

Chers Collègues, Chers Amis

Mars 2011

Suite aux résultats préliminaires de l'étude SAGhE diffusés par l'AFSSAPS le 10 décembre dernier puis par Jean-Claude Carel lors de notre séminaire annuel de Janvier à l'Institut Pasteur, nous souhaitons vous tenir informés des actions mises en place par le CRMERC dans le domaine de la prise en charge des anomalies de la croissance.

● **tolérance** : Afin de permettre une analyse plus rigoureuse des valeurs d'IGF-I pour le diagnostic et le traitement des anomalies de la croissance, nous avons établi des valeurs de référence en France chez l'enfant de 6 ans à 20 ans. Nous avons mis en ligne sur le site du CRMERC un calculateur qui permet l'expression des résultats en SDS des valeurs d'IGF-I dosés avec la méthode CisBio pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire, mais aussi d'IGFBP3 ainsi que des marqueurs du renouvellement osseux (phosphatases alcalines osseuses, CrossLaps). Philippe Chanson coordonne actuellement une étude similaire qui devrait permettre l'expression des résultats de l'IGF-I en SDS chez l'adulte.

● **Suivi longitudinal** : Nous avons mis en place, grâce à Orphanet et Cemara, une base de données permettant la constitution de cohortes de Maladies Rares et actuellement plus de 6000 patients sont déjà enregistrés au sein du réseau Référence/Compétence en Endocrinologie. Plus récemment, deux bases de données prospectives permettant un recueil de données du suivi longitudinal des patients avec insuffisance somatotrope ainsi que ceux avec syndrome de Turner ont été mises en place (accord CNIL N° 909474). Comme vous le savez, la connaissance de l'impact de la maladie et de son traitement sur l'état de santé, la qualité de vie et les paramètres psychosociaux des enfants et des adultes atteints reste imprécise. Nos objectifs sont donc de :

- Préciser la fréquence et la gravité des manifestations hormonales, métaboliques, osseuses, et cardiovasculaires de la maladie tout au long de la vie, ainsi que leurs déterminants.
- Identifier des sous-groupes de patients selon la sévérité et leurs particularités phénotypiques et / ou génétiques en lien avec les deux laboratoires Français de génétique moléculaire, hospitaliers et INSERM des anomalies de développement de l'hypophyse.
- Mieux connaître le devenir des patients en termes d'éducation, d'insertion sociale, professionnelle et d'impact psychologique.
- Améliorer les stratégies de prise en charge pendant l'enfance, la période de transition et chez l'adulte.

Le plan Maladies Rares 2 a été rendu public le 28 février dernier. Un grande partie de ses objectifs est de favoriser les études épidémiologiques de ce type. Ce deuxième plan sera doté d'un budget supérieur au précédent. Une partie de ce financement devrait favoriser la création de banques de données nationales maladies rares et de favoriser la recherche. Nous espérons que la mise en place des filières par spécialité, annoncée dans ce plan, permettra de mieux aider la réalisation de ces objectifs.

● **prescription hors AMM** : Nous avons été souvent interrogés sur l'opportunité des prescriptions du traitement par hGH en dehors des posologies habituellement recommandées chez l'enfant (>50 µg/kg/j) ainsi que dans les situations hors AMM. Dans ces cas, si une augmentation de la vitesse de croissance peut être visible à court terme, il n'y a actuellement pas de données qui permettent d'établir que le rapport bénéfice / risque reste favorable à long terme. C'est la raison pour laquelle, nous pensons que la prescription hors AMM devrait se faire dans le cadre d'essais thérapeutiques autorisés par l'AFSSAPS et par un CPP. A cet égard, il nous paraît souhaitable de rappeler le cadre juridique lié aux prescriptions hors AMM.

*L'AMM, qu'elle soit délivrée par l'AFSSAPS au niveau national, ou par l'Agence Européenne du Médicament constitue un référentiel scientifique validé d'utilisation d'un médicament. Toutefois, le code de la déontologie médicale prévoit que "dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance" (article R.4127-8 du code de la santé publique). Ainsi, le médecin effectue sa prescription après évaluation du bénéfice pour le patient du traitement envisagé, au regard des risques potentiels. Il peut donc prescrire en dehors des indications ou des posologies validées par l'AMM. Au plan juridique, en cas de dommage pour le patient résultant d'une prescription hors AMM, la responsabilité personnelle du prescripteur pourra être engagée. Néanmoins, il existe certaines limites à la liberté de prescription :*

- pour des motifs de sécurité sanitaire, lorsque le médicament est soumis à des conditions de délivrance restreintes (par exemple, prescription réservée à certains spécialistes) ; des sanctions pénales sont en effet prévues en cas de violation des conditions de prescription et de délivrance prévues par l'AMM.
- pour des motifs économiques : en cas de prise en charge d'un médicament par la sécurité sociale pour tout ou partie des indications prévues par l'AMM, la prescription hors AMM doit être identifiée en clair comme non remboursable (NR) par le médecin sur l'ordonnance.

*L'article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale, en application de l'article 56 de la LFSS pour 2007, introduit la possibilité d'une prise en charge ou d'un remboursement, à titre dérogatoire, par arrêté des ministres chargés de la santé et de la Sécurité sociale, lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée de toute spécialité pharmaceutique, tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre des biens et services remboursables pour le traitement d'une affection de longue durée ou d'une maladie rare sous condition de la disponibilité d'un avis ou d'une recommandation de l'HAS après consultation de l'AFSSAPS. Les spécialités, produits ou prestations ne peuvent être pris en charge que si leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. La méthode HAS d'élaboration d'un avis pour une prise en charge dérogatoire d'un dispositif ou d'un médicament non remboursé ou hors AMM figure au niveau du lien suivant. ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_812105/methode-delaboration-dun-avis-et-dune-recommandation-relatifs-a-larticle-l-162-17-2-1-du-code-de-la-securite-sociale](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_812105/methode-delaboration-dun-avis-et-dune-recommandation-relatifs-a-larticle-l-162-17-2-1-du-code-de-la-securite-sociale))*

● **Echanges professionnels** : Nous poursuivons les trois réunions annuelles de présentations de dossiers dont le calendrier figure sur le site du CRMERC et que nous allons essayer d'établir en vidéo conférence, ainsi que la réunion annuelle de janvier pour l'endocrinologie pédiatrique. Nous développerons dans l'avenir des réunions thématiques comme cela a été le cas pour celle sur le syndrome de Turner et celle sur l'hypophyse en collaboration avec le CR de l'hypophyse coordonné par Thierry Brue.

● **Informations** : Nous enrichissons régulièrement notre site internet afin de rendre disponible des documents pour faciliter la prise en charge de nos patients et de les aider dans la compréhension de leur maladie et de leur traitement.

Enfin, comme chacun d'entre vous, nous restons à l'écoute des associations de patients pour favoriser toute action qui permette d'améliorer la prise en charge des patients. A cet égard, nous animerons prochainement, probablement fin avril, une réunion d'information sur la surveillance et la tolérance des traitements par l'hormone de croissance qui sera annoncée sur le site du CRMERC.

Bien cordialement,

Juliane Léger, au nom de l'équipe médicale du Centre de Référence