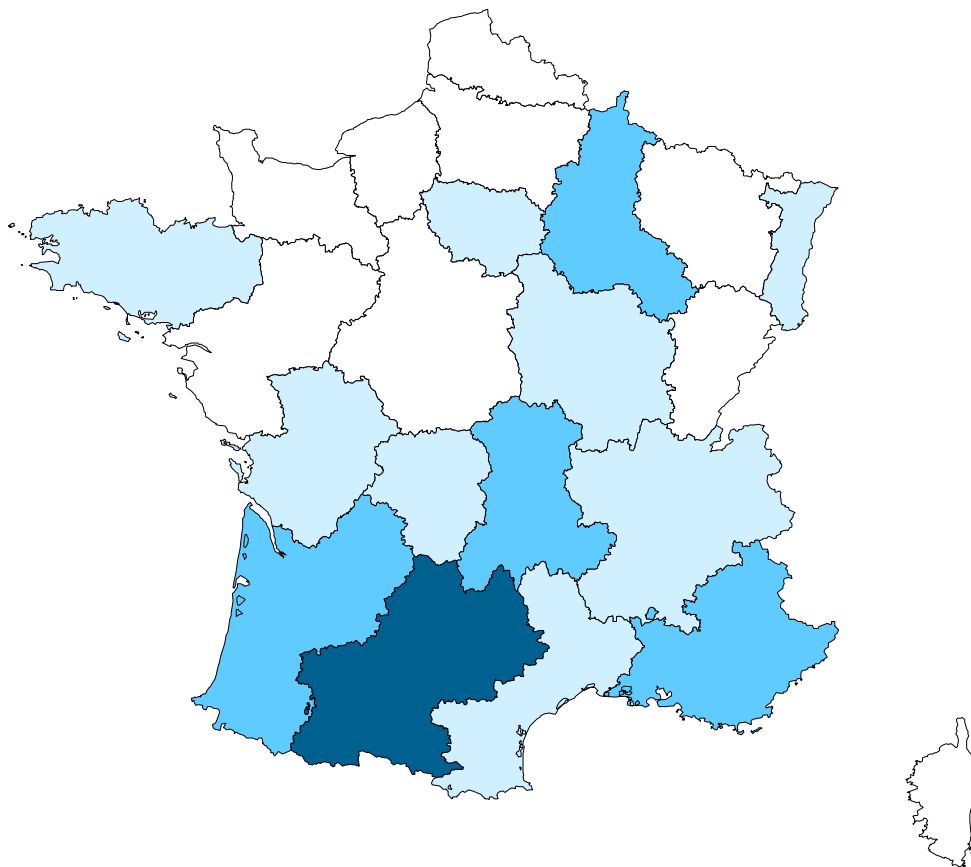
Certaines régions avaient un taux de patients traités par hormone de croissance supérieur à la moyenne française. C'était le cas de la région PACA et surtout de Midi-Pyrénées dont le taux représentait plus du double de la moyenne française. D'autres régions avaient un taux inférieur à cette moyenne. C'était le cas plus particulièrement des régions Centre, Basse-Normandie, Nord-Pas-de-Calais et Lorraine dont le taux était presque deux fois inférieur à la moyenne française (tableau III). Plus généralement, il existait un gradient Nord Sud (figure 1).

Tableau III Comparaison à l'aide du CMF des taux de patients par URCAM auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Région URCAM	Effectif	Population protégée* de 0 à 19 ans	Taux standardisé pour 100 000 personnes protégées de 0 à 19 ans	CMF**	Intervalle de confiance à 95%
Ile-de-France	601	2 288 068	53,4	1,09	1,06 - 1,12
Champagne-Ardennes	87	286 594	60,6	1,24	1,21 - 1,27
Picardie	73	434 966	33,3	0,68	0,66 - 0,70
Haute-Normandie	82	409 924	39,8	0,81	0,79 - 0,83
Centre	76	482 739	31,3	0,64	0,62 - 0,66
Basse Normandie	38	311 815	24,3	0,50	0,48 - 0,51
Bourgogne	64	312 276	41,5	0,85	0,83 - 0,87
Nord-Pas-de-Calais	149	962 092	30,9	0,63	0,62 - 0,65
Lorraine	57	457 063	24,9	0,51	0,50 - 0,52
Alsace	97	369 305	52,7	1,08	1,05 - 1,10
Franche-Comté	39	236 941	33,1	0,68	0,66 - 0,69
Pays-de-Loire	126	708 042	35,8	0,73	0,71 - 0,75
Bretagne	134	573 188	46,7	0,95	0,93 - 0,98
Poitou-Charentes	80	306 396	52,1	1,06	1,04 - 1,09
Aquitaine	162	515 599	62,7	1,28	1,25 - 1,31
Midi-Pyrénées	259	454 259	114,3	2,34	2,28 - 2,40
Limousin	29	111 741	52,1	1,06	1,04 - 1,09
Rhône-Alpes	285	1 180 634	48,3	0,99	0,96 - 1,01
Auvergne	72	238 267	61,1	1,25	1,22 - 1,28
Languedoc-Roussillon	116	420 589	54,9	1,12	1,09 - 1,15
PACA	299	867 471	68,6	1,40	1,37 - 1,44
Corse	4	44 527	17,8	NC***	
Total France	2 929	11 972 496	48,9	1	

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

- * Calcul effectué à partir des données de : La population protégée par les régimes de Sécurité Sociale au 31 décembre 1999
Dossier études et statistiques n° 48, CNAMTS mai 2001
- ** CMF : Comparative morbidity figure
- *** NC : Non calculé car effectif insuffisant



Taux pour 100 000 personnes protégées
de 0 à 19 ans

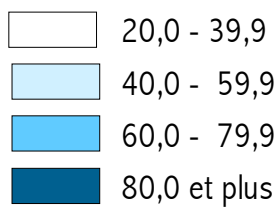


Figure 1 Taux standardisé par URCAM des patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001
Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

La tranche d'âge prédominante était celle des patients âgés de 10 à 14 ans représentant 43,6 % des patients de l'échantillon. Les patients de 15 ans et plus représentaient 20,2 % des patients. L'âge moyen était de 12,6 ans [12,5 ; 12,8] (tableau IV).

Tableau IV Effectif et répartition par âge et sexe des patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Classe d'âge en 2001	Sexe masculin	Sexe féminin	Total	%
0 - 4 ans	140	112	252	8,6
5 - 9 ans	403	406	809	27,6
10 - 14 ans	618	660	1 278	43,6
15 - 19 ans	350	173	523	17,9
≥ 20 ans	25	42	67	2,3
Total	1 536	1 393	2 929	100,0

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

Parmi les 2 929 patients entrant dans le champ de l'étude, 2 773 patients (94,7 % [94,1 ; 95,3]) étaient reconnus atteints d'une affection de longue durée au sens de l'article L. 324-1 du Code de la Sécurité Sociale (CSS).

3.1.3. Prescripteurs

Pour 194 patients (6,6 % [6,0 ; 7,3]), les prescripteurs initiaux d'hormone de croissance étaient des endocrinologues ou des pédiatres qui n'exerçaient pas en établissement dans un service spécialisé ou des médecins dont la spécialité ne les autorisait pas à établir une prescription initiale d'hormone de croissance. Dans ce dernier cas, il s'agissait essentiellement de gynécologues (29 soit 1,0 % des patients), de néphrologues (23 soit 0,8 % des patients) et d'internistes (12 soit 0,4 % des patients).

Tableau V Spécialité et lieu d'exercice des prescripteurs initiaux, pour les patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Spécialité du prescripteur	Service de pédiatrie	Service d'endocrinologie et maladies métaboliques	Services d'endocrinologie pédiatrique	Autre service ou service non individualisé	Hors établissement	Tous lieux d'exercice confondus
Pédiatrie	1 425	6	1 033	27*	33*	2 524
Endocrinologie et maladies métaboliques	58	71	142	9*	35*	315
Autre spécialité	22*	6*	0*	35*	27*	90
Toutes spécialités confondues	1 505	83	1 175	71	95	2 929

* Prescription initiale d'hormone de croissance non autorisée par l'AMM

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.1.4. Indication thérapeutique du traitement par hormone de croissance

3.1.4.1. Effectif et répartition par indication thérapeutique des patients de l'échantillon

Pour 2,6 % [2,1 ; 2,9] des patients, l'indication du traitement n'était pas une indication remboursable (tableau VI). Pour 13 patients, l'indication était un déficit somatotrope de l'adulte. Il s'agissait de 9 hommes et de 4 femmes, âgés de 22 à 60 ans. Pour 59 patients, l'indication ne figurait pas à l'AMM et parmi les 35 patients âgés de plus de 20 ans, 31 femmes recevaient de l'hormone de croissance pour le traitement d'une stérilité.

Tableau VI Effectif et répartition par indication thérapeutique des patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Indication	Effectif	%
Déficit somatotrope de l'enfant	1 710	59,6
Retard de croissance intra-utérin	625	21,8
Syndrome de Turner	368	12,8
Insuffisance rénale chronique	92	3,2
Déficit somatotrope de l'adulte	13	0,5
Indication hors AMM	59	2,1
Toutes indications confondues	2867	100,0

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

Par extrapolation, nous avons estimé l'effectif sur 2 ans des patients traités par hormone de croissance en France. L'effectif total obtenu s'élevait à 7 075 patients, dont 4 130 traités pour un DSE, 1 510 pour un RCIU, 888 pour un syndrome de Turner, 222 pour une IRC, 31 pour un DSA.

La répartition des patients selon les indications a été étudiée dans les différentes URCAM après avoir regroupé l'insuffisance rénale chronique, le déficit somatotrope de l'adulte et les indications hors AMM, qui présentaient de petits effectifs. Cette répartition a été comparée à la répartition France entière considérée comme répartition de référence (tableau VII). La plus forte proportion de patients traités pour un DSE était observée en région Midi-Pyrénées et en région PACA ($p < 10^{-3}$), pour un RCIU en région Rhône-Alpes ($p < 10^{-3}$), et pour d'autres indications en Ile-de-France ($p < 10^{-3}$). Toutefois les contextes étaient différents : en Midi-Pyrénées, le taux de patients traités dans la population protégée âgée de 0 à 19 ans était double de la moyenne nationale alors qu'en Rhône-Alpes et en Ile-de-France il était proche de celui-ci.

Tableau VII Comparaison, pour chaque URCAM, de la répartition des patients par indication thérapeutique à la répartition France entière
Patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Région URCAM	Effectif	DSE (%)	RCIU (%)	TURNER (%)	Autres indications (%)	P*	Données manquantes (%)
Ile-de-France	571	58,3	18,0	13,8	9,8	< 10 ⁻³	5,0
Champagne-Ardennes	86	60,5	19,8	14,0	5,8	NS	1,1
Picardie	72	65,3	25,0	9,7	0	NC**	1,4
Haute-Normandie	80	52,5	26,3	16,3	5,0	NS	2,4
Centre	75	49,3	29,3	14,7	6,7	NC**	1,3
Basse Normandie	37	45,9	21,6	27,0	5,4	NC**	2,6
Bourgogne	64	45,3	23,4	26,6	4,7	NC**	
Nord-Pas-de-Calais	149	47,7	21,5	19,5	11,4	10 ⁻³	
Lorraine	57	57,9	22,8	12,3	7,0	NC**	
Alsace	96	59,4	14,6	17,7	8,3	NS	1,0
Franche-Comté	39	48,7	30,8	15,4	5,1	NC**	
Pays-de-Loire	126	52,4	24,6	14,3	8,7	NS	
Bretagne	133	61,7	19,5	14,3	4,5	NS	0,7
Poitou-Charentes	80	71,3	17,5	8,8	2,5	NS	
Aquitaine	162	61,7	24,1	8,6	5,6	NS	
Midi-Pyrénées	255	80,8	13,3	4,3	1,6	< 10 ⁻³	1,5
Limousin	28	39,3	28,6	25,0	7,1	NC*/	3,4
Rhône-Alpes	279	40,5	41,2	13,6	4,7	< 10 ⁻³	2,1
Auvergne	72	55,6	26,4	13,9	4,2	NC**	
Languedoc-Roussillon	116	70,7	17,2	10,3	1,7	0,06	
PACA	286	74,8	14,7	8,4	2,1	< 10 ⁻³	4,3
Corse	4	50,0	0,0	0,0		NC**	
France entière	2867	59,6	21,8	12,8	5,7		2,1

* p : significativité du Chi2 de comparaison de la répartition dans chaque URCAM à la répartition France entière considérée comme référence

** NC : non calculé car effectif insuffisant pour la validité du test du Chi 2

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.1.4.2. Effectif et répartition par indication thérapeutique des patients traités au 31/08/2001

Parmi les 2 867 patients pour lesquels l'indication du traitement était connue, 2 241 avaient un traitement en cours au 31/08/2001. Il n'y avait pas de différence de répartition par indication traitée entre la population totale étudiée et la population traitée au 31/08/2001 (tableau VIII).

Tableau VIII Effectif et répartition par indication thérapeutique des patients, auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 31/09/1999 et le 31/08/2001, et poursuivant leur traitement au 31/08/2001

Indication thérapeutique	Effectif	%
DSE	1 346	60,1
RCIU	497	22,2
Turner	301	13,4
IRC	61	2,7
Autre pathologie	36	1,6
Toutes indications confondues	2241	100,0

3.1.5. Prescripteurs autorisés et indications thérapeutiques remboursables

Dans deux régions, le taux de patients ayant bénéficié d'une prescription initiale d'hormone de croissance par un médecin non autorisé par l'AMM ou dans une indication thérapeutique non remboursable était supérieur à la moyenne nationale (tableau IX). Il s'agissait de l'Alsace (15,6 %) et de la région PACA (14,7 %).

Tableau IX

Comparaison dans chaque URCAM du taux de patients ayant bénéficié d'une prescription initiale d'hormone de croissance par un médecin non autorisé par l'AMM ou dans une indication thérapeutique non remboursable, au taux de ces patients France entière. Patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Région URCAM	Effectif	Non respect de l'un au moins des critères (%)	p*	Données manquantes (%)
Ile-de-France	571	6,7	NS	5,0
Champagne-Ardenne	86	5,8	NS	1,1
Picardie	72	0,0	NC**	1,4
Haute-Normandie	80	3,8	NS	2,4
Centre	75	13,3	NS	1,3
Basse Normandie	37	8,1	NC**	2,6
Bourgogne	64	12,5	NS	0,0
Nord-Pas-de-Calais	149	10,1	NS	0,0
Lorraine	57	10,5	NC**	0,0
Alsace	96	15,6	< 0,02	1,0
Franche-Comté	39	7,7	NC**	0,0
Pays-de-Loire	126	7,1	NS	0,0
Bretagne	133	3,8	NS	0,7
Poitou-Charentes	80	2,5	NS	0,0
Aquitaine	162	4,3	NS	0,0
Midi-Pyrénées	255	8,2	NS	1,5
Limousin	28	7,1	NC**	3,4
Rhône-Alpes	279	7,2	NS	2,1
Auvergne	72	2,8	NS	0,0
Languedoc-Roussillon	116	2,6	0,04	0,0
PACA	286	14,7	< 10 ⁻³	4,3
Corse	4	0,0	NC**	0,0
France entière	2867	7,6		2,1

* p : significativité du Chi2 de comparaison de la répartition dans chaque URCAM à la répartition France entière considérée comme référence

**NC : non calculé car effectif insuffisant pour la validité du test du Chi 2

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.2 Déficit somatotrope de l'enfant

3.2.1. Description de la population traitée

L'échantillon était constitué de 1 710 patients. Leur âge moyen en 2001 était de 12,9 ans [12,7 ; 13,0]. Le sex ratio garçons/filles était de 1,6, significativement différent de celui de la population générale de moins de 20 ans qui est de 1,05 ($p < 10^{-3}$) [15]. Le dossier médical du patient mentionnait une pathologie sévère

associée au diagnostic de déficit somatotrope pour 22,4% [21,0 ; 23,8] des patients (tableau X).

Tableau X Caractéristiques des patients traités pour DSE auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 1710)

	Effectif	%
Sexe		
Garçons	1 055	61,7
Filles	655	38,3
Classe d'âge en 2001		
0 – 4 ans	64	3,7
5 – 9 ans	303	17,7
10 – 14 ans	773	45,2
≥ 15 ans	570	33,3
Pathologie sévère associée	383	22,4
<i>dont :</i>		
<i>Malformation ou anomalie chromosomique</i>	84	
<i>(dont ostéochondroplasia)</i>	(9)	
<i>Tumeur maligne de la tête, du système nerveux central ou de l'hypophyse</i>	69	
<i>Leucémie</i>	50	
<i>Cranio-pharyngiome</i>	35	
<i>Malformation congénitale du système nerveux central</i>	25	
<i>Radiothérapie sans autre précision</i>	11	
<i>Diabète insipide</i>	9	
<i>Adénome hypophysaire</i>	4	
<i>Corticothérapie au long cours</i>	4	
Données CNAMTS/CANAM/CCMSA		

Dans la population générale, la taille moyenne des hommes est de 175,3 (6,0 cm) et la taille moyenne des femmes est de 163,3 (5,6 cm) [12].

Dans notre échantillon, la taille moyenne des pères et la taille moyenne des mères était significativement inférieure (tableau XI). La taille cible a pu être calculée pour 1 557 patients et elle était de – 0,7 DS.

Tableau XI Taille des parents des patients traités pour DSE auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Taille moyenne	Ecart à la moyenne de la population générale	p
Père	171,4cm [171,2;171,7]	-0,64DS [-0,68 -0,60]	<10 ⁻³
Mère	158,9cm [158,6;159,1]	-0,79DS [-0,83 -0,75]	<10 ⁻³
Données CNAMTS/CANAM/CCMSA			

3.2.2. Modalités de mise sous traitement

Aucun test dynamique ne figurait au dossier médical pour 181 patients (10,6 % [9,6 ; 11,6]). Parmi les 1 287 patients pour lesquels les résultats des tests dynamiques étaient connus, 209 patients (16,2 % [14,8 ; 17,7]) ne présentaient pas de déficit en hormone de croissance. Parmi les 823 patients présentant un déficit total ou partiel en hormone de croissance pour lesquels les données étaient disponibles, 369 patients (44,8 % [42,4 ; 47,2]), avaient une taille ou une vitesse de croissance dans l'année précédente supérieure aux valeurs fixées par la FIT pour débuter un traitement. En prenant comme seuils un déficit de taille ≤ – 1,7 DS et

une vitesse de croissance $\leq -0,5$ DS dans l'année précédant le traitement, 263 patients (32,0 % [29,7 ; 34,2]) ne remplissaient pas ces critères moins contraignants que ceux de la FIT (tableau XII).

Une cause identifiée au déficit en hormone de croissance a été mentionnée pour 513 patients (30,0 % [28,5 ; 31,5]).

Une exploration de la région hypothalamo-hypophysaire par IRM (ou éventuellement tomodensitométrie) a été réalisée pour 1 288 patients (75,3 % [73,9 ; 76,8]).

Le traitement de 20,9 % des patients avait débuté à une posologie supérieure à la posologie recommandée, avec un maximum de 3,0 UI/kg/semaine.

La posologie initiale, actuellement recommandée, est plus élevée qu'au début de l'utilisation de l'hormone de croissance. C'est pourquoi une recherche complémentaire a été effectuée pour les patients traités à des posologies inférieures à 0,5 UI/kg/semaine. Elle a permis de constater que pour ce sous-groupe, le traitement avait été débuté avant 1998 dans 82 % des cas.

Tableau XII Modalités de mise sous traitement des patients traités pour DSE auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Age (n = 1683)*			
0 – 4 ans	369	21,9	Sans objet
5 – 9 ans	591	35,1	Sans objet
10 – 14 ans	637	37,9	Sans objet
≥ 15 ans	86	5,1	Sans objet
Réalisation d'explorations dynamiques des réserves mobilisables en hormone de croissance (n = 1 710)			
2 tests	1 403	82,0	+
1 test	126	7,4	-
Pas de test	181	10,6	-
Résultat des tests (n = 1 287)			
Déficit complet	387	30,1	+
Déficit partiel	691	53,7	+
Absence de déficit	209	16,2	-
Taille (n = 1676)			
≤ -2DS	1 260	75,2	+
] -2DS à -1,7DS]	176	10,5	-
> -1,7DS	240	14,3	-
Vitesse de croissance dans l'année précédant le traitement (n = 1 276)			
≤ -1DS	1 260	75,2	+
] -1DS à -0,5DS]	176	10,5	-
> 0,5DS	240	14,3	-
Taille et vitesse de croissance chez les patients présentant un déficit (n = 823)			
Les 2 critères sont remplis	454	55,2	+
Un au moins des 2 critères n'est pas rempli	369	44,8	-
Posologie en UI/kg/semaine (n = 1651)			
< 0,5	96	5,8	-
[0,5 – 0,7]	1210	73,3	+
]0,7 – 0,9]	167	10,1	-
> 0,9	178	10,8	-

* Age moyen 8,7 ans [8,5;8,8]

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.2.3. Arrêt du traitement

A la fin de la période étudiée, le traitement avait été interrompu sans notion de reprise pour 364 patients (21,3 % [20,0 ; 22,7]). Un ou plusieurs motifs avaient conduit à cet arrêt du traitement. Le motif le plus fréquent était l'atteinte de la limite supérieure de taille ou d'âge osseux prévue par la FIT (tableau XIII).

Tableau XIII Motif de l'arrêt du traitement des patients traités pour DSE auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 364 patients)

Motif de l'arrêt du traitement	Effectif*
Atteinte de la limite de taille ou d'âge osseux	241
Décision du patient ou de sa famille	65
Réponse insuffisante au traitement	30
Effet indésirable	12
Autre	31
Non précisé	16

* un ou plusieurs motifs étaient recensés par patient

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

A la fin de la période d'observation, 1 346 patients poursuivaient leur traitement. Parmi les 824 patients pour lesquels le gain de taille, l'âge osseux et la taille étaient connus, 138 patients (16,7 % [14,9 ; 18,6]) auraient dû arrêter leur traitement selon les critères définis par la FIT. Parmi les patients qui avaient débuté leur traitement en conformité avec la FIT, les données étaient disponibles pour 254 patients et 38 d'entre eux (15,0 % [11,9 ; 18,1]) auraient dû arrêter leur traitement (tableau XIV).

Tableau XIV Suivi des critères d'arrêt du traitement pour les patients poursuivant un traitement pour DSE au 31/08/2001 (n = 1 346)

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
<i>Gain de taille sur la dernière année de traitement observée (n = 881)</i>			
≥ 3cm	847	96,1	+
< 3cm	34	3,9	-
<i>Age osseux</i>			
<i>Filles (n = 412)</i>			
≤ 13 ans	355	86,2	+
> 13 ans	57	13,8	-
<i>Garçons (n = 664)</i>			
≤ 15 ans	618	93,1	+
> 15 ans	46	6,9	-
<i>Filles + garçons (n = 1 076)</i>			
Limite non dépassée	973	90,4	+
Limite dépassée	103	9,6	-
<i>Taille</i>			
<i>Filles (n = 334)</i>			
≤ 1,60m	321	96,1	+
> 1,60m	13	3,9	-
<i>Garçons (n = 593)</i>			
≤ 1,70m	575	97,0	+
> 1,70m	18	3,0	-
<i>Filles + garçons (n = 927)</i>			
Limite non dépassée	896	96,7	+
Limite dépassée	31	3,3	-
<i>Gain de taille, âge osseux et taille (n = 824)</i>			
Pas de motif d'arrêt	686	83,3	+
Au moins un motif d'arrêt	138	16,7	-

Gain de taille, âge osseux et taille des patients qui remplissaient les conditions de mise sous traitement (n = 254)

Pas de motif d'arrêt	216	85,0	+
Au moins un motif d'arrêt	38	15,0	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.2.4. Bénéfice du traitement

Au terme de la première année de traitement, on observait une évolution staturale favorable ($\geq + 0,5DS$) pour 927 (68,6 % [66,8 ; 70,3]) des patients (tableau XV). Le gain de taille moyen était significativement différent ($p = 10^{-3}$) selon la gravité du déficit somatotrope (tableau XV).

Tableau XV Gain de taille après un an de traitement, selon la gravité du déficit somatotrope, des patients traités pour DSE auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 1287)

	Effectif	Gain de taille moyen en DS
Déficit somatotrope complet	387	+1,04
Déficit somatotrope partiel	691	+0,68
Absence de déficit	209	+0,55

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

Pour les traitements menés en continu, la durée moyenne de traitement observée était de 4,6 ans [4,4 ; 4,7] et le gain de taille moyen annuel de + 0,42 DS [0,40 ; 0,44].

Pour les traitements menés de manière discontinue, la durée moyenne de traitement observée était de 6,6 ans [6,3 ; 7,0] et le gain de taille moyen annuel de +0,28 DS [0,25 ; 0,30] (tableau XVI).

Tableau XVI Evolution staturale sur la durée totale de traitement observée pour les patients traités pour DSE auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Durée moyenne de traitement observée en années	Gain de taille moyen annuel en DS	Gain de taille moyen total en DS
<i>Traitement continu (n = 980)</i>	4,6	+0,42	+1,9
<i>Traitement discontinu (n = 159)</i>	6,6	+0,28	+1,8

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.3. Retard de croissance intra utérin

3.3.1. Description de la population traitée

L'échantillon était constitué de 625 patients. Leur âge moyen en 2001 était de 9,9 ans [9,7 ; 10,1]. Le sex-ratio garçons/filles était de 1,25 alors qu'il est de 1,05 dans la population des enfants âgés de moins de 15 ans ($p = 0,03$) [15]. Pour 93 enfants (16,1 % [14,0 ; 18,2]), la taille à la naissance était $> - 2 DS$. Pour 112 enfants (17,9 % [15,8 ; 20,1]) une pathologie sévère avait été identifiée (tableau XVII).

Les enfants étaient issus d'une naissance multiple dans 10,6 % [8,9 ; 12,3] des cas, alors que dans la population générale la proportion est de 1,1 % ($p < 10^{-3}$).

Dans 75 % des cas, la durée de la gestation était supérieure ou égale à 37 semaines d'aménorrhée. Elle était inférieure à 33 semaines dans 8,7 % des cas.

Tableau XVII Caractéristiques des patients traités pour RCIU auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Effectif	%
Sexe		
Garçons	347	55,5
Filles	278	44,5
Classe d'âge en 2001 (n=625)		
0 - 4 ans	44	7,0
5 - 9 ans	269	43,0
10 - 14 ans	258	41,3
≥ 15 ans	54	8,6
Taille à la naissance (n = 579)		
≤ - 2 DS	486	83,9
] -2DS à - 1,7DS]	26	4,5
] -1,7DS à 0DS]	57	9,8
> 0DS	10	1,8
Poids à la naissance (n = 584)		
≤ - 2 DS	255	43,7
> - 2 DS	329	56,3
Pathologie sévère associée		
dont :	112	17,9
Malformation ou anomalie chromosomique (dont ostéochondrodysplasie)	75 (12)	
Maladie neurologique ou retard mental	14	
Maladies endocriniennes ou métaboliques	12	
Corticothérapie au long cours	10	
Scoliose	1	

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

La taille moyenne des pères et la taille moyenne des mères était significativement inférieure à celle de la population générale [12] des hommes et de la population générale des femmes (tableau XVIII). La taille cible a pu être calculée pour 543 patients et elle était de - 1,2 DS.

Tableau XVIII Taille des parents des patients traités pour RCIU auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Taille moyenne	Ecart à la moyenne de la population générale	p
Père	169,2 cm [168,8;169,6]	-1,01 DS [-1,08 -0,95]	$<10^{-3}$
Mère	155,9 cm [155,5;156,3]	-1,32 DS [-1,39 -1,25]	$<10^{-3}$

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.3.2. Modalités de mise sous traitement

Plus du tiers des patients avait à la mise sous traitement une taille $> - 3$ DS, limite fixée par la FIT. Cette proportion a augmenté chaque année depuis 1997 ($p = 10^{-3}$). Parmi les 482 patients nés avec une taille $\leq - 2$ DS correspondant à la

définition du RCIU dans le libellé de l'indication thérapeutique de la FIT, et pour lesquels les données étaient disponibles, 216 patients (44,8 %) avaient une taille ou un âge, à la mise sous traitement, non conformes à ceux définis par la FIT. La posologie recommandée n'était pas respectée pour 23,4 % des patients. La posologie maximale relevée était de 2,2 UI/kg/semaine (tableau XIX).

Tableau XIX Modalités de mise sous traitement des patients traités pour RCIU auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Taille (n = 613)			
≤ - 3 DS	397	64,8	+
] -3DS à -2,5DS]	161	26,3	-
] -2,5DS à -2DS]	37	6,0	-
> -2DS	18	2,9	-
Proportion de patients de taille > - 3DS			
Année 1997	29/116	25,0	-
Année 1998	38/107	35,5	-
Année 1999	42/111	37,8	-
Année 2000	58/135	43,0	-
Janvier à août 2001	31/68	45,6	-
Age			
Filles (n = 276)			
< 3 ans	10	3,6	-
3 - 8 ans	207	75,0	+
≥ 9 ans	59	21,3	-
Garçons (n = 341)			
Moins de 3 ans	12	3,5	-
3 à 10 ans	290	85,1	+
11 ans ou plus	39	11,5	-
Taille et âge à la mise sous traitement des patients de taille à la naissance ≤ - 2DS (n = 482)			
Les 2 critères sont remplis	266	55,2	+
L'un au moins des 2 critères n'est pas rempli	216	44,8	-
Posologie en UI/kg/semaine (n = 603)			
< 1,1	87	14,4	-
[1,1 à 1,3]	462	76,6	+
> 1,3	54	9,0	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.3.3. Conduite du traitement

3.3.3.1. Protocoles de traitement

L'étude du dossier médical des patients a permis de reconstituer l'historique de leur traitement.

A la fin de la période d'observation, la mise sous traitement de 295 enfants remontait à plus de 3 ans (figure 2).

Un traitement continu de trois ans, tel qu'il est préconisé par la FIT, avait été conduit pour 239 patients (81,0 %). Après cette période de 3 ans, un arrêt du traitement était constaté pour 138 patients. Pour 46 d'entre eux, le traitement avait été repris après interruption. Un net ralentissement de la croissance avait été constaté pendant la période d'interruption chez 35 (76,1 %) de ces 46 enfants. Le traitement continu avait été poursuivi

au-delà des 3 ans pour 101 patients (durée moyenne de traitement : 4 ans).
Le traitement était toujours en cours, au 31/08/2001, pour 88 d'entre eux.

Le traitement avait été interrompu avant les 3 ans recommandés par la FIT
chez 56 patients (9,0 %). Il avait été repris pour 33 d'entre eux.

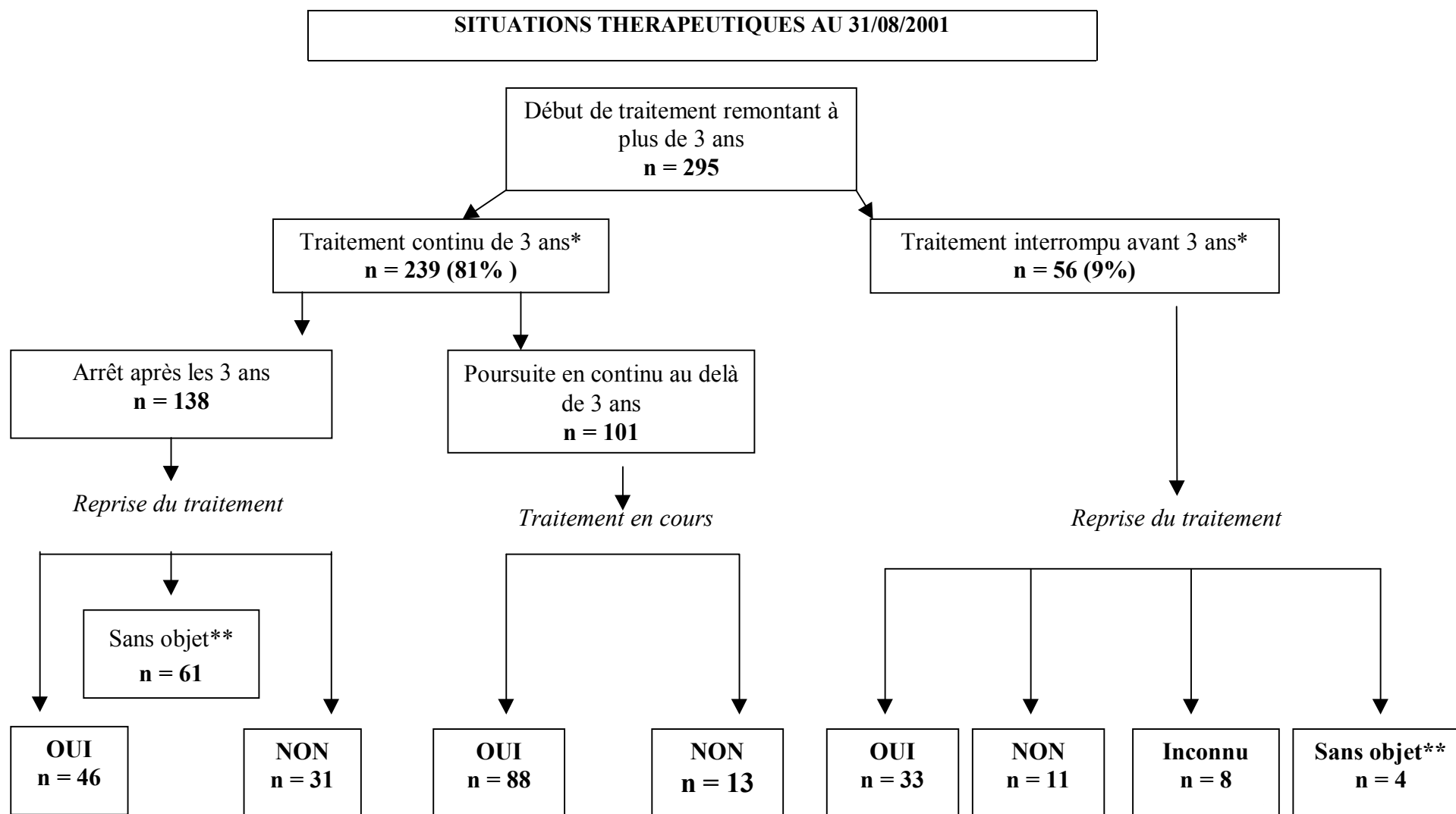


Figure 2 Conduite du traitement des enfants traités pour RCIU auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001 - Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

* FIT 1997 : Le traitement est poursuivi 3 ans. Pour les enfants de taille > - 2 DS, interruption 1 an, reprise éventuelle en cas de ralentissement de la croissance; pour enfants de taille ≤ -2 DS, poursuite.

**Sans objet : l'interruption du traitement date de mois d'un an.

3.3.3.2 Motifs d'arrêt du traitement

A la fin de la période étudiée, le traitement avait été interrompu sans notion de reprise pour 120 patients (19,2 %). Un ou plusieurs motifs avaient conduit à arrêter le traitement (tableau XX).

Tableau XX Motif de l'arrêt du traitement des patients traités pour RCIU auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 120 patients)

Motif de l'arrêt du traitement	Effectif*
Rattrapage statural	43
Limite d'âge osseux dépassée	14
Décision du patient ou de sa famille	12
Réponse insuffisante au traitement	3
Effet indésirable	1
Autre	36
Non précisé	19

* un ou plusieurs motifs étaient recensés par patient

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.3.3.3. Suivi des critères d'arrêt du traitement

A la fin de la période d'observation, 497 patients poursuivaient leur traitement. Parmi les 198 patients pour lesquels le gain de taille, l'âge osseux et la taille étaient connus, 25 patients (12,6 % [9,3 ; 15,9]) auraient dû arrêter leur traitement selon les critères définis par la FIT. Parmi les patients qui avaient débuté leur traitement en conformité avec la FIT, les données étaient disponibles pour 97 patients et 8 d'entre eux (8,2 % [4,4 ; 12,1]) auraient dû arrêter leur traitement (tableau XXI).

Pour 8 patients, la notion d'arrêt n'était pas connue.

Tableau XXI Suivi des critères d'arrêt du traitement pour les patients poursuivant un traitement pour RCIU au 31/08/2001 (n = 497)

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Gain de taille sur la dernière année de traitement observée (n = 222)			
≥ 3cm	211	95,0	+
< 3cm	11	5,0	-
Age osseux			
<i>Filles (n = 153)</i>			
≤ 13 ans	141	92,2	+
> 13 ans	12	7,8	-
<i>Garçons (n = 190)</i>			
≤ 15 ans	185	97,4	+
> 15 ans	5	2,6	-
<i>Filles + garçons (n = 343)</i>			
Limite non dépassée	326	95,0	+
Limite dépassée	17	5,0	-
Taille			
<i>Filles (n = 99)</i>			
≤ 1,60m	99	100,0	+
> 1,60m	0	0,0	-
<i>Garçons (n= 142)</i>			
≤ 1,70m	142	100,0	+
> 1,70m	0	0,0	-
Gain de taille, âge osseux et taille (n = 198)			
Pas de motif d'arrêt	173	87,4	+
Au moins un motif d'arrêt	25	12,6	-
Gain de taille, âge osseux et taille des patients qui remplissaient les conditions de mise sous traitement (n = 97)			
Pas de motif d'arrêt	89	91,8	+
Au moins un motif d'arrêt	8	8,2	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.3.4. Bénéfice du traitement

Après un an de traitement, le gain de taille moyen était de + 0,85 DS [0,82 ; 0,88]. Il n'existait pas de différence significative à un an entre le gain de taille des patients ayant interrompu leur traitement avant 3 ans, et celui des patients ayant poursuivi leur traitement en continu pendant 3 ans.

Après 3 ans de traitement continu, le gain de taille moyen annuel était de + 0,51 DS [0,50 ; 0,52], soit + 1,5 DS de gain moyen total (tableau XXII).

Tableau XXII Bénéfice du traitement pour les patients traités pour RCIU auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Gain de taille moyen annuel en DS
Après un an de traitement (n = 490)	
Traitement interrompu avant 3 ans	+0,76
Traitement continu de 3 ans	+0,91
Tous les patients	+0,85
Après trois ans de traitement continu (n = 208)	
	+0,51

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.4. Syndrome de Turner

3.4.1. Description de la population traitée

L'échantillon était constitué de 368 filles.

Leur âge moyen en 2001 était de 12,5 ans [12,3 ; 12,8].

Pour 32 filles (8,7 % [6,7 ; 10,7]), une pathologie sévère était associée au syndrome de Turner (tableau XXIII).

Tableau XXIII Caractéristiques des patientes traitées pour un syndrome de Turner auxquelles au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Effectif	%
Classe d'âge en 2001 (n=367)		
0 – 4 ans	17	4,6
5 – 9 ans	79	21,5
10 – 14 ans	160	43,6
≥ 15 ans	111	30,2
Caryotype présent au dossier médical(n = 368)		
Oui	365	99,2
Non	3	0,8
Pathologie sévère associée		
dont pathologies en rapport avec le syndrome de Turner :	32	8,7
<i>Malformation cœur ou poumon</i>	14	
<i>Anomalie thyroïdienne</i>	5	
<i>Malformation appareil urinaire</i>	3	
<i>Ostéochondrodysplasie</i>	2	
<i>Retard mental ou troubles de l'acquisition scolaire</i>	2	
dont autre pathologie :		
<i>Affection neuro-musculaire</i>	3	
<i>Corticothérapie au long cours</i>	2	
<i>Tumeur maligne du pancréas</i>	1	

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

La taille moyenne des pères et la taille moyenne des mères était significativement inférieure à celle de la population générale [12] des hommes et de la population générale des femmes (tableau XXIV).

Tableau XXIV Taille des parents des patientes traitées pour un syndrome de Turner auxquelles au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Taille moyenne	Ecart à la moyenne de la population générale	p
Père	173,6 cm [173,1;174,1]	-0,3 DS [-0,2 -0,4]	<10 ⁻³
Mère	161,0 cm [160,5;161,5]	-0,4 DS [-0,3 -0,5]	<10 ⁻³

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.4.2. Modalités de mise sous traitement

Selon la FIT, 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 ≤ -2 DS par rapport à la courbe de Sempé. (tableau XXV)

Tableau XXV Modalités de mise sous traitement des patientes traitées pour un syndrome de Turner auxquelles au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Age (n=362)			
0 – 4 ans	129	35,6	Sans objet
5 – 9 ans	141	39,0	Sans objet
10 – 14 ans	80	22,1	Sans objet
≥ 15 ans	12	3,3	Sans objet
Taille en DS par rapport aux courbes de Sempé (n = 361)			
≤ - 4	42	11,4	Sans objet
] -4 à -3]	92	25,0	Sans objet
] -3 à -2[143	39,6	Sans objet
] -2 à -1]	72	19,6	Sans objet
> -1	12	3,3	Sans objet
Age osseux des patientes pour lesquelles un caryotype était présent (n = 284)			
< 12 ans	267	94,0	+
≥ 12 ans	17	6,0	-
Posologie en UI/kg/semaine (n = 357)			
<0,7	29	8,1	-
[0,7-0,9]	274	76,8	+
>0,9	54	15,1	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.4.3. Arrêt du traitement

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 (tableau XXVI).

Tableau XXVI Motif de l'arrêt du traitement des patientes traitées pour un syndrome de Turner auxquelles au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 68 patientes)

Motif de l'arrêt du traitement	Effectif*
Limite de taille ou d'âge osseux dépassée	47
Réponse insuffisante au traitement	14
Décision de la patiente ou de sa famille	6
Effet indésirable	1
Autre motif	3
Non précisé	2

* un ou plusieurs motifs étaient recensés par patient

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

A la fin de la période d'observation, 301 des 368 patientes poursuivaient leur traitement. Le gain de taille, l'âge osseux et la taille étaient connus pour 206 de ces patientes. Parmi elles, 27 patientes (13,1 % [9,8 ; 16,4]) auraient dû arrêter leur traitement selon les critères définis par la FIT. Parmi les 161 patientes qui avaient débuté leur traitement dans le respect de la FIT et pour lesquelles les données étaient disponibles, 21 patientes (13,0 % [9,4 ; 16,7]) auraient dû arrêter leur traitement (tableau XXVII).

Tableau XXVII Suivi des critères d'arrêt du traitement pour les patientes traitées pour un syndrome de Turner auxquelles au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 301)

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Gain de taille sur la dernière année de traitement observée (n = 225)			
≥ 3cm	210	93,3	+
< 3cm	15	6,7	-
Age osseux (n = 245)			
≤ 13 ans	225	91,8	+
> 13 ans	20	8,2	-
Taille (n = 241)			
≤ 1,60 m	241	100,0	+
> 1,60 m	0	0,0	-
Gain de taille, âge osseux et taille (n = 206)			
Pas de motif d'arrêt	179	86,9	+
Au moins un motif d'arrêt	27	13,1	-
Gain de taille, âge osseux et taille des patientes mises sous traitement dans le respect de la FIT (n = 161)			
Pas de motif d'arrêt	140	87,0	+
Au moins un motif d'arrêt	21	13,0	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.4.4. Bénéfice du traitement

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 aux courbes de croissance du syndrome Turner. Il était de + 0,19 DS [0,17 ; 0,21] par rapport aux courbes de croissance de Sempé (tableau XXVIII).

Tableau XXVIII Evolution staturale sur la durée moyenne de traitement observée pour les patientes traitées pour un syndrome de Turner auxquelles au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 240)

	Durée moyenne de traitement observée en années	Gain de taille moyen annuel en DS	Gain de taille moyen total en DS
<i>Evolution staturale par rapport aux courbes du Turner</i>	5,6	+0,42	+2,35
<i>Evolution staturale par rapport aux courbes de Sempé</i>	5,6	+0,19	+1,06

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.5. Insuffisance rénale chronique

3.5.1. Description de la population traitée

L'échantillon était constitué de 92 patients. Leur âge moyen en 2001 était de 11,1 ans [10,4 ; 11,8].

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 ($p < 10^{-3}$) [15].

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

était retrouvée pour 9 patients : malformations et anomalies chromosomiques (6 patients), anémie hémolytique ou purpura (2 patients), cirrhose du foie (1 patient).

Au total, le dossier médical de 26 enfants (28,3 % [21,7 ; 34,8] portait la mention d'une pathologie sévère.

3.5.2. Modalités de mise sous traitement

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 (tableau XXIX).

La posologie moyenne était de 1,04 UI/kg/semaine.

Tableau XXIX Modalités de mise sous traitement des patients traités pour IRC auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Clairance de la créatinine selon la formule de Schwartz en $\text{ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ (n = 83)			
< 60	80	96,4	+
]60 – 75[3	3,6	-
≥ 75	0	0,0	-
Taille (n = 92)			
$\leq -2\text{DS}$	66	71,7	+
] – 2DS à 1,7DS]	7	7,6	-
] – 1,7DS à 0DS]	16	17,4	-
> 0DS	3	3,3	-
Age (n = 92)			
> 2 ans	86	93,5	+
≤ 2 ans	6	6,5	-
Age osseux			
<i>Filles (n = 20)</i>			
< 11 ans	17	85,0	+
≥ 11 ans	3	15,0	-
<i>Garçons (n = 45)</i>			
< 13 ans	44	97,8	+
≥ 13 ans	1	2,2	-
<i>Filles + garçons (n = 65)</i>			
Limite non dépassée	41	93,8	+
Limite dépassée	4	6,2	-
Vitesse de croissance l'année précédant le traitement (n = 72)			
$\leq -1\text{DS}$	51	70,8	+
> -1 DS	21	29,2	-
Signes pubertaires (n = 86)			
Absents ou minimes	76	88,4	+
Présents	10	11,6	-
Taille, âge, âge osseux, vitesse de croissance, signes pubertaires chez les patients atteints d'IRC (n = 40)			
Tous les critères remplis	16	40,0	+
L'un au moins des critères non remplis	24	60,0	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

3.5.3. Arrêt du traitement

A la fin de la période étudiée, le traitement de 31 patients (37,7 % [36,8 ; 40,6]) était arrêté sans notion de reprise. Dans 21 cas, l'arrêt était consécutif à une transplantation rénale.

Le traitement était poursuivi par 61 patients. Parmi les 27 patients pour lesquels les données étaient disponibles, 5 patients (18,5 % [8,0 ; 29,1]) auraient dû arrêter leur traitement selon les critères définis par la FIT. Parmi les 4 patients qui avaient débuté leur traitement dans le respect de la FIT et pour lesquels les données étaient disponibles, aucun ne remplissait un critère d'arrêt du traitement (tableau XXX).

Tableau XXX Suivi des critères d'arrêt du traitement pour les patients traités pour IRC auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/8/2001 (n = 61)

	Effectif	%	Conformité aux données de la FIT
Gain de taille sur la dernière année de traitement observée (n = 34)			
≥ 3cm	30	88,2	+
< 3cm	4	11,8	-
Age osseux			
<i>Filles (n = 7)</i>			
≤ 13 ans	7	100,0	+
> 13 ans	0	0,0	-
<i>Garçons (n = 30)</i>			
≤ 15 ans	28	93,3	+
> 15 ans	2	6,7	-
<i>Filles + garçons (n = 37)</i>			
Limite non dépassée	35	94,6	+
Limite dépassée	2	5,4	-
Taille			
<i>Filles (n = 9)</i>			
≤ 1,60m	9	100,0	
> 1,60m	0	0,0	
<i>Garçons (n = 28)</i>			
≤ 1,70m	28	100,0	
> 1,70m	0	0,0	
<i>Filles + garçons (n = 37)</i>			
Limite non dépassée	37	100,0	
Limite dépassée	0	0,0	
Gain de taille, âge osseux et taille (n = 27)			
Pas de motif d'arrêt	22	81,5	+
Au moins un motif d'arrêt	5	18,5	-
Gain de taille, âge osseux et taille des patients mis sous traitement dans le respect de la FIT (n = 4)			
Pas de motif d'arrêt	4	100,0	+
Au moins un motif d'arrêt	0	0,0	-

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

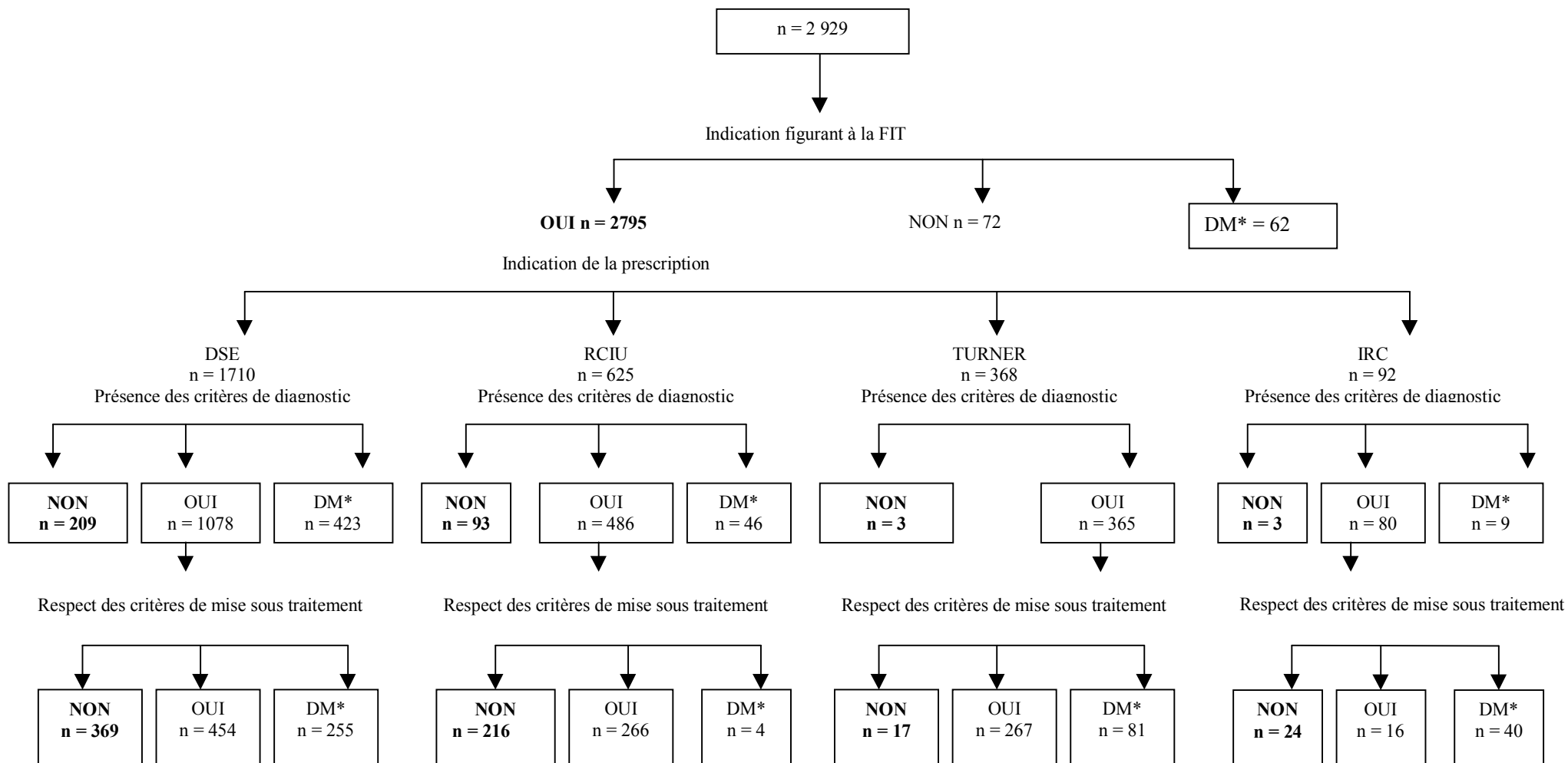
3.5.4. Bénéfice du traitement

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.

3.6 Respect de la FIT toutes indications confondues

L'étude du respect des conditions énoncées par la FIT pour débiter un traitement comprenait plusieurs étapes successives : l'indication mentionnée par le prescripteur devait être remboursable, les critères de diagnostic devaient correspondre à l'indication remboursable mentionnée, les critères de mise sous traitement (taille, âge osseux ...) devaient être remplis. Les 2 929 patients ont été répartis en fonction de la disponibilité des informations et du respect des critères à chacune de ces étapes (figure 3).



* DM = données manquantes

Figure 3 Répartition des 2 929 patients de l'échantillon selon le respect des données mentionnées par la FIT pour débuter un traitement par hormone de croissance

Parmi les 2 929 patients de l'échantillon, le dossier médical de 2 795 patients mentionnait que le traitement était prescrit dans une indication remboursable. Parmi les 2 317 patients pour lesquels les données étaient disponibles, 308 patients (13,3 % [12,3 ; 14,3]) ne remplissaient pas les critères de diagnostic mentionnés par la FIT.

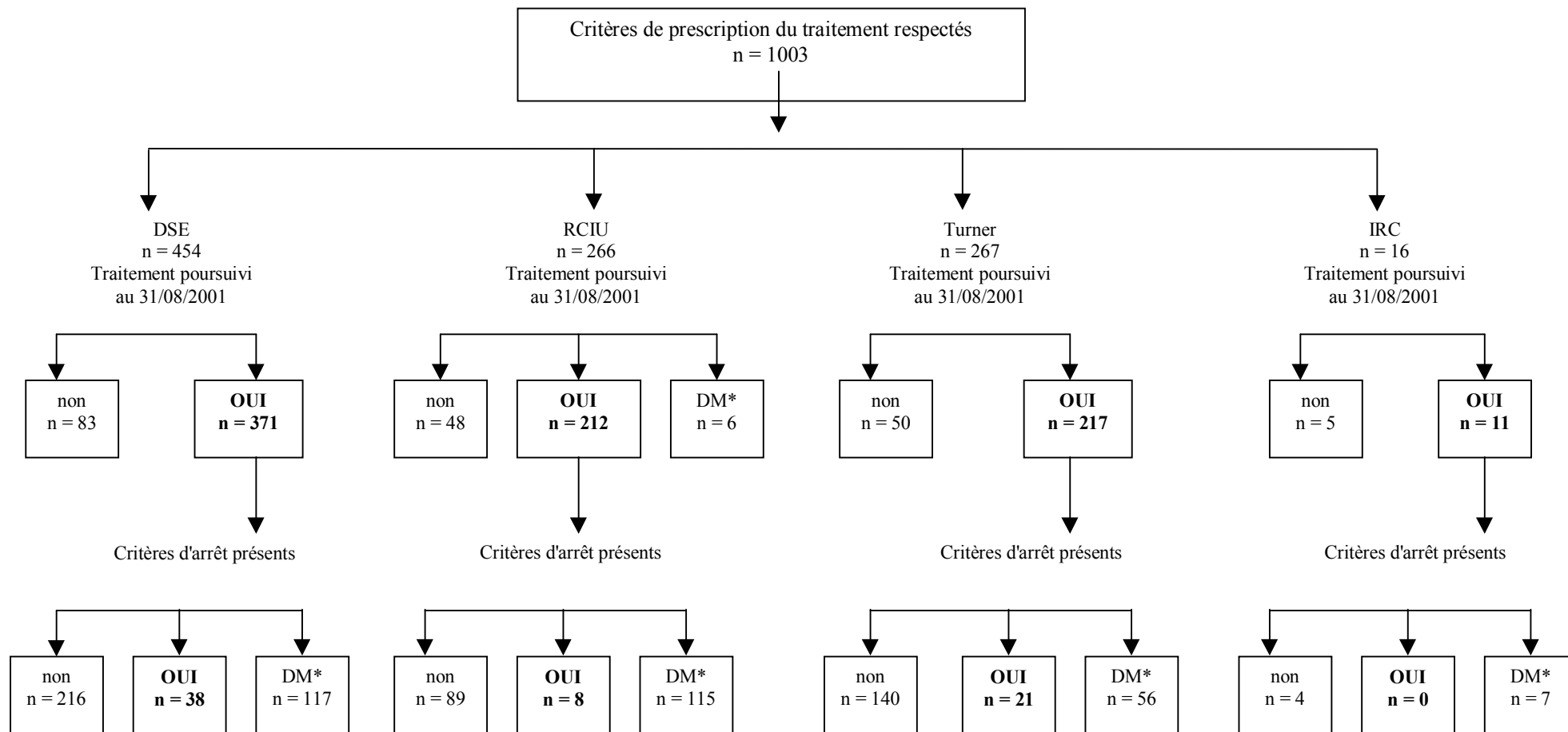
Ces critères étaient remplis pour les 2 009 autres patients. Parmi eux, les données étaient disponibles pour 1 629 patients et 626 patients (38,4 % [36,8 ; 40,1]) ne remplissaient pas les conditions énoncées par la FIT pour débuter un traitement.

Au total, toutes les données étaient disponibles pour 1 937 patients : 934 patients (48,2% [46,6 ; 49,8]), avaient débuté leur traitement sans que toutes les conditions énoncées par la FIT soient réunies.

Pour les 1 003 patients restants, on pouvait affirmer que, toutes indications confondues, l'ensemble des conditions de prescription d'un premier traitement par hormone de croissance avaient été respectées.

La FIT énonce les situations dans lesquelles le traitement par hormone de croissance doit être arrêté. La présence de ces critères d'arrêt a été recherchée à la fin de la période d'observation, pour les 1 003 patients mis sous traitement dans le respect de la FIT (figure 4).

Au sein de ces 1 003 patients, 811 patients poursuivaient leur traitement à la fin de la période d'observation. Parmi eux, les données étaient disponibles pour 511 patients et 67 patients (13,1 % [11,0 ; 15,2]) auraient dû arrêter leur traitement selon les critères de la FIT.



*DM = données manquantes

Figure 4 Respect des critères d'arrêt du traitement chez les patients pour lesquels les critères de prescription d'un premier traitement par hormone de croissance avaient été respectés. Population totale de l'étude = 2 929 patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001 – Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

Des disparités importantes étaient constatées entre les URCAM : en région Midi Pyrénées, le taux de patients pour lesquels le dossier médical n'était pas renseigné était particulièrement important (70,6 %) ; les taux les plus importants de patients ne remplissant pas les critères de diagnostic de la FIT étaient retrouvés en région Midi-Pyrénées (29,7 %) et en région PACA (22,9 %) (tableau XXXI).

Tableau XXXI **Présence des critères de diagnostic mentionnés par la FIT pour les indications remboursables : comparaison, dans chaque URCAM, de la répartition des patients à la répartition France entière.**
Patients auxquels au moins une facturation d'hormone de croissance a été remboursée entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001

Région URCAM	Critères de diagnostic (sur données présentes)		p*	Données manquantes (%)
	Effectif	Non remplis (%)		
Ile-de-France	494	14,6	NS	8,7
Champagne-Ardennes	69	10,1	NS	15,9
Picardie	64	7,8	NS	11,1
Haute-Normandie	56	8,9	NS	30,0
Centre	62	16,1	NS	15,1
Basse Normandie	34	11,8	NC**	2,9
Bourgogne	61	9,8	NS	4,7
Nord-Pas-de-Calais	128	0,8	< 10 ⁻³	11,7
Lorraine	44	13,6	NS	20,0
Alsace	88	4,5	0,02	7,4
Franche-Comté	29	3,4	NC**	21,6
Pays-de-Loire	110	10,0	NS	9,8
Bretagne	122	17,2	NS	5,4
Poitou-Charentes	68	7,4	NS	13,9
Aquitaine	142	8,5	NS	11,3
Midi-Pyrénées	74	29,7	< 10 ⁻³	70,6
Limousin	22	22,7	NC**	15,4
Rhône-Alpes	252	13,1	NS	8,0
Auvergne	59	18,6	NS	18,1
Languedoc-Roussillon	86	9,3	NS	25,2
PACA	249	22,9	< 10 ⁻³	12,0
Corse	4	50,0	NC**	0,0
France entière	2 317	13,3		17,1

* p : significativité du Chi2 de comparaison de la répartition dans chaque URCAM à la répartition France entière considérée comme référence

**NC : non calculé car effectif insuffisant pour la validité du test du Chi2

Données CNAMTS/CANAM/CCMSA

Lorsque le traitement, dans une indication thérapeutique remboursable, avait été validé par la présence des critères de diagnostic correspondant, plus du tiers des patients de l'échantillon (38,4 % pour l'ensemble de la France) avaient débuté un traitement sans réunir les critères définis par la FIT, avec une répartition des taux de non respect homogène au sein des différentes URCAM.

4. DISCUSSION

4.1. Contribution originale de l'étude à la connaissance des conditions médicales de prescription de l'hormone de croissance

L'utilisation d'hormone de croissance d'abord extractive puis recombinante a été soumise, de 1973 à 1996, à l'autorisation préalable de traitement délivrée par les experts de l'association France Hypophyse. Sur cette période, cette association avait une vue complète des traitements par hormone de croissance en France. Ses données ont été exploitées. Deux études ont été publiées [16, 17], mais la période d'observation des modalités de traitement s'arrête en 1996.

Depuis 1997, l'hormone de croissance est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques, disponibles en officine et remboursables avec le statut de médicament d'exception. Le traitement n'est plus soumis à l'accord préalable des experts de l'Association France Hypophyse. La Commission de la transparence a souligné le peu de données dont on disposait sur les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. Les différents laboratoires ont été invités à diligenter des enquêtes. Chacun le fera sur le produit qu'il commercialise et sans qu'une vision globale de l'utilisation de l'hormone de croissance puisse, semble-t-il, en résulter.

Pour la première fois, notre étude permet de décrire la population des prescripteurs, des patients et de comparer la réalité de la thérapeutique par hormone de croissance en France, et dans chaque région, à la conduite définie par les experts médicaux de la Commission de la transparence dans la FIT de 1997.

4.2. Discussion méthodologique

Le taux de codage du médicament était élevé au sein des différents organismes. Le recrutement des patients portait sur deux années de remboursement. Compte tenu du coût du traitement, il était peu probable que des délivrances d'hormone de croissance n'aient pas été présentées au remboursement. Il était donc licite de considérer que nous avons repéré la quasi-totalité des patients auxquels un traitement par hormone de croissance avait été prescrit. Il s'agissait toutefois des patients qui avaient eu recours aux systèmes de soins et de protection sociale. Nos constats ne permettent pas d'exclure l'existence d'autres sources d'approvisionnement pour un usage détourné d'hormone de croissance.

La sélection des enfants traités par hormone de croissance dans notre échantillon a été effectuée par l'intermédiaire du numéro d'immatriculation du parent auquel l'enfant était rattaché, en retenant les assurés nés un mois impair. De ce fait, si plusieurs enfants d'une même fratrie étaient traités par hormone de croissance, ils faisaient partie de l'échantillon ce qui était susceptible d'entraîner un effet grappe. En réalité ce cas est très rare car les pathologies traitées sont rarement des pathologies à caractère familial. Dans l'indication du retard de croissance intra-utérin la fréquence des grossesses gémellaires (10,6 %) est supérieure à la moyenne nationale (1,1 %), mais dans la majorité des cas un seul jumeau nécessite un traitement par hormone de croissance. Par ailleurs, les grappes ainsi constituées sont de très petite taille. C'est ainsi que dans une étude menée par l'assurance maladie à Lyon [18], sur 110 enfants étudiés il y avait à deux reprises seulement

deux enfants de la même fratrie. L'effet grappe lié au tirage de fratries étant négligeable, nous avons considéré que nous étions dans les conditions d'un sondage aléatoire simple.

La vérification des critères de la FIT pour la mise sous traitement, la conduite et l'arrêt du traitement nécessitaient de relever des tailles, dates et âge osseux, résultats d'exploration à chacune des étapes du traitement. Ces renseignements n'étaient pas toujours tous disponibles dans le dossier médical des patients. Les résultats mentionnent le nombre de patients pour lequel chaque critère a pu être calculé. Le taux des patients respectant un critère est exprimé par rapport au nombre de patients pour lequel le critère a pu être calculé. Il en résultait une incertitude sur la valeur obtenue, d'autant plus grande que le nombre de données manquantes était important, ce qui était notamment le cas dans le suivi des critères d'arrêt.

4.3. Population traitée

L'effectif des patients traités entre le 01/09/1999 et le 31/08/2001 a pu être évalué à 7 083 patients France entière. Il est intéressant de rapprocher les effectifs, indication par indication, de l'évaluation de la population susceptible d'être traitée faite par la Commission de la transparence. Pour le retard de croissance lié à un DSE, nous avons évalué l'effectif des patients traités à 4 130 patients et la Commission estimait à environ 4 000 le nombre de patients traités. Pour le syndrome de Turner, notre évaluation était de 888 patientes traitées et l'estimation de la Commission de 850 patientes. Pour l'IRC, notre évaluation était de 222 patients traités et l'estimation de la Commission de 200 à 300 patients [19].

Pour le RCIU au contraire, la commission a évalué l'incidence annuelle à 100 à 200 enfants susceptibles d'être traités pendant 3 ans au seuil fixé par la FIT (retard de croissance inférieur ou égal à -3 DS) et a souligné que l'indication RCIU générait de très nombreuses prescriptions qui dépassaient largement les volumes annoncés [3]. Notre étude confirme cette crainte, avec un effectif France entière estimé à plus de 1 500 patients traités. Dans notre échantillon, près de 50% des patients avaient débuté un traitement sans respecter les critères de la FIT.

Le DSA est une indication qui n'était pas prise en charge à la date de l'enquête et l'effectif que nous avons estimé est de 31 patients, correspondant aux quelques adultes ayant, à la demande du ministère, bénéficiés d'une prise en charge à titre dérogatoire pour la poursuite d'un traitement débuté dans le cadre d'un essai. La commission a évalué le nombre de candidats au traitement à 3 000 patients [19], et l'indication a été inscrite au remboursement en mars 2003.

La notion de sex-ratio n'a pas de sens dans le syndrome de Turner. Pour les 3 autres indications remboursables, on constatait une sur-représentation masculine. Ce plus grand nombre de garçons est retrouvé dans d'autres études [16, 17], sans qu'une explication médicale soit fournie.

En prenant le taux de patients traités France entière comme référence (CMF = 1), on constatait qu'en région PACA le taux de patients traités était 1,4 fois supérieur, et qu'en région Midi-Pyrénées il était de 2,4 fois supérieur. Un excès relatif de prescription pour insuffisance somatotrope dans le Sud Ouest était déjà relevé par l'Association France Hypophyse en 1995 [20]. Dans notre étude, ce taux plus important de patients était couplé en région PACA à un non respect important des critères de diagnostic (20,6 % des patients), et en région Midi-Pyrénées avec une absence des éléments de diagnostic des

dossiers médicaux (70,6 % des patients) et un non respect des critères de mise sous traitement (38,5 % des patients). Au contraire, en Basse Normandie, en Lorraine, dans le Centre et en Picardie, le taux de patients traités était 2 fois inférieur à la moyenne française. Plus généralement, on constatait un gradient Nord-Sud, sans données épidémiologiques qui mettraient en évidence une différence de prévalence des pathologies relevant d'un traitement par hormone de croissance. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées : une taille moyenne plus petite dans le Sud de la France [21] peut entraîner un plus grand nombre de traitements en dehors du cadre défini par la FIT ; le ressenti et la prise en charge des petites tailles peuvent différer de région à région en fonction de l'environnement socioculturel et de l'accessibilité des services spécialisés. Au total, ces variations doivent inciter les prescripteurs à s'interroger sur les différences qui existent entre leurs pratiques.

4.4. Les prescripteurs et les indications du traitement

Les restrictions du droit de prescription fixées par l'AMM n'étaient pas respectées pour 194 patients et pour 72 patients, l'indication mentionnée par le prescripteur dans le dossier médical n'était pas une indication remboursable.

Trois situations méritent une attention particulière :

- Des néphrologues avaient initié le traitement de 23 patients. L'insuffisance rénale chronique étant une indication de l'hormone de croissance, on peut s'interroger sur l'opportunité d'élargir le droit de prescription à ces spécialistes.
- Le traitement du DSA concernait 13 patients. A la date de l'étude, cette indication figurait à l'AMM de Génotonorm[®], Norditropine[®] et Umatrope[®]. La Commission de la Transparence, avait évalué le service médical rendu par ces produits dans cette indication, et avait émis un avis favorable à l'inscription au remboursement dès la mi-2000. Le risque de dérives d'utilisation de cette hormone, qui diminue la masse grasse au profit de la masse musculaire, et améliore les capacités physiques, ne sont pas négligeables. Ils ont pu faire hésiter les pouvoirs publics. L'inscription de l'hormone de croissance dans son indication chez l'adulte est finalement intervenue en mars 2003. Antérieurement, quelques dérogations de prise en charge avaient été accordées à la demande du ministère de la santé pour la poursuite de traitements initiés dans le cadre d'essais cliniques.
- Des gynécologues traitaient 31 patientes pour stérilité. Ces médecins, qu'ils exercent en ville ou en établissement, n'étaient pas autorisés à établir des prescriptions initiales d'hormone de croissance. Certaines publications, relatant des essais menés sur un petit nombre de patientes, attribuent à l'hormone de croissance une activité dans le développement des ovocytes qui pourrait être exploitée en cas d'assistance médicale à la procréation [22, 23]. Il s'agit toutefois de données non validées et cette indication est hors AMM.

4.5. Conduite des traitements dans les indications remboursables

4.5.1. Déficit somatotrope de l'enfant

Le déficit somatotrope de l'enfant représentait la principale indication (58,4 % des patients) dans notre échantillon. Le diagnostic de déficit somatotrope est fondé sur les résultats de 2 tests différents de stimulation qui renseignent sur la réserve

hypophysaire mobilisable en hormone de croissance [24]. L'absence de tests dans le dossier médical était constatée pour 10,6 % des patients.

Lorsque ces explorations avaient été effectuées, les résultats ne permettaient pas de retenir le diagnostic de déficit dans 16,2 % des cas. Pour plus de la moitié des patients, les pics d'hormone de croissance étaient compris entre 10 et 20 μ UI/ml, et le diagnostic était celui d'un déficit partiel. Or, pour les valeurs proches de 20 μ UI/ml, il existe une incertitude sur la réalité d'un déficit partiel : la spécificité des tests est faible et les faux positifs représentent 25 à 50 % des résultats, qui correspondent à des enfants de taille normale ou avec une petite taille constitutionnelle [25]. La fixation même d'un seuil comporte un certain caractère arbitraire compte tenu de la continuité des valeurs des pics d'hormone de croissance. Le diagnostic de déficit somatotrope recouvre probablement des situations hétérogènes et a pu conduire à traiter des patients ayant une petite taille constitutionnelle. La taille moyenne des pères et celle des mères était significativement inférieure à celles de la population générale, avec un retentissement prévisible sur le potentiel de croissance spontanée des enfants. La taille cible de notre population était de - 0,7 DS. D'autres auteurs retrouvaient également une taille cible moyenne faible (- 0,9 DS), avec une forte valeur prédictive de ce paramètre sur la taille finale [16].

Lorsqu'un déficit avait été mis en évidence, 44,8 % des patients ne remplissaient pas les critères exigés de taille et de vitesse de croissance dans l'année précédant le traitement. On peut comprendre que la mise en évidence d'une cause identifiée au déficit somatotrope, laissant augurer une aggravation inéluctable du retard de croissance ait pu conduire dans quelques cas, à l'instauration plus précoce d'un traitement, comme certains auteurs le préconisent [26]. Cependant, même en prenant comme seuils un déficit de taille $\leq - 1,7$ DS, et une vitesse de croissance $\leq - 0,5$ DS), près d'un tiers des patients ne remplissaient pas ces critères moins contraignants que ceux de la FIT.

Une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire, et tout particulièrement par IRM, est un complément nécessaire à l'exploration initiale du déficit en hormone de croissance pour détecter une malformation ou un processus tumoral, et notamment une post-hypophyse ectopique, une rupture de la tige pituitaire ou une hypoplasie hypophysaire [27]. L'exploration morphologique peut aussi apporter un élément pronostic sur la réponse au traitement, en révélant l'existence d'anomalies parfois discrètes [28]. Pourtant, près d'un quart des enfants n'en avait pas bénéficié. Grâce à l'apport de cette imagerie ou du contexte médical, le déficit a pu être rapporté à une cause identifiée ou intégré dans un déficit hypophysaire plus large pour un nombre significatif de cas (30,0 %). Le déficit somatotrope isolé, idiopathique, reste toutefois largement prédominant.

L'âge moyen de mise sous traitement était de 8,7 ans, inférieur à celui d'une série portant sur la période 1973-1989, où il était de 10,5 ans [29], ce qui témoigne sans doute d'une plus grande vigilance des parents et des médecins vis-à-vis du retard de croissance.

Plus du tiers des patients avaient débuté leur traitement entre 10 et 15 ans. L'attention portée au retard de croissance est plus grande au fur et à mesure que l'âge avance. Le manque de spécificité des tests dynamiques expose toutefois à un risque de confusion avec un simple retard pubertaire [25]. Quelques patients avaient été mis sous traitement après 15 ans, âge auquel le stade pubertaire est atteint par la majorité des enfants. Cependant, aucune limite d'âge civil n'est fixée par la FIT. Le retard d'âge osseux fréquemment constaté dans le déficit somatotrope peut

expliquer que pour certains patients, le prescripteur ait estimé pouvoir encore obtenir un gain de croissance.

Près des trois quarts des patients avaient débuté leur traitement à la posologie recommandée par la FIT. Il est malgré tout surprenant de constater des écarts parfois importants (posologie supérieure à 0,9 UI/kg/semaine dans 10,8 % des cas) d'emblée, avant toute adaptation thérapeutique. Certains auteurs considèrent que la posologie recommandée actuellement est un minimum et que des doses plus fortes pourraient être plus efficaces [26]. Des études ont cherché à évaluer l'intérêt de fortes doses initiales [30], qui n'est toutefois pas complètement validé à ce jour.

Pour 21,3 % des patients, on constatait que le traitement était arrêté sans notion de reprise à la fin de la période d'observation (ce qui ne signifie pas que l'arrêt soit pour autant définitif puisque les soins après le 31/08/2001 n'étaient pas pris en compte dans notre étude). Le plus souvent, cela correspondait à une situation normale liée à l'atteinte de la limite supérieure d'âge osseux ou de taille prévue par la FIT. Les effets indésirables authentifiés étaient rarement en cause, avec seulement 12 cas.

Dans le même temps, parmi tous les patients qui poursuivaient leur traitement à cette date, 16,7 % avaient une taille, un âge osseux ou un gain de taille annuel constituant pour la FIT un critère d'arrêt. Pour les patients qui avaient été mis sous traitement dans le respect de la FIT, 15,0 % étaient dans ce cas. Dans ces situations, on peut estimer que le traitement était inutile, puisqu'inefficace.

Sur la première année de traitement, l'évolution staturale était favorable dans plus de deux tiers des cas. Toutefois, un grand nombre d'enfants avait débuté le traitement en période pré-pubertaire, ce qui signifie que l'amélioration constatée pouvait simplement être le fait de l'accélération de croissance liée à la puberté [17]. Les patients souffrant d'un déficit complet avaient une évolution staturale plus favorable que ceux souffrant d'un déficit partiel. Des résultats identiques sont rapportés dans certaines publications, avec, en fin de traitement, une normalisation des taux de GH mobilisables deux fois plus fréquente si le diagnostic initial était celui d'un déficit partiel. [31]. D'autres auteurs modulent ces constats en montrant qu'il n'existe pas de différence d'évolution entre les patients ayant un déficit total et ceux ayant un déficit partiel dès lors que l'origine du déficit est idiopathique. Seuls les patients souffrant d'un déficit total acquis, dont la cause a été identifiée par IRM, ont une meilleure réponse au traitement [32].

Sur la période observée, le gain de taille moyen était de 1,9 DS pour les traitements menés en continu, 1,8 DS pour les traitements discontinus. Ces valeurs sont supérieures à celles rapportées dans la littérature. Les travaux recensés par Guyda [33] ont permis d'établir un gain de croissance moyen de 1,5 DS sur la durée totale du traitement. Plus récemment, une étude trouvait un gain de taille de 1,1 DS au sein d'un échantillon de 2 852 enfants [17]. Notre période d'observation ne correspondait pas toujours à la durée totale du traitement, puisque certains traitements étaient poursuivis au-delà du 31/08/2001. Or, un infléchissement du gain de taille peut être observé en fin de traitement, lorsque la taille finale est proche d'être atteinte. La non prise en compte pour certains patients de cette dernière partie du traitement, a pu entraîner une majoration du gain de taille moyen observé.

4.5.2. Retard de croissance intra utérin

La terminologie française est actuellement ambiguë. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est, en principe, un terme qui qualifie le ralentissement de la croissance observé durant la grossesse chez certains fœtus. Les causes de cette hypotrophie fœtale sont plurifactorielles (pathologies maternelles, dystrophies placentaires, malformations fœtales) et dans près d'un tiers des cas restent inconnues. Le diagnostic de RCIU est un diagnostic obstétrical clinique et échographique (biométrie fœtale) qui peut conduire à la décision d'extraction pour soustraire le fœtus du milieu délétère dans lequel il évolue [34]. Mais une proportion importante de RCIU (près de 40 %) passe inaperçue car de constitution très tardive au cours de la grossesse (RCIU qualifié de disharmonieux par opposition au RCIU dit harmonieux qui débute généralement avant le troisième mois de grossesse) [35]. Dans ce cas, le diagnostic est fait après la naissance sur des paramètres auxologiques et une recherche étiologique. L'état statural du nouveau-né est comparé à des normes de croissance (taille, poids) et à des limites statistiques en deçà desquelles l'enfant est jugé trop petit pour son âge gestationnel. Il s'agit de la deuxième déviation standard des courbes de référence [36, 37, 38]. Les auteurs Nord-américains ont une terminologie plus précise : le terme de retard de croissance intra-utérin (intrauterine growth retardation : IUGR) est réservé aux situations de souffrance fœtale documentée, et le terme de petite taille à la naissance (short children born small for gestational age : SGA) à la situation statistique du nouveau-né par rapport aux courbes auxologiques de référence [39, 40, 41].

Le libellé de l'indication de l'AMM est toutefois précis : le retard de croissance intra-utérin correspond à une taille de naissance $\leq - 2DS$. La taille doit être $\leq - 2,5DS$ à la mise sous traitement, laquelle doit intervenir entre 3 et 8 ans chez les filles et 3 et 10 ans chez les garçons.

La France a été le premier pays à accepter le remboursement dans cette indication. Compte tenu des incertitudes sur le bénéfice réel du traitement, et dans l'attente de résultats complémentaires internationaux, il a été décidé en 1997 [6] de réserver ce remboursement aux enfants dont la taille au moment de la mise sous traitement était $\leq - 3 DS$.

Dans notre étude, le traitement était fréquemment conduit en dehors du cadre défini par l'AMM : la taille de naissance était $> - 2DS$ dans 16,1 % des cas, l'âge de mise sous traitement était en dehors des bornes définies dans 19,5 % des cas, la taille à la mise sous traitement était $> - 2,5 DS$ dans 8,9 % des cas. Si l'on prend comme référence les critères de l'indication remboursable, ce sont 35,2 % des patients dont la taille à la mise sous traitement était $> - 3 DS$.

Parmi les enfants nés avec une taille $\leq - 2 DS$, 44,8 % ne réunissaient pas les critères de mise sous traitement exigés pour la prise en charge. On remarque, d'ailleurs, une évolution sensible du comportement des prescripteurs : en 1997, 25 % des enfants avaient une taille à la mise sous traitement supérieure à celle mentionnée par la FIT et en 2001 ce taux atteignait 45,6 %.

La réévaluation du Maxomat[®] en vue de sa réinscription au remboursement a donné lieu à la réactualisation de la FIT, dont la nouvelle version est parue en mars 2003 [43]. Il y est précisé que, les études en cours n'étant pas achevées, des incertitudes sur la taille définitive demeurent. Le remboursement reste réservé aux enfants qui ont une taille $\leq - 3DS$ lors de la mise sous traitement.

Il est vrai que l'existence d'un seuil différent dans l'AMM et dans la FIT ne facilite pas le respect du référentiel de remboursement. On peut également supposer que les pressions exercées par les familles sur les prescripteurs se sont intensifiées depuis 1997.

En pratique, on sait que la mesure de la taille de naissance peut comporter un degré d'imprécision chez un nouveau-né souvent hypertonique ou agité. Mais il existe surtout 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. Chez les adultes de petite taille, on a retrouvé, d'ailleurs, un antécédent de RCIU avéré non traité que dans 20 % des cas [42].

Dans notre étude, la moyenne des tailles parentales était significativement plus basse que celle de la population générale ($p < 10^{-3}$). La taille cible des patients était de $-1,2$ DS. Par ailleurs, 12 enfants que le médecin traitant avait déclaré traiter pour un RCIU étaient atteints d'ostéochondroplasie dont la forme la plus connue, l'achondroplasie, ne paraît pas répondre de façon évidente à l'administration de GH comme le soulignait le rapport de 1994 du Ministère des Affaires Sociales [1].

Des traitements avaient été débutés en période péri-pubertaire.

Dans une étude menée par l'assurance maladie dans le département du Rhône [18], l'utilisation d'analogues de la LH-RH avait été constatée, afin de retarder la puberté et de prolonger de façon conséquente et donc coûteuse la durée d'administration de l'hormone de croissance. Si des essais cliniques de ce type ont été publiés avec des résultats plutôt favorables [44], ce traitement n'est validé actuellement en France que chez les enfants atteints de puberté précoce (avant 8 ans chez la fille et 10 ans chez le garçon). Ses effets sur la croissance viennent d'être remis en question dans un travail récent [45].

La FIT prévoit que le traitement doit être conduit initialement pendant trois ans, puis poursuivi ou interrompu selon les résultats obtenus. Ce protocole de traitement a 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. Ce n'est 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. Des posologies inférieures ou des posologies supérieures étaient utilisées, avec un maximum de 2,2 UI/kg/semaine. Des essais cliniques visant à améliorer la réponse au traitement ont été effectués à posologie élevée [30, 45, 46], sans que leurs résultats aient conduit à ce jour à modifier les posologies recommandées.

A la fin de la période d'observation, le gain de taille au bout de 3 ans de traitement a pu être calculé pour 239 enfants. Le gain moyen observé était de $+1,5$ DS.

La FIT parue en 2003 [43] indique un gain statural du même ordre, tout en précisant qu'il existe des incertitudes sur la taille définitive des patients car il peut exister une accélération de la maturation osseuse au cours du traitement et un ralentissement de la croissance après son arrêt, conduisant chez certains patients à une perte staturale dans l'année suivant l'arrêt du traitement.

Dans notre étude, la mesure des résultats thérapeutiques du traitement du retard de croissance lié à un RCIU comporte 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 déficit statural.

4.5.3. Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner associe une anomalie d'un chromosome X, une dysgénésie gonadique et une petite taille. La taille moyenne adulte varie de 142 à 147 cm selon les pays où les données ont été recueillies et selon la taille génétique. Le traitement par hormone de croissance permet d'amener la taille adulte au dessus de 150 cm dans la moitié des cas [48].

Dans notre population, l'administration d'hormone de croissance avait débuté à un âge tardif chez un quart de l'effectif étudié : l'enfant était alors âgée de 10 ans ou plus. Dans la pratique, on sait que les dysmorphies dans le syndrome de Turner peuvent être discrètes et passer inaperçues dans un nombre appréciable de cas, ce qui fait que le seul signe d'appel est l'impubérisme. Il est également possible que bien que le diagnostic ait été fait à un âge précoce, la préoccupation staturale ne soit pas essentielle pour la famille ou le médecin traitant. Des études suggèrent la nécessité de débiter le traitement à un âge plus précoce que celui constaté dans notre étude de façon à augmenter la durée totale d'administration de l'hormone de croissance et à améliorer la taille finale [49, 50,51].

Il faut toutefois souligner qu'une étude récente concernant la qualité de vie semble remettre en question l'utilité médicale d'augmenter la taille finale adulte des filles atteintes d'un syndrome de Turner [52].

4.5.4. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique était l'indication pour laquelle l'effectif des patients traités était le plus faible (92 patients, soit 3,1 % de l'échantillon). Cette affection est rare chez l'enfant. Lorsqu'elle existe, la transplantation rénale, critère d'arrêt du traitement par hormone de croissance, est fréquemment pratiquée. Le retentissement sur la croissance est variable et inconstant avec apparition d'un déficit statural chez environ la moitié des enfants [53]. Une sur-représentation masculine était retrouvée mais de façon plus prononcée que dans le DSE et le RCIU. Cette situation s'explique au moins en partie par la plus grande fréquence chez le garçon des insuffisances rénales chroniques dues aux uropathies malformatives [54].

La clairance de la créatinine était toujours fortement diminuée, même si pour 3 patients, elle n'atteignait pas le seuil fixé par la FIT. Dans 60% des cas, les patients souffrant d'IRC au sens de la FIT, ne remplissaient pas tous les critères de mise sous traitement. Il est possible que dans ce 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. Certains traitements avaient été débutés alors que des signes pubertaires étaient présents. L'efficacité du traitement en début de puberté a été depuis démontré et l'un des produits commercialisés a obtenu le remboursement dans cette indication élargie [55].

Sur une durée moyenne de traitement de 4,1 ans, le gain de croissance a été de + 1,1 DS. Ce résultat peut être rapproché de celui d'une étude qui rapporte un gain de taille cumulé de 1,3 DS [0,1 ; 2,5] sur une période de 5 ans de traitement par

hormone de croissance [56]. Cependant, on sait que le gain de taille obtenu sous traitement n'est pas toujours prédictif de la taille adulte [57]. Parmi les motifs d'arrêt du traitement, on observait logiquement une prédominance de la transplantation rénale (21 cas sur 31 arrêts).

4.5.5. Arrêt des traitements

Lorsque que la réponse au traitement devient insuffisante, qu'une taille adulte "normale" est atteinte ou que l'âge osseux témoigne de la soudure des épiphyses, la FIT prévoit, pour toutes les indications thérapeutiques, qu'il est inutile de poursuivre le traitement. Parmi les patients pour lesquels les conditions de mise sous traitement avaient été respectées, 13,0 % continuaient leur traitement alors qu'ils auraient dû l'arrêter.

Ces taux ont été calculés sur les données présentes, alors que les dossiers médicaux consultés par les médecins conseils montraient souvent un suivi insuffisant des patients encore traités à la fin de la période d'observation. On notait une absence de données sur le gain de taille (plus de la moitié des patients traités pour RCIU), une absence d'âge osseux récent (plus de 30 % des patients traités pour RCIU ou IRC), ou pas de mention de la dernière taille relevée (plus de 30% des patients traités pour DSE ou IRC). Ce grand nombre de données manquantes conduit à une incertitude sur le taux exact des patients qui aurait dû arrêter leur traitement.

4.6. Efficacité de l'encadrement de la prise en charge de l'hormone de croissance

Notre étude montre que la part des prescriptions présentées au remboursement, alors qu'elles étaient établies par un prescripteur non autorisé était faible mais réelle (6,6 %). Ces prescriptions n'auraient pas dû être délivrées par les pharmaciens d'officine, ni facturées à l'Assurance maladie. Si l'on considère l'indication thérapeutique figurant au dossier médical du patient, les prescriptions dans une indication hors AMM étaient peu nombreuses (2,1 %). La pratique non validée de certains gynécologues dans le traitement de la stérilité, bien qu'exceptionnelle, était cependant mise en évidence. Des prescriptions remboursées pour la recherche d'une performance physique ou d'un bien-être n'étaient pas retrouvées.

Dans la plupart des cas, l'indication dans laquelle le prescripteur déclarait traiter le patient était une indication de l'AMM retenue pour le remboursement. Cependant, parmi ces traitements, un grand nombre était mis à la charge de l'assurance maladie sans répondre au cadre fixé par la FIT : plus de 13 % des patients ne répondaient pas aux critères de diagnostic, plus de 38 % ne répondaient pas aux conditions fixées pour la mise sous traitement, plus de 13 % continuaient à la fin de la période d'observation, à recevoir de l'hormone de croissance à tort. De même, les dossiers médicaux comportaient trop rarement les éléments de suivi des traitements institués et la décision d'arrêt du traitement n'était pas toujours prise à temps.

Le cas du RCIU est à distinguer des autres indications remboursables : le libellé de l'indication thérapeutique de l'AMM est précis. L'arrêté d'inscription au remboursement en a restreint le champ en exigeant un retard de croissance à la mise sous traitement plus important que celui mentionné dans l'indication de l'AMM. Or 16 % des patients ne répondaient pas aux critères de diagnostic fixés par l'AMM. Lors de la mise sous traitement presque 20 % avaient un âge différent de celui fixé par l'AMM. Presque 9 % avaient une taille supérieure à celle fixée par l'AMM, et plus de 35 % une taille supérieure à celle figurant dans le libellé de l'indication thérapeutique retenue pour le remboursement.

Le taux de non respect des référentiels n'était pas inférieur pour l'hormone de croissance à celui qui est observé pour des médicaments remboursés selon les règles de droit commun [58]. Ces constats conduisent à s'interroger sur les conséquences pratiques du dispositif réglementaire de médicament d'exception [2, 59, 60].

Pour les médicaments d'exception comme pour tous les médicaments, l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables mentionne les seules indications ouvrant droit à la prise en charge. Trois dispositions sont donc réellement spécifiques du statut de médicament d'exception :

- le prescripteur doit attester de l'adéquation de sa prescription aux indications thérapeutiques remboursables. Il utilise pour cela un imprimé dit « ordonnance de médicament d'exception » pour rédiger sa prescription.
- la prise en charge doit intervenir après information du Service médical de l'assurance maladie qui est destinataire de l'un des volets de l'ordonnance de médicaments d'exception.
- une FIT est annexée à l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables.

En pratique, plusieurs facteurs limitent l'efficacité de ce dispositif comme outil de régulation médicalisée.

Tout d'abord, l'ordonnance de médicaments d'exception n'est plus adaptée aux conditions actuelles de remboursement. La télétransmission par les pharmaciens d'officine de factures électroniques comportant le code des médicaments s'est généralisée. C'est rarement l'assuré qui envoie une feuille de soins papier à laquelle est jointe son ordonnance. La convention nationale d'août 1999 [61] entre les pharmaciens d'officine et les caisses fixe les modalités de transmission des feuilles de soins électroniques. Elle prévoit le ramassage des ordonnances auprès des pharmaciens d'officines, sans dispositions particulières pour les ordonnances de médicaments d'exception, qui se trouvent donc mêlées aux autres ordonnances dans les lots ramassés.

L'analyse de la base de données des remboursements est devenue un outil beaucoup plus fiable que le retour aux ordonnances papier, soumis aux aléas du tri manuel [62].

Pour les médecins, qui sont de plus en plus nombreux à établir leurs prescriptions sur ordinateur, l'utilisation de l'ordonnance de médicaments d'exception, imprimé particulier qui ne peut être complété que manuellement, est mal acceptée. Leur attestation se limite à cocher une case et le Service médical de l'assurance maladie n'est destinataire d'aucun élément médical qui permettrait de valider le cadre de la prescription. Cet imprimé ne serait au maximum qu'un frein "administratif" à la prescription mais l'est-il vraiment, et non un gage de respect du cadre médical défini par la FIT.

Par ailleurs, la FIT, rédigée par les experts médicaux de la Commission de la transparence, a un contenu extrêmement riche, puisqu'il reprend les indications remboursables, des données de l'AMM, mais aussi une synthèse des essais et les conclusions de la Commission de la transparence, notamment sur la stratégie thérapeutique. Pourtant la hiérarchie des normes juridiques ne permet pas de la rendre opposable : l'article de loi régissant la prise en charge des médicaments [63] prévoit uniquement l'opposabilité des indications thérapeutiques mentionnées par l'arrêté d'inscription sur la liste des spécialités remboursables. Le Conseil d'Etat a jugé [64] que le décret et l'arrêté régissant le dispositif de médicament d'exception ne pouvait pas aller au-delà. L'engagement du prescripteur porte donc uniquement sur l'adéquation de sa prescription aux indications remboursables. Le paragraphe "indications remboursables" de la FIT reprend le libellé de l'indication figurant à l'arrêté auquel elle est annexée, sans y apporter de précisions. Lorsque les indications thérapeutiques ont un libellé imprécis (retard de croissance lié à un DSE, un syndrome de Turner, une IRC), les éléments qui figurent dans le corps de la FIT, même s'ils précisent l'indication, ne sont pas réglementairement opposables. Ils doivent être

considérés comme une recommandation de bonne pratique. Au total, la FIT ne précise pas davantage le périmètre opposable pour la prise en charge que ne le fait l'arrêté d'inscription auquel elle est annexée.

Un aménagement des textes législatifs et réglementaires régissant la prise en charge des médicaments pourrait être envisagé.

Pourquoi ne pas prévoir, sans recourir à un dispositif d'exception, de pouvoir encadrer plus strictement la prise en charge d'un médicament lorsque cela est jugé nécessaire ? Des modifications législatives pourraient d'une part élargir les critères opposables, au-delà des indications thérapeutiques, à d'autres conditions de prescription et d'utilisation du médicament, et d'autre part, rendre dissuasif le dispositif de cette opposabilité par des mesures opérationnelles inexistantes actuellement.

Pour quelques médicaments coûteux et d'indications précises, des dérives d'utilisation en dehors du cadre fixé pour la prise en charge peuvent être plus particulièrement redoutées. Pourquoi alors ne pas prévoir qu'un engagement à respecter ce cadre soit formulé directement auprès du médecin conseil, a priori c'est-à-dire avant de débiter le traitement, et accompagné des éléments médicaux permettant de le justifier ? Pour garantir la qualité de la régulation mise en œuvre par le Service médical de l'assurance maladie, il conviendrait que ce dispositif garde un caractère réellement exceptionnel, et qu'il soit levé lorsque l'AMM et le périmètre de remboursement se trouvent élargis.

Ces pistes devraient être analysées pour apporter aux acteurs de la régulation du système, parmi lesquels l'Assurance maladie, des outils de régulation médicalisée plus efficaces que ceux existants.

5. CONCLUSION

Le suivi d'une cohorte de patients traités pour déficit somatotrope de l'enfant a montré des résultats limités sur la taille qui est atteinte à l'âge adulte [17]. Des incertitudes demeurent sur les résultats du traitement dans l'indication RCIU [43]. Il est d'autant plus important, notamment pour ces deux indications principales de l'hormone de croissance, que les prescripteurs soient fortement incités à un meilleur respect de la FIT et l'Assurance maladie s'engagera dans cette démarche en leur restituant les résultats de cette étude.

Nous souhaitons également que cette étude serve de base de réflexion à une évolution de la procédure d'encadrement de la prise en charge de l'hormone de croissance et plus généralement des médicaments, afin de mettre en place des outils plus efficaces de régulation médicalisée.

REFERENCES

- 1- Ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville. L'hormone de croissance. Son utilisation thérapeutique chez l'enfant. Paris : 1994.
- 2- Code de la sécurité sociale. Article R. 163-2.
- 3- Commission de la transparence. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans par arrêté du 24 janvier 1997 (J.O. du 29 janvier 1997) : Maxomat[®] 4UI (1,3mg) poudre et solvant pour solution injectable, avis du 5 janvier 2000. Paris : BOMES 2001/4bis pp 423-425.
- 4- Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. MEDIC'Assurance Maladie – Les médicaments remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie au cours des années 2000 et 2001. Paris : CNAMTS ; juin 2002.
- 5- Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. La population protégée par les régimes de Sécurité Sociale au 31/12/1999. Paris : CNAMTS ; mai 2001.
- 6- Arrêtés du 24 janvier 1997 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel du 29 janvier 1997 pp. 1484-1501.
- 7- Arrêté du 05 février 1997 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel du 11 février 1997 pp. 2318-2323.
- 8- Arrêté du 06 novembre 1997 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel du 19 novembre 1997 p. 16737.
- 9- Arrêté du 21 juin 1999 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel du 18 juillet 1999 pp. 10733-10734.
- 10- Arrêté du 29 juillet 1999 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel du 07 août 1999 pp. 11969-11970.
- 11- Arrêté du 28 novembre 2000 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel du 06 décembre 2000 p 1935.
- 12- Sempé M, Pedron G, Roy MP. Auxologie, méthodes et séquences. Paris : Théraplix Publ. ; 1979.
- 13- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford California : Stanford University Press ; 2nd edn.1959.
- 14- Usher R, McLean . Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level. J. Pediatr. 1969; 74: 901-910.
- 15- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Recensement de la population, mars 1999. Paris : INSEE ; 2000.
- 16- Coste J, Letrait M, Carel JC et al. Long term results of growth hormon in France in children of short stature : population, register based study. BMJ 1997;315:708-713.
- 17- Carel JC, Ecosse E, Nicolino M et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. BMJ 2002;325:70-76.
- 18- Fasquel D, Clouet F, Excler G. Prescription d'hormone de croissance : évaluation des indications. Lyon : CNAMTS ELSM de Lyon ; juin 2001. Document interne non publié.
- 19- Commission de la transparence Avis du 31/05/2000 Génotonorm Kabivial[®] <http://agprod.sante.fr/>.
- 20- Association France Hypophyse. Rapport d'activité de l'année 1995. Document interne cité avec l'autorisation de monsieur le Professeur Chaussain, président de l'Association France Hypophyse.
- 21- Herpin N. La taille des hommes : son incidence dans la vie de couple et la carrière professionnelle. INSEE n° 361 Juin 2003.

- 22- Rabinovici J, Cataldo N, Dandakar P et al. Adjunctive growth hormon during ovarian hyperstimulation increases levels of insulin-like growth factor binding proteins in follicular fluid: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4): 1171-1176.
- 23- De Boer J, Van Der Meer M, Van Der Veen E et al. Growth hormon (GH) substitution in hypogonadotropic, GH-déficient women decreases the follicle-stimulating hormon threshold for monofollicular growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 590-595.
- 24- Rappaport R, Czernichow P. Disorders of Growth Hormon and Prolactin Secretion. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P et al. *Pediatric Endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 220-241.
- 25- Coutant R, Carel JC, *mt endocrinologie* vol. 4 numéro spécial 1, Hormone de croissance, février 2002.
- 26- Rappaport R, Mugnier E, Limoni C et al. A 5-year prospective study of growth hormon (GH)-déficient Children treated with GH before the age of 3 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2): 452-456.
- 27- GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormon (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3993.
- 28- Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4649-4654.
- 29- Carel JC, Tresca JP, Letrait M et al. Growth hormon testing for the diagnosis of growth hormon deficiency in childhood: a population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:2117-2121.
- 30- Chaussain JL. Utilisation de fortes doses initiales d'hormone de croissance chez les enfants de petite taille secondaire à un déficit de sécrétion de cette hormon. *Bull Acad Natle Méd* 2000;184(5): 1061-1068.
- 31- Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormon (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:352-356.
- 32- Coutant R, Rouleau S, Despert F et al. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature : the influence of pipuitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4649-4654.
- 33- Guyda HJ. Four decade of growth hormon therapy for short children: what have we achieved ? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4307-4316.
- 34- Blot P, Aujard Y. Intrauterine growth retardation. Diagnosis, etiology, monitoring, obstetrical decisions. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 Suppl 1() ; 186s - 188s 1996.
- 35- Berland M, Dumas AM, Dumont M. Hypotrophie foétale. EMC, Obstétrique, 5076 E10, 10-1990, 25 p.
- 36- Gruenwald P, Minh HN. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. *Am J Obstet Gynecol* 1962;82: 312-319.
- 37- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32: 793-800.
- 38- Leroy B, Lefort F. A propos du poids et de la taille des nouveau-nés à la naissance. *Rev Franç Gynécol Obstet* 1971;88: 6-7, 381-388.
- 39- Albanese A, Stanhope R. Persistent short stature in children with intrauterine growth retardation: use of growth hormon treatment. *Horm Res* 1997;48 Suppl 1: 63 - 66.
- 40- Goldenberg RL, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definition and standards. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40 (4): 704 - 714.
- 41- Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr Scand* 1994; 343 (suppl): 23-30.

- 42- Carel JC, Chaussain JL, Chatelain P. The effect of long term growth hormone treatment in children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Clin Pediatr Endocrinol* 1997;6S10: 123-127.
- 43- Arrêté du 24 février 2003 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel* du 16 mars 2003 pp. 4607-4612.
- 44- Saggese G, Federico G, Barsanti S, Cerri S. Is there a place for combined therapy with GnRH agonist plus growth hormone in improving final height in short statured children ? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1: 821-826.
- 45- Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougnères PF. Lake of effect of GnRH Agonists on final height in girls with advanced puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;84(10): 3575-3578.
- 46- De Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry V, De Shepper J, Craen M, Breyssem L, Löfström A, Jönsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ;81(5): 1887-1892.
- 47- De Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Shepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG. 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): 1558-1561.
- 48- Brauner R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. *Encycl Med Chir, Pédiatrie* 2003;4-005-A-10: 1-13.
- 49- Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, Kelnar CJ, Kirk J, Price DA, Wilton P. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome in the UK. UK KIGS group. *Arch Dis Child* 1999;80(3): 221-225.
- 50- Plotnick L, Attie KM, Blethen SL, Sy JP. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998;102: 479-481.
- 51- Bramswig JH Long-term results of growth hormone therapy in Turner syndrome. *Endocrine* 2001; 15(1): 5-13.
- 52- Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Léger J, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Coste J. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment. *A paraître*.
- 53- Bérard E, Crosnier H, Six-Beneton A et al. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1998;12:304-310.
- 54- Mehls O, Rigden S, Ehrich JHH et al. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 - The child-adult interface. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 [suppl 1]:22-36.
- 55- Arrêté du 24 février 2003 modifiant la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel* du 16 mars 2003 pp. 4600-4607.
- 56- Haffner D, Schaeffer F, Nissel R et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000; 343:923-30.
- 57- Bérard E. Résultats à long terme des traitements par hormone de croissance. XXIIèmes Journées Nationales de l'Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique. 12-13 octobre 2002.
- 58- Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. *Faits marquants - Edition 2003*. Paris : CNAMTS ; 2003.
- 59- Arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du Code la Sécurité Sociale et relatif aux spécialités remboursables. *Journal Officiel* du 14 décembre 1994 p. 17697.
- 60- Arrêté du 23 avril 1999 modifiant l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du Code la Sécurité Sociale et relatif aux spécialités remboursables. *Journal Officiel* du 5 mai 1999 p. 6727.
- 61- Arrêté du 12 août 1999 portant approbation de la convention nationale fixant les modalités de transmission des feuilles de soins électroniques entre les caisses nationales d'assurance maladie et les syndicats représentant les pharmaciens d'officines. *Journal Officiel* du 14 août 1999 pp.12274-12279.

- 62- Riche F, Kulling G. Etude de la prescription et de la dispensation de huit médicaments d'exception dans la région Midi-Pyrénées en 2002. Toulouse : CNAMTS DRSM de la région Midi-Pyrénées ; juillet 2003. Document interne non publié.
- 63- Code de la sécurité sociale. Article L. 162-17.
- 64- Conseil d'Etat, 30 septembre 1996, Syndicat des médecins d'Aix et Région et autre, req n° 164716 et 165255.