



Université de Strasbourg

**FACULTE DE PHARMACIE**

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**HORMONE DE CROISSANCE À LONGUE DURÉE D'ACTION :  
INSTAURATION ET SURVEILLANCE**

Présenté par **Tiffany GEIST**

Soutenu le 28 mars 2024 devant le jury constitué de

**Présidente du jury**

Madame le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER,  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

**Directrice de thèse**

Madame le Docteur Anne-Cécile GEROUT  
Praticien Hospitalier, Pharmacien

**Autres membres du jury**

Monsieur le Professeur Bruno MICHEL  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Pharmacien

Madame le Professeur Sylvie ROSSIGNOL  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Endocrinopédiatre

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg





<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

### Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

### Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

### Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



# SERMENT DE GALIEN

## JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

Au Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, merci d'avoir acceptée de présider mon jury de thèse. Merci également de donner autant de votre temps dans l'encadrement des internes, je ne compte plus le nombre d'heures passé au téléphone ensemble !

Au Docteur Anne-Cécile GEROUT, merci d'avoir acceptée de me suivre dans ce nouveau projet dès que je vous en ai parlé. Que de chemin parcouru depuis mon premier stage en tant que FFI... Ce projet ne sera très certainement pas le dernier donc j'espère que vous ne vous en lasserez pas parce qu'on a encore du travail. A très vite pour de nouvelles aventures !

Au Professeur Sylvie ROSSIGNOL, merci pour votre soutien sans failles tout au long de ce projet, votre engagement a été bien au-delà de mes espérances. J'espère avoir la chance d'à nouveau travailler avec vous à l'avenir.

Au Professeur Bruno MICHEL, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre œil avisé à mon travail. Vous représentez un exemple pour les internes donc merci également de nous apporter votre riche expérience.

*A l'équipe de Pédiatrie du pôle Endocrinologie,*

Aux Dr François BREZIN, Dr Bénédicte NOLD, Dr Stéphanie DANNER, Dr Marie MANSILLA, merci pour votre étroite collaboration durant ce projet, ce fût un plaisir de travailler avec vous.

Aux infirmières des consultations externes, Amandine WOLFF COTTIER, Isabelle THIEBAUT, Catherine BOLLINGER, travailler avec vous dans le cadre de ce projet a été très enrichissant pour moi, merci pour votre enthousiasme et votre aide.

*A l'ensemble du personnel de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,*

Aux Pharmaciens de HautePierre, merci pour tous les conseils et le temps que vous m'avez accordé depuis le début de mon internat. L'ensemble de mes stages sur le site de HautePierre a été un réel plaisir et c'est en grande partie grâce à vous.

Aux préparateurs en Pharmacie de HautePierre, merci pour cette joyeuse collaboration durant l'ensemble de mes stages. J'ai hâte de retourner à la maison, il paraît que vous vous ennuyez sans moi...

A l'ensemble du personnel de la Pharmacie du Centre Hospitalier de Haguenau, merci pour votre accueil et votre bonne humeur, je me suis sentie tout de suite à l'aise dans cette équipe dans laquelle vous m'avez si bien intégrée. Et promis vous aurez à manger pour fêter ça...

*A ma famille,*

A mes parents, merci de m'avoir supporté dans tous les sens du terme durant la difficile période de révisions de la PACES (entre autres), j'imagine votre effroi quand je vous ai annoncé que c'était reparti pour un deuxième concours ! Mais surtout, merci pour l'éducation que vous m'avez apporté tout au long de ma vie, je n'en serais pas là sans vous. Une de mes plus grandes fiertés est de voir à quel point vous êtes fiers de moi mais finalement moi aussi je suis fière de vous, de votre parcours de vie malgré toutes les difficultés que vous avez pu rencontrer. J'espère ne jamais vous décevoir, en tout cas je ferais tout pour continuer en ce sens.

A Damien, mon petit frère préféré, *oui le règlement des remerciements de thèse m'oblige à écrire quelque chose d'un peu mignon, donc...* merci pour cette complicité qui a bien évolué depuis le moment où je n'ai plus été capable de te maîtriser, merci pour nos fous rires que bien souvent les autres ne comprennent pas... Maintenant prends un peu exemple sur moi et passes ton concours d'expert-comptable !

A Priscilia, merci pour tes encouragements et la bienveillance que tu m'apportes, je suis si heureuse de t'avoir à mes côtés et de vivre ces moments importants de ma vie avec toi.

*A mes témoins,*

A Cécile, merci d'être une AMIE incroyable au quotidien, peut-être même la meilleure... Merci d'apprécier mes meilleurs côtés mais aussi les pires et d'avoir été si patiente pour éplucher les couches de l'oignon. En attendant, 3 ans après on en est là, toi acceptant d'être témoin à mon mariage, merci aussi pour ça et merci d'avance pour l'EVJF à Dubaï. Merci de me suivre de l'autre côté du globe pour vivre 2 semaines de lune de miel, promis tu ne seras pas déçue, cette aventure nous liera à jamais, pour le meilleur et le pire.

A Aurélien, merci d'être entré dans notre vie et de l'embellir avec tous ces moments toujours aussi agréables en ta compagnie. Merci aussi d'avoir accepté d'être le témoin de ce jour si particulier. J'espère que ce n'est que le début d'une longue amitié que cet internat nous aura offert. Et sans oublier merci de nous avoir fait découvrir Bad Omens !

A Jeanne et Marina, plus de 10 ans que vous êtes dans ma vie, déjà merci pour ça. Merci également de m'avoir soutenu durant toutes les étapes de ma vie depuis mon adolescence, j'espère que cette amitié durera encore bien des années !

A François et Camille, merci d'avoir accueillis les inconnus que nous étions sur votre jolie île, merci pour votre générosité et votre gentillesse si présentes dès le premier jour. J'espère que vous êtes prêts à passer 6 mois avec moi parce que moi j'ai trop hâte de partir à l'aventure avec vous. A très bientôt !

A Propre, merci de nous accueillir encore et toujours en Autriche (même si je sais que tu fais ça pour Thomas et Kala). Merci à la fois pour nos chamailleries et à la fois pour ta gentillesse. C'est plutôt chouette de t'avoir dans notre vie.



A Zizie, Gagou, Lise, Chloé, Elsa, Zazar, Jean, Rémy, Petit Chat, Crabe, Yank, Minus, Poch, merci pour toutes ces belles années de fac qui resteront inoubliables mais merci aussi pour toutes celles d'après. Chaque moment passé en votre compagnie est un réel plaisir pour moi !

A ma famille de faluche, merci de faire perdurer les traditions et merci pour tous les petits restaurants toujours très sympas malgré la galère pour trouver une date !

A Émilie, merci de croire encore après plusieurs années que tu peux me soulever, ça me fait bien rire ! Merci aussi pour ta folie à la provençale et ta bonne humeur au quotidien !

A Mélissa, merci pour le cours de salsa et surtout merci de me faire tellement rire en... étant toi ! On ne peut pas dire que y'en a 2 comme toi alors surtout ne changes pas (enfin sauf pour les douches).

A Elise, tu l'aurais cru au moment de cet appel que tu serais dans mes remerciements de thèse ? En tout cas merci pour les différents stages passés ensemble, même si on a été forcé de s'entendre au début, ça ne s'est pas trop mal passé finalement et nous voilà ici aujourd'hui !

A Elsa, tu es la plus belle œuvre de ma vie, tous ces mois de transmissions de connaissance et d'expertise ont été bénéfiques je suis fière de toi aujourd'hui. Du coup c'est toi qui devrais me remercier... mais merci quand même pour les 6 mois passés ensemble, faut dire ce qui est tu as été une très belle découverte et ton humour a égayé mes journées.

A Pierre, pas merci pour la facilité et l'enjouement à m'énerver mais merci quand même pour les fous rires, contente d'avoir pu être ta co-interne durant ce stage.

A Hugo, Seb et Aristide, merci votre humour douteux et pour les franches rigolades depuis le début de l'internat. Et une mention spéciale à Hugo pour la recommandation de kiné.

Et le meilleur pour la fin, à mon fiancé Thomas, merci d'avoir été d'un soutien inconditionnel durant les 2 années de révision du concours, sans toi tout aurait été plus compliqué, mais merci aussi pour ton soutien sans failles au quotidien depuis 5 ans. Tu es le pilier le plus solide de ma vie et je n' imagine plus une vie sans toi. Merci d'avoir swipé et ne pas m'avoir lâché depuis le Dubli. Merci pour toutes les belles choses qu'on a eu la chance de vivre ensemble, toutes les choses que l'on a construites et toutes celles qui arrivent. Je t'aime d'un amour indescriptible et je n'attends qu'une chose c'est de sceller cet amour en prenant ton nom.

<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE I – CONTEXTE</b>	<b>9</b>
<b>I. L’HORMONE DE CROISSANCE</b>	<b>9</b>
<b>A. Historique (2)</b>	<b>9</b>
<b>B. Somatropine naturelle</b>	<b>9</b>
1. Structure	9
2. Synthèse physiologique (8)	10
3. Axe somatotrope (9)	10
4. Récepteurs	11
5. Rôle physiologique	12
6. Pathologies à l’origine d’une croissance pathologique	13
a) Définition de la croissance pathologique	13
b) Déficit en hormone de croissance (19)	13
c) Syndrome de Turner (20) (21)	14
d) Insuffisance rénale chronique (22)	14
e) Enfant né Petit pour l’Âge Gestationnel (PAG) (23)	14
f) Syndrome de Prader-Willi (24) (21)	14
g) Déficit en gène SHOX (21)	15
h) Syndrome de Noonan (25)	15
<b>C. Somatropine synthétique</b>	<b>15</b>
1. Procédé de fabrication (26)	15
2. Spécialités commercialisées en France (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)	16
a) Indications	16
b) Posologie (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)	18
c) Pharmacodynamie (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)	18
d) Pharmacocinétique (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)	19
3. État des lieux (37)	19
<b>D. Somatrogon (spécialité NGENLA®) (38) (39)</b>	<b>20</b>
1. Chronologie administrative (40)	20
2. Études cliniques	21
3. Procédé de fabrication et pharmacodynamie	21

4.	Formes et présentation	22
5.	Posologie	23
6.	Mode d'administration	24
7.	Suivi du traitement	25
8.	Modalités de conservation	25
9.	Effets indésirables (42)	26
<b>II.</b>	<b>LA PHARMACIE CLINIQUE</b>	<b>26</b>
<b>A.</b>	<b>Historique</b>	<b>26</b>
<b>B.</b>	<b>Modèle</b>	<b>27</b>
1.	Définition	27
2.	Dispensation	27
3.	Bilan de médication (50)	28
4.	Plan pharmaceutique personnalisé (50)	28
<b>III.</b>	<b>ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS TRAITES PAR HORMONE DE CROISSANCE</b>	<b>29</b>
<b>A.</b>	<b>État des lieux au niveau national</b>	<b>29</b>
1.	Programme d'Éducation Thérapeutique des Patients (ETP)	29
2.	Programme d'apprentissage (58)	29
3.	Association GRANDIR (60)	30
<b>B.</b>	<b>Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg</b>	<b>30</b>
<b>IV.</b>	<b>LIEN VILLE-HOPITAL</b>	<b>30</b>
	<b>PARTIE II – MISE EN PLACE</b>	<b>31</b>
<b>I.</b>	<b>OBJECTIFS</b>	<b>31</b>
<b>II.</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>32</b>
<b>A.</b>	<b>Versant théorique</b>	<b>32</b>
1.	Évaluation des besoins	32
2.	Recueil des patients	32
3.	Cohorte	32
<b>B.</b>	<b>Versant pratique</b>	<b>33</b>
1.	Utilisation d'outils	33
a)	Création d'outils	33
b)	Utilisation d'outils fournis par le laboratoire Pfizer	34
2.	Validation collégiale	34
3.	Visioconférence	34
4.	Entretiens téléphoniques	35
a)	Entretien téléphonique – Patient	35

b) Entretien téléphonique – Pharmaciens officinaux	35
5. Séances collectives d'apprentissage	35
6. Bilans téléphoniques	36
a) Introduction	36
b) Entretien	36
<b>III. RESULTATS</b>	<b>36</b>
<b>A. Chronologie des actions entreprises</b>	<b>36</b>
<b>B. La cohorte</b>	<b>37</b>
<b>C. Plan d'action</b>	<b>38</b>
<b>D. Création des outils</b>	<b>39</b>
<b>E. Les questionnaires pré-introduction du traitement</b>	<b>39</b>
1. Questionnaire version enfant	39
2. Questionnaire version adulte	44
<b>F. La visioconférence et le questionnaire post-visioconférence</b>	<b>47</b>
<b>G. Les entretiens téléphoniques de présentation du traitement</b>	<b>49</b>
1. Avec les familles	49
2. Avec les Pharmaciens d'officine	49
<b>H. Les séances d'apprentissage collectives</b>	<b>49</b>
<b>I. Les bilans téléphoniques</b>	<b>50</b>
<b>J. Le questionnaire de satisfaction</b>	<b>51</b>
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>59</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>63</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de l'hormone de croissance naturelle

Figure 2 : Axe somatotrope

Figure 3 : Structure du récepteur de l'hormone de croissance (GHR)

Figure 4 : Principe de fabrication par génie génétique

Figure 5 : Résultat de la phase III de non-infériorité selon le critère principal

Figure 6 : Principe de la molécule somatogon

Figure 7 : Stylo NGENLA<sup>®</sup>, dosage 24 mg

Figure 8 : Stylo NGENLA<sup>®</sup>, dosage 60 mg

Figure 9 : Zones d'injection sous-cutanée recommandées

Figure 10 : Modèle de Pharmacie Clinique selon la SFPC

Figure 11 : Déroulement des actions entreprises

Figure 12 : Cohorte après critères d'exclusions

Figure 13 : Spécialités d'hormone de croissance quotidienne au moment du questionnaire (questionnaire version enfant)

Figure 14 : Réponses concernant la fréquence d'oublis des injections quotidiennes

Figure 15 : Évaluation de la douleur des injections par hormone de croissance quotidienne

Figure 16 : Évaluation du fardeau du traitement par hormone de croissance quotidienne (questionnaire version enfant)

Figure 17 : Impact du traitement par hormone de croissance hebdomadaire sur les activités

Figure 18 : Évaluation de la fréquence des oublis par rapport à l'hormone de croissance quotidienne

Figure 19 : Spécialités d'hormone de croissance quotidienne au moment du questionnaire (questionnaire version adulte)

Figure 20 : Évaluation du fardeau du traitement par hormone de croissance quotidienne (questionnaire version adulte)

Figure 21 : Évolution du quotidien avec l'hormone de croissance à longue durée d'action

Figure 22 : Évolution des oublis avec l'hormone de croissance à longue durée d'action

Figure 23 : Volonté d'obtenir un support d'information consultable à domicile

Figure 24 : Jour d'administration choisi par les familles

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : ASMR en fonction des spécialités et des indications

Tableau 2 : Indications en fonction des spécialités

Tableau 3 : Posologies en fonction des indications

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRESS : Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité

CTP : C-Terminal Peptide

DMP : Dossier Médical Partagé

DS : Déviation Standard

EMA : European Medicines Agency

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

GH : Growth Hormone

GHD : Growth Hormone Deficiency

GHR : Growth Hormone Receptor

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : Gonadotrophine Chorionique humaine

HUS : Hôpitaux Universitaire de Strasbourg

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

IGFBP-3 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3

IR : Insuffisance Rénale

JAK : JAnus Kinases

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAG : Petit pour l'Âge Gestationnel

PedsQL : Pediatric Quality of Life Inventory

PGIS-IDA : Patient Global Impression Severity – Impact on Daily Activities

PTPN11 : Protéine-Tyrosine Phosphatase Nonrecepteur-Type 11

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QOLISSY : Quality of Life of Short Stature Youth

rhGH : recombinant human Growth Hormone

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SHOX : Short stature HOmeoboX

SMR : Service Médical Rendu

SRIF : Somatropin Release Inhibiting Factor

UTEP : Unité Transversale d'Éducation du Patient

VC : Vitesse de Croissance



## INTRODUCTION

Les derniers chiffres de la Haute Autorité de Santé estimaient le nombre d'enfants traités par hormone de croissance, toutes indications confondues, à environ 10000 patients (1). Actuellement, sept spécialités d'hormone de croissance recombinante quotidienne sont commercialisées avec des Autorisations de Mise sur le Marché dans le cadre de 7 indications : le déficit en hormone de croissance, les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les enfants atteints d'un syndrome de Turner, d'un syndrome de Prader-Willi, d'une insuffisance rénale chronique, d'un déficit en gène SHOX (Short stature HOmeoboX) et d'un syndrome de Noonan.

Depuis 1985, aucune avancée pharmaceutique dans le domaine de l'hormone de croissance synthétique n'avait vu le jour. Le développement de l'hormone de croissance à longue durée d'action a donc été un réel espoir pour l'amélioration de la prise en charge des jeunes patients requérant ce traitement substitutif.

Le caractère innovant du traitement par hormone de croissance hebdomadaire tient du fait de l'ajout de 3 copies C-Terminal Peptide permettant sa longue durée d'action. Jusqu'à présent, seuls les enfants présentant un déficit en hormone de croissance partiel ou total, congénital ou acquis peuvent accéder à ce nouveau traitement.

Le traitement par hormone de croissance représente un traitement non anodin pour les patients et leur famille. L'accompagnement de ces derniers est, par conséquent, primordial dans le but d'optimiser et de sécuriser la gestion du traitement à domicile. De plus, le changement d'un traitement par hormone de croissance quotidienne parfois utilisé depuis plusieurs années par certains patients vers un nouveau traitement peut être anxiogène pour les patients et leur famille. Dans ce contexte, une prise en charge avant, pendant et après l'introduction du traitement par hormone de croissance à longue durée d'action a été proposée aux familles.

## PARTIE I – CONTEXTE

### I. L'Hormone de Croissance

#### A. Historique (2)

L'hormone de croissance a commencé à être évoquée en 1912, avec les travaux de Cushing (3), neurochirurgien. Quelques années plus tard, en 1921, l'équipe d'Evans et Long a mis en évidence le rôle de l'hormone de croissance dans la croissance (4).

En 1958, plus de 30 ans plus tard, suite aux recherches des équipes de Raben (5) et Beck (6), les premiers traitements par hormone de croissance ont été instaurés. Extraite d'hypophyse humaine, l'hormone de croissance extractive était disponible en quantité limitée et présentait un coût important. Pour ces raisons, il était limité aux enfants atteints de déficit en hormone de croissance (GHD). Jusqu'en 1985, l'hormone de croissance extractive disposait du monopole dans le domaine. Cependant, l'année 1985 a marqué un tournant dans l'histoire de l'hormone de croissance au regard de 2 événements. Le premier a été un véritable drame qui a débuté aux Etats-Unis, il s'agit de l'épidémie de la maladie de Creutzfeld-Jacob, maladie à prions (ou encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles) caractérisée par une dégénérescence rapide et fatale du système nerveux central. Au total, l'issue a été fatale pour 226 patients traités aux Etats-Unis, en Angleterre et en France. À la suite de cette tragédie, l'hormone de croissance extractive était inactivée par de l'urée mais cette dernière a rapidement été remplacée par la découverte de l'hormone de croissance recombinante. En effet, le deuxième événement marquant de l'année 1985, a été la mise à disposition de l'hormone de croissance recombinante, aux Etats-Unis dans le cadre des déficits en hormone de croissance. Elle va progressivement remplacer l'hormone de croissance extractive pour finalement obtenir le monopole à partir de 1988.

#### B. Somatropine naturelle

##### 1. Structure

La somatropine ou hormone de croissance (ou Growth Hormone ; GH) est une hormone polypeptidique dont la forme circulante dominante est composée de 191 acides aminés (AA) et pèse 22 kDa (*figure 1*).

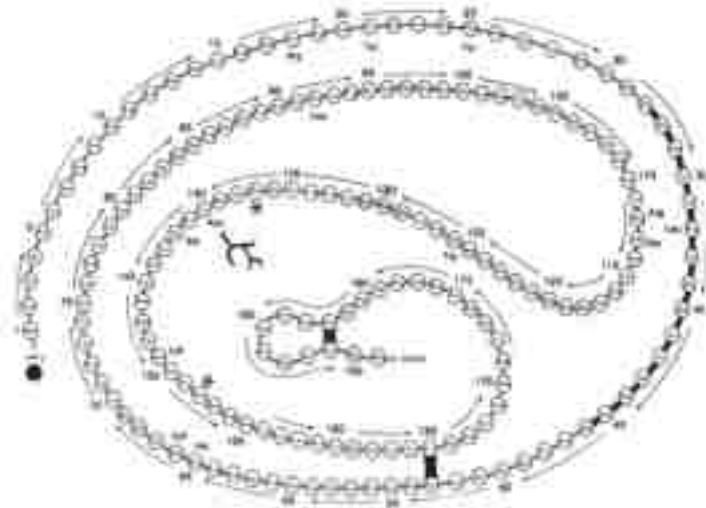


Figure 1. Structure de l'hormone de croissance naturelle (7)

Il existe une variante de cette structure, la GH bregma, plus légère que la forme principale (20 kDa), conséquence de la délétion de 15 AA (32 à 46) (8).

## 2. Synthèse physiologique (8)

L'hormone de croissance est synthétisée au sein des cellules somatotropes de l'antéhypophyse, de façon pulsatile (6 à 10 pics par 24 heures).

La GH principale est sécrétée à hauteur de 90% tandis que la GH bregma représente environ 10% de la sécrétion par l'antéhypophyse.

L'âge est un facteur physiologique de variation de la sécrétion de l'hormone de croissance. En effet, on pourra observer une sécrétion importante de GH chez le nouveau-né puis une diminution durant l'enfance et une activité maximale durant la période de puberté. Par la suite, la sécrétion diminuera progressivement avec les années jusqu'à atteindre seulement 50% à l'âge de 60 ans et 40% à l'âge de 70 ans.

## 3. Axe somatotrope (9)

L'axe somatotrope joue un rôle essentiel dans le contrôle de la croissance (*figure 2*).

La sécrétion de l'hormone de croissance par l'antéhypophyse se fait sous le contrôle de l'hypothalamus par l'intermédiaire de 2 neuropeptides : l'hormone de libération des gonadotrophines (ou Growth Hormone Releasing Hormone ; GHRH) et la somatostatine (ou Somatropin Release Inhibiting Factor ; SRIF). La GHRH va jouer un rôle de stimulateur tandis que

la somatostatine inhibera la sécrétion de la GH.

La GH est également stimulée par la ghréline produite par l'estomac et les stéroïdes sexuels avec un pic durant la puberté.

Un autre acteur important au sein de cet axe somatotrope est l'Insulin-like Growth Factor I (ou IGF I), protéine majoritairement excrétée par le foie dont la principale protéine de liaison est l'IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). L'IGF I (associé à l'IGFBP-3) est sous le contrôle de la GH et va permettre, par son intermédiaire, d'exercer les effets de la GH.

Un rétrocontrôle négatif est exercé par la GH et l'IGF I.

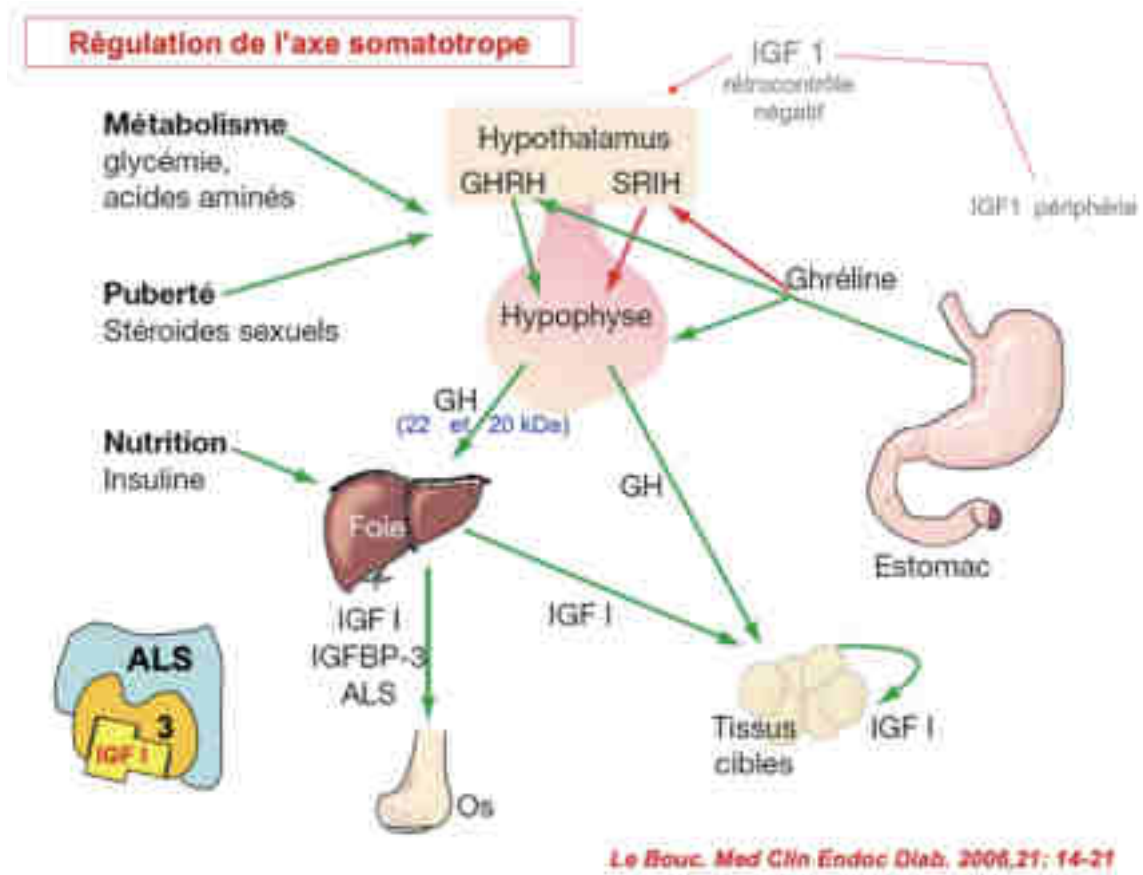


Figure 2. Axe somatotrope

#### 4. Récepteurs

Le récepteur de l'hormone de croissance (ou Growth Hormone Récepteur ; GHR) fait partie de la superfamille des récepteurs aux cytokines et plus précisément de la classe I. Il a été le premier récepteur de cette superfamille à avoir été cloné (10).

Ce récepteur est constitué de 3 domaines : le domaine extracellulaire permettant la liaison de la

GH, le domaine transmembranaire unique et le domaine intracellulaire impliqué dans l'activation de la voie de signalisation STAT5b par la liaison directe avec les protéines Janus Kinases (JAK) (figure 3) (11).

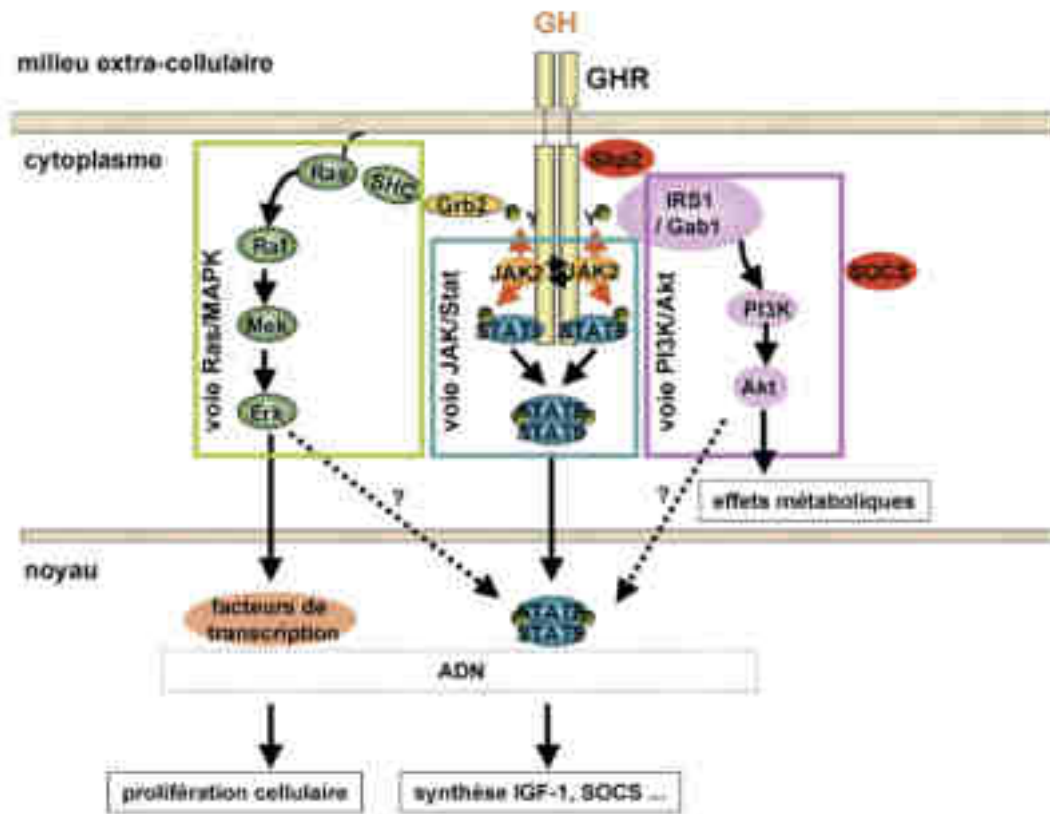


Figure 3. Structure du récepteur de l'hormone de croissance (GHR) (11)

Le GHR est ubiquitaire, on le retrouve principalement au niveau du foie, de l'hypophyse, du rein, de l'épiderme, de la corticosurrénale, du cœur et des muscles mais sa présence a pu être mise en évidence dans divers autres tissus (12) (13).

### 5. Rôle physiologique

Les effets physiologiques de la GH ont 2 origines, la plupart des effets est permis par l'action intermédiaire de l'IGF I (effets indirects) et seulement une partie des effets sont exercés directement par la GH.

Les effets indirects de la GH sur l'organisme sont nombreux : croissance des os longs et remodelage osseux, croissance du muscle squelettique, croissance hépatique, gluconéogenèse, lipolyse, synthèse protéique, lactation, immunomodulation. Cependant, la GH exerce tout de

même des effets directs sur l'organisme : transformation des préadipocytes en adipocytes matures, action sur le muscle et la croissance, régulation du système immunitaire (14).

## 6. Pathologies à l'origine d'une croissance pathologique

### a) Définition de la croissance pathologique

La croissance pathologique est définie par :

- une taille < -2 DS pour l'âge et le sexe ou une taille < -1,5 DS de la taille cible parentale  
 $Taille\ cible\ garçon = (T\ père + T\ mère + 13)/2$   
 $Taille\ cible\ fille = (T\ père + T\ mère - 13)/2$
- ou un ralentissement de la vitesse de croissance (VC) avec une VC < -2 DS
- ou une cassure staturale ou arrêt de croissance : situation d'urgence

En France, les courbes de croissance post-natales de Sempé et Pédrón établies en 1979 (15) ont été historiquement utilisées, mais il a été démontré que ces courbes ainsi que celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) n'étaient plus optimales pour les enfants contemporains en France. Ce qui a entraîné le début d'un travail sur la réalisation de nouvelles courbes de croissance (16). Ainsi, depuis le 1<sup>er</sup> avril 2018, les courbes présentes dans les carnets de santé et par conséquent les courbes de croissance officielles en France sont les courbes « AFPA-Inserm/CRESS-CompuGroup Medical 2018 » (*annexe 1 et 2*) (17).

Les courbes de croissance anténatales actuelles sont les courbes Audipog remplaçant les courbes de Usher et Mac Lean (18).

### b) Déficit en hormone de croissance (19)

Le déficit en hormone de croissance, total ou partiel, est souvent idiopathique mais certaines étiologies peuvent être connues :

- congénital : causes génétiques (anomalies du gène de GH ou des facteurs de transcription hypophysaires) ou malformatives (interruption de tige pituitaire)
- acquis : secondaire à une tumeur de l'hypophyse, un traumatisme crânien, une infection neuroméningée ou iatrogène dans les suites d'une radiothérapie cérébrale
- dû à une résistance à la GH.

c) Syndrome de Turner (20) (21)

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare (1/2500 nouveau-nés de sexe féminin) caractérisée par une anomalie au niveau du chromosome X, totalement ou partiellement absent et entraînant un dysmorphisme. De manière quasiment constante, une personne atteinte présentera un retard de croissance staturale et une insuffisance ovarienne avec infertilité. De plus, le syndrome de Turner est associé à une augmentation du risque de morbi-mortalité.

d) Insuffisance rénale chronique (22)

Le retard de croissance est une complication souvent observée dans le cadre d'une maladie rénale chronique. L'étiologie de cette complication est multifactorielle, elle provient d'une anomalie de l'axe GH-IGF I avec une résistance de l'IGF I mais également de problèmes métaboliques et nutritionnels.

e) Enfant né Petit pour l'Âge Gestationnel (PAG) (23)

Ce terme fait référence aux nouveau-nés qui, à leur naissance, présentent une taille et/ou un poids inférieur à -2 DS pour le terme. Dans la très grande majorité des cas, la taille se normalise avant l'âge de 2 ans mais dans 15% des cas le retard de croissance persiste et est associé à un risque de puberté avancée ou rapide et d'un risque métabolique et cardiovasculaire.

f) Syndrome de Prader-Willi (24) (21)

Le syndrome de Prader-Willi est un syndrome génétique rare (prévalence = 1/50000), le plus souvent causé par une délétion en 15q11-q13 d'origine paternelle ou une disomie d'origine maternelle. Ces anomalies ont pour conséquence un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire à l'origine d'un trouble du neurodéveloppement caractérisé notamment par une hypotonie néonatale sévère. La production d'hormone de croissance est diminuée entraînant une faible masse musculaire et une forte masse grasseuse, provoquant rapidement une obésité morbide.

g) Déficit en gène SHOX (21)

Le gène SHOX est un gène présent au niveau des bras courts sur les 2 types de chromosomes sexuels X et Y. La délétion de ce gène engendre une dysplasie osseuse primaire avec un retard de croissance observé de manière inconstante. Cette mutation est souvent observée chez les patientes atteintes du syndrome de Turner ou chez les patients atteints de dyschondrostéose de Léri-Weill.

h) Syndrome de Noonan (25)

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique souvent due à une mutation du gène PTPN11 (Protéine-Tyrosine Phosphatase Nonrecepteur-Type 11). Les caractéristiques principales de ce syndrome sont des traits du visage particuliers, une malformation cardiaque et une petite taille. Le sex-ratio est égal à 1:1 et la prévalence se situe entre 1/2000 et 1/2500.

C. Somatropine synthétique

1. Procédé de fabrication (26)

L'hormone de croissance recombinante est issue d'une fabrication par génie génétique ou également nommée technique de l'ADN recombinant.

Le gène GH-1 codant pour l'hormone de croissance est isolé et copié puis la copie est insérée dans le plasmide d'une bactérie *Escherichia coli* (ADN recombinant). Ce matériel génétiquement modifié est introduit dans la bactérie qui va se multiplier et produire de l'hormone de croissance identique à celle naturellement fabriquée dans l'organisme. Pour finir, l'hormone de croissance devra être purifiée et contrôlée avant d'être utilisée à des fins de commercialisation (*figure 4*).



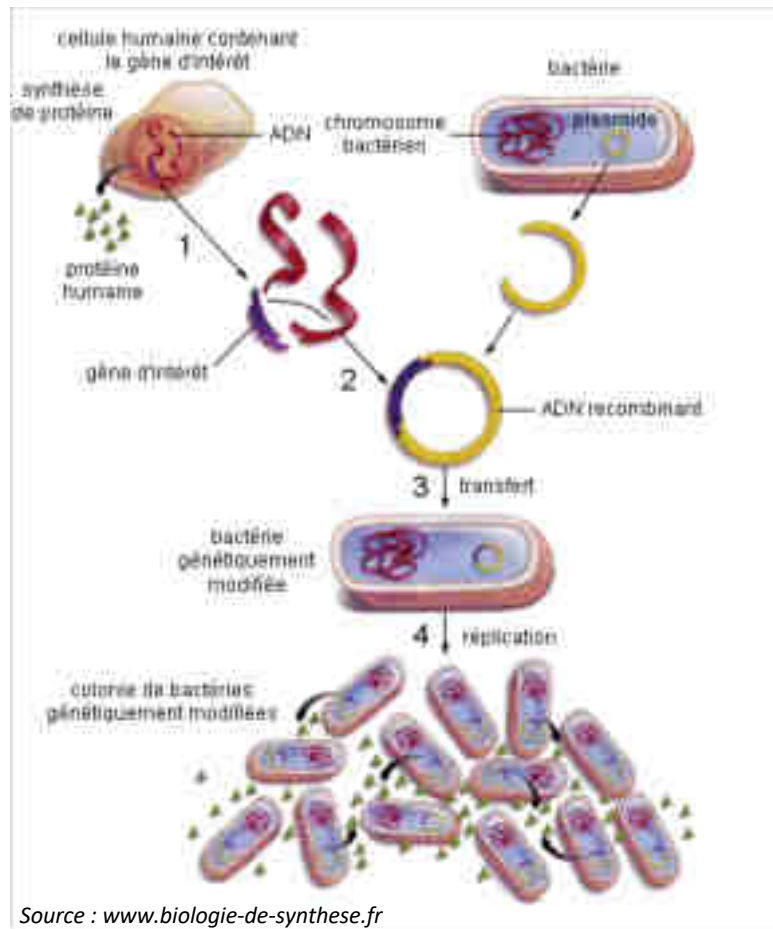


Figure 4. Principe de fabrication par génie génétique (27)

## 2. Spécialités commercialisées en France (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)

### a) Indications

Les indications des traitements par hormone de croissance recombinante ont évolué au cours des années. Le tableau 1 permet de mettre en évidence cette évolution en fonction de la date d'obtention de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu).

ASMR (date d'obtention)	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou à un retard de croissance intra utérin
Génotonorm	II (oct 1996)	II (oct 1996)		III (sept 2001)	-	V (juil 2004)
Norditropine	II (sept 1996)	II (sept 1996)	-	-	-	V (juil 2004)
Nutropinaq	V (sept 2004)	V (sept 2004)	-	-	-	-
Saizen	II (oct 1996)	II (nov 1998)	-	-	-	V (mars 2006)
Umatrope	II (oct 1996)	II (mai 2000)	-	-	IV (juil 2008)	V (juil 2007)
Zornacton	V (oct 2001)	-	-	-	-	-
Ornitrope	V (janv 2007)	V (janv 2007)		V (janv 2007)	-	V (janv 2007)

Tableau 1. ASMR en fonction des spécialités et des indications, HAS (35)

En 1996, les premiers traitements par hormone de croissance recombinante ont été commercialisés en France et leur indication était limitée au déficit en hormone de croissance chez l'enfant. Au fur et à mesure des années, il a été constaté que la fabrication de l'hormone de croissance par génie génétique était possible beaucoup plus rapidement et en plus grande quantité par rapport à l'hormone de croissance extractive. Ainsi, l'indication a été étendue à la population adulte dans un premier temps puis le syndrome de Turner, l'insuffisance rénale chronique de l'enfant prépubère ainsi que le syndrome Prader-Willi sont entrés dans le cadre de la prescription d'hormone de croissance recombinante. Ce n'est que plus tard que les indications des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et du déficit en gène SHOX ont été ajoutés. Enfin, la dernière indication ayant obtenue une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est le syndrome de Noonan (36).

Cependant, toutes les spécialités commercialisées n'ont pas une AMM pour toutes les indications (tableau 2).

Indication Spécialité	Déficit en GH de l'enfant	Déficit en GH de l'adulte	Syndrome de Turner	IR chez l'enfant prépubère	IR chez l'enfant pubère	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés PAG	Syndrome de Noonan
Genotonorm®	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Norditropine®	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Nutropinaq®	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Omnitrope®	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Saizen®	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Umatrope®	+	+	+	+	-	-	+	+	-
Zomacton®	+	-	+	-	-	-	-	-	-

Tableau 2. Indications en fonction des spécialités

b) Posologie (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)

Les posologies vont légèrement différer d'une spécialité à une autre. Les fourchettes de posologies toutes spécialités confondues en fonction des indications sont résumées dans le tableau 3.

Indication	Posologie par jour	mg/kg de poids	mg/m2 de surface corporelle
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant		0,020 - 0,035	0,7 - 1,0
Syndrome de Turner		0,045 - 0,067	1,3-2,0
Insuffisance rénale chronique		0,045 - 0,050	1,4
Syndrome de Prader-Willi		0,035	1,0
Déficit du gène SHOX		0,045 - 0,050	-
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel		0,035	1,0
Syndrome de Noonan		0,033 - 0,066	-

Tableau 3. Posologies en fonction des indications

c) Pharmacodynamie (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)

L'hormone de croissance recombinante est un traitement substitutif lorsque l'hormone de croissance naturelle est produite en quantité insuffisante ou lorsque le déficit est complet. Ainsi, la somatropine synthétique va agir sur l'organisme de la même manière que la somatropine naturelle en stimulant la croissance linéaire, augmentant la vitesse de croissance, diminuant la masse grasse et augmentant la masse maigre chez les enfants.

Elle jouera également un rôle important sur le métabolisme lipidique (augmente la lipolyse et

diminue l'entrée des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme), glucidique (augmentation du taux d'insuline, gluconéogenèse) et protéique (synthèse).

#### d) Pharmacocinétique (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)

La somatropine administrée par injection sous-cutanée présente une biodisponibilité d'environ 80%. Elle est principalement retrouvée au niveau des organes fortement vascularisés notamment le foie et le rein. Le rein principalement et le foie participent à l'élimination de la somatropine avec une demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures. L'élimination se fait selon le catabolisme classique des protéines avec récupération des acides aminés dans la circulation sanguine à la fin du processus.

### 3. État des lieux (37)

Une étude nommée QOLITHOR a été réalisée en France dans le but d'évaluer l'adhésion thérapeutique ainsi que la qualité de vie des patients traités par hormone de croissance en injection sous-cutanée quotidienne.

Au total, 225 patients atteints de GHD, syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi ou PAG et leurs parents/aidants ont complété les 6 différents questionnaires de l'étude : QOLISSY et PEDSQL (qualité de vie en général), DCOA1 (fardeau du traitement par injection quotidienne), PGIS-IDA (impact sur les activités quotidiennes), un questionnaire concernant l'avis d'un potentiel traitement par hormone de croissance à longue durée d'action et un questionnaire concernant le niveau d'étude et la situation professionnel des parents.

Le questionnaire QOLISSY exprime les résultats avec un score final sur 100 points avec la meilleure qualité de vie correspondant à 100. Il a permis de mettre en évidence une bonne qualité de vie des enfants traités par hormone de croissance à injection quotidienne avec un score compris entre 65,7 et 84,1 pour les questionnaires remplis par les enfants et un score compris entre 65,9 et 87,7 pour les questionnaires remplis par les parents. Mais en regardant les scores par item, le score de l'item traitant le traitement par injection quotidienne obtient une moyenne de 50/100 montrant l'impact du traitement par injection quotidienne sur la qualité de vie des patients et leur entourage.

Un autre élément qui a été évalué grâce à ces questionnaires est l'adhésion au traitement. En

effet, l'étude a permis de mettre en évidence une bonne adhésion au traitement, toutes indications confondues, avec une moyenne de 80 à 90%. Cependant, il a tout de même été observé une corrélation entre diminution de l'adhésion et augmentation de la durée du traitement par hormone de croissance quotidienne.

#### D. Somatrogon (spécialité NGENLA®) (38) (39)

##### 1. Chronologie administrative (40)

La spécialité NGENLA® (somatrogon) produite par le laboratoire Pfizer a obtenu une AMM le 14 février 2022 dans l'unique indication du « traitement de l'enfant et de l'adolescent âgé de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance ».

Suite à cette AMM, la Haute Autorité de Santé (HAS) a demandé à l'association GRANDIR une contribution à l'évaluation de ce traitement par l'intermédiaire d'un questionnaire à communiquer à ses adhérents. Ce questionnaire a permis de mettre en évidence le fardeau que représente le traitement par hormone de croissance en injection quotidienne pour les enfants et les familles, et l'impatience des familles à pouvoir accéder à l'hormone de croissance à longue durée d'action.

Par la suite la Commission de Transparence de la HAS du 19 octobre 2022, a adopté un avis favorable au remboursement dans le cadre de cette AMM avec un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) V.

Finalement, la spécialité NGENLA® a été ajoutée à la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux par l'arrêté du 25 avril 2023 et la parution au Journal officiel est datée au 5 mai 2023 (41). Ainsi, la spécialité NGENLA® est la première spécialité d'hormone de croissance à longue durée d'action commercialisée en France. La spécialité est classée en liste I et fait partie de la catégorie des médicaments d'exception du fait de son coût (582,39 € pour le stylo de 60 mg et 235,23 € pour celui de 24 mg) et de son indication précise. La spécialité est soumise à des modalités de prescription particulières, c'est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle et la prescription initiale ainsi que le renouvellement sont réservés aux spécialistes en Pédiatrie ou en Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition.

## 2. Études cliniques

Plusieurs études ont été réalisées dans le cadre du développement clinique du somatrogon :

- Étude de phase II déterminant la dose efficace de Somatrogon à 0,66mg/kg/semaine et la cinétique de la molécule en fonction de la dose administrée (42)
- Extension de l'étude de phase II permettant d'avoir un recul d'efficacité et de sécurité sur 5 ans (43)
- L'étude de phase III de non-infériorité démontrant l'efficacité et la tolérance de Somatrogon chez des patients naïfs de traitement (44) : l'étude a permis de mettre en évidence une non-infériorité du traitement par somatrogon à la posologie de 0,66 mg/kg/semaine versus le traitement par somatropine à la posologie de 0,034 mg/kg/jour selon la vitesse de croissance sur douze mois (10,10 cm/an versus 9,78 cm/an), critère principal de l'étude (Figure 5).

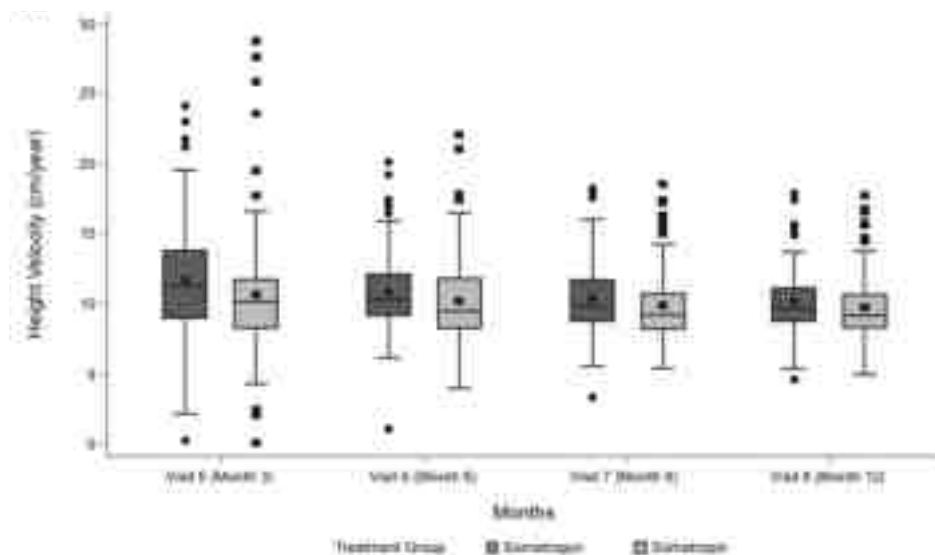


Figure 5. Résultat de la phase III de non-infériorité selon le critère principal

- L'étude de phase III de fardeau du traitement demandée par l'EMA (l'Agence Européenne du Médicament) pour montrer le fardeau du traitement par GH quotidienne par rapport à la GH hebdomadaire (45)

## 3. Procédé de fabrication et pharmacodynamie

La molécule somatrogon est constituée par la séquence d'acides aminés de l'hormone de croissance (hGH) associée à 3 copies du peptide C-terminal (CTP) de la chaîne bêta de la

gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (figure 6). L'ajout d'une copie du CTP à l'extrémité N-terminale et de deux copies à l'extrémité C-terminale permet d'allonger la demi-vie de la molécule à 28,2 heures, et donc la durée d'action. Somatogon sera présent dans la circulation pendant 6 jours après l'injection.

Ce principe n'est pas une découverte dans le domaine pharmaceutique étant donné qu'il a déjà été utilisé dans la conception de médicaments à base d'hormone de stimulation folliculaire (46) (47) et d'érythropoïétine (48).

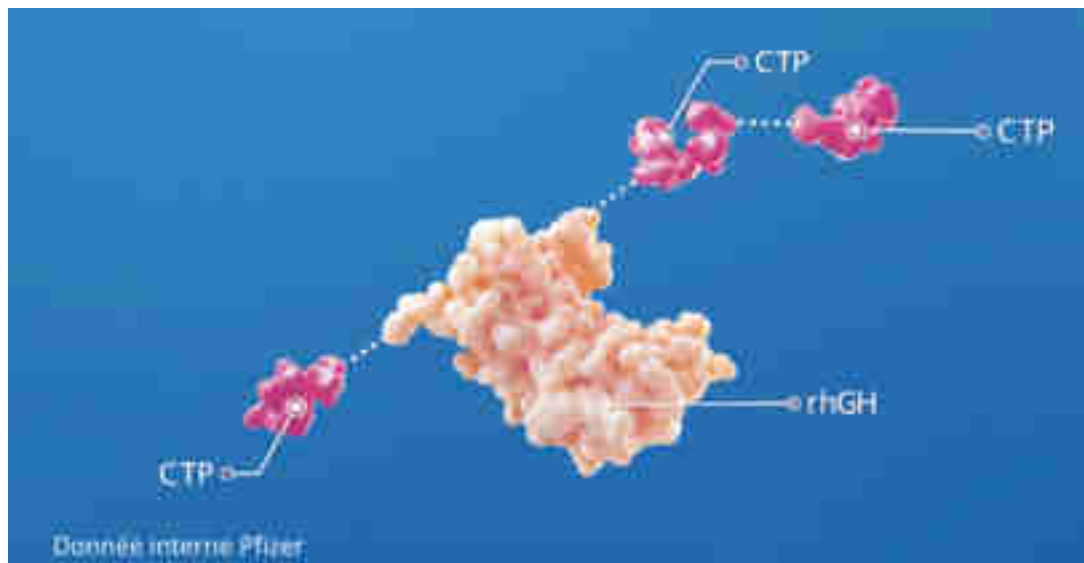


Figure 6. Principe de la molécule somatogon (49)

Somatogon agit selon le mécanisme d'action de l'hormone de croissance naturelle. En effet, le somatogon se lie au récepteur de l'hormone de croissance et entraîne l'activation de la voie de signalisation STAT5b. La conséquence de cette activation est une augmentation de la concentration sérique de l'IGF-1 et de l'IGFBP-3 entraînant les effets de l'hormone de croissance naturelle physiologiquement observés : action sur les différents métabolismes, stimulation de la croissance et augmentation de la vitesse de croissance (42).

#### 4. Formes et présentation

La spécialité NGENLA<sup>®</sup> se présente sous la forme d'un stylo multidose prérempli d'une solution injectable limpide et incolore à légèrement jaunâtre. Actuellement, deux dosages existent :

- 24 mg (figure 7) : stylo de couleur violet avec des incréments de 0,2 mg et permettant des doses de 0,2 mg à 12 mg (dose maximale possible en une injection)

- 60 mg (figure 8) : stylo de couleur bleue avec des incréments de 0,5 mg et permettant des doses de 0,5 mg à 30 mg (dose maximale possible en une injection)

Les deux stylos possèdent le même volume de solution (1,2 mL) donc la concentration est plus élevée dans le stylo de 60 mg (50 mg/mL) que dans le stylo de 24 mg (20 mg/mL).



Figure 7. Stylo NGENLA<sup>®</sup>, dosage 24 mg

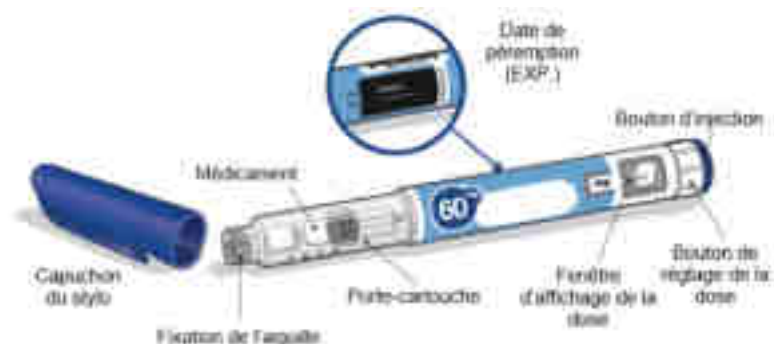


Figure 8. Stylo NGENLA<sup>®</sup>, dosage 60 mg

## 5. Posologie

A l'issue de l'étude de phase II, la posologie du somatrogon, administré par voie sous-cutanée une fois par semaine, a été fixée à 0,66 mg/kg (42). Cette posologie peut être amenée à évoluer avec la prise de poids de l'enfant au cours de sa croissance mais d'autres critères peuvent également entraîner l'ajustement de la posologie : la vitesse de croissance, d'éventuels effets indésirables et les concentrations sériques en IGF-1.

Si le patient est naïf de traitement par hormone de croissance, il débutera le traitement au jour de la semaine choisi pour effectuer l'injection.

Si au contraire le patient était traité par hormone de croissance quotidienne, il pourra commencer le traitement par hormone de croissance à longue durée d'action à partir du



lendemain du dernier jour d'injection de l'hormone de croissance quotidienne.

L'administration doit se faire de préférence à jour et période de la journée (matin/soir) fixes mais en cas d'oubli ou de difficulté à administrer le traitement au jour choisi, l'injection peut être rattrapée jusqu'à trois jours après sans modifier le jour de la prochaine injection. Cependant si le délai de 3 jours est dépassé, l'injection est annulée et la prochaine injection devra être réalisée au jour habituel d'administration.

Si le jour d'injection choisi en début de traitement ne convient plus il est tout à fait possible de changer ce jour mais toujours en respectant un intervalle d'au moins 3 jours entre deux injections.

## 6. Mode d'administration

Les zones d'injection pouvant être utilisées en toute autonomie par les patients ou leur entourage sont les cuisses (partie supérieure avant) et l'abdomen. Les zones d'injection des fesses ou du bras, sont quant à elles réservées à l'administration par un soignant (*figure 9*). Le site d'injection doit être alterné d'une semaine à une autre mais également lorsque 2 injections le même jour sont nécessaires (doses supérieures à 12 mg ou 30 mg).

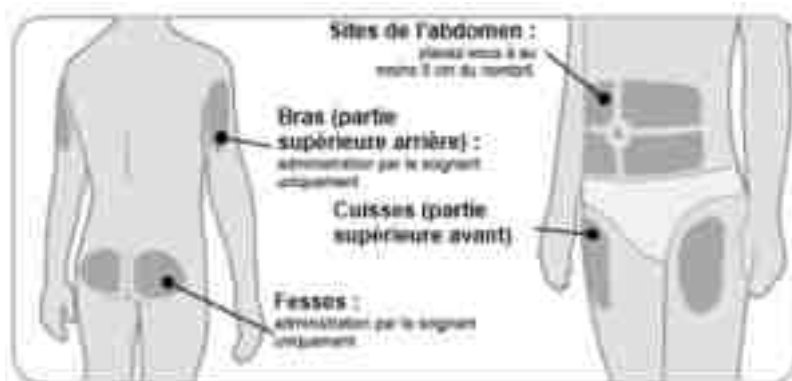


Figure 9. Zones d'injection sous-cutanée recommandées

Une purge (2 incrémentations) est nécessaire à la première utilisation du stylo afin d'éliminer les bulles d'air.

Les deux stylos sont compatibles avec des aiguilles de 4 mm à 8 mm et de calibre 31 ou 32 G (non fournies avec le stylo). Si deux injections le même jour sont nécessaires, il est impératif de changer d'aiguille entre les deux injections. Les aiguilles doivent être évacuées dans un contenant de Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux adapté aux dispositifs médicaux tranchants, coupants, piquants.

## 7. Suivi du traitement

Comme pour les traitements par hormone de croissance quotidienne, l'efficacité du traitement sera biologiquement suivie par dosage de l'IGF-1. Contrairement aux hormones de croissance quotidienne, l'administration hebdomadaire impose que le dosage soit effectué selon un certain délai (96 heures) après la dernière injection. Les niveaux moyens de score d'écart type (SDS) d'IGF-1 doivent se trouver dans l'intervalle cible, c'est-à-dire entre -2 et +2 (de préférence proche de 0 SDS).

Si durant le suivi, une inefficacité du traitement est constatée cela devra amener le Médecin à mettre fin au traitement, cette inefficacité sera objectivée par le taux d'IGF-1 et par une vitesse de croissance avec traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge, après la première année.

Le traitement devra également être arrêté en cas de signes de fermeture des cartilages de conjugaison épiphysaires, d'atteinte de la taille finale attendue ou d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral.

Un suivi rapproché devra être effectué chez les patients traités par glucocorticoïdes, insuline ou médicaments hypoglycémisants étant donné qu'une association avec le somatogon peut entraîner une nécessité d'ajustement des doses.

## 8. Modalités de conservation

Avant la première utilisation, le stylo se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Une excursion de température à température ambiante (jusqu'à 32°C) est possible si le délai ne dépasse pas 4 heures.

Après la première utilisation, le stylo se conserve toujours au réfrigérateur entre 2 et 8°C mais le stylo peut supporter jusqu'à 5 excursions de température à température ambiante (jusqu'à 32°C) si le délai ne dépasse pas 4 heures. La durée de conservation du stylo une fois ouvert est de 28 jours.

Afin de diminuer la douleur, le stylo peut être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection. En effet, plus la solution est froide plus l'injection du produit peut être douloureuse.

Le capuchon du stylo permet de protéger la solution de la lumière, il convient donc de bien fixer le capuchon pour éviter une dégradation du produit.

## 9. Effets indésirables (42)

Les effets indésirables du somatogon sont similaires aux effets indésirables induits par les spécialités d'hormone de croissance quotidienne. Les effets indésirables les plus souvent rapportés durant les études cliniques de phase II et III étaient la réaction au site d'injection (25,1%), les maux de tête (10,7%) et la pyrexie (10,2%). Des cas d'anémie, d'éosinophilie, d'hypothyroïdie, de conjonctivite allergique, d'arthralgies, de douleurs aux extrémités, d'insuffisance surrénale et d'éruptions cutanées généralisées ont également pu être observés.

## II. La Pharmacie Clinique

### A. Historique

La Pharmacie Clinique a commencé à se développer aux Etats-Unis, à partir des années 1960. Charles Walton est le premier à donner une définition à la Pharmacie Clinique. En effet, en 1961, il définit la Pharmacie Clinique comme étant « l'utilisation optimale de jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du Pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ».

Ce n'est qu'une vingtaine d'années plus tard que la Pharmacie Clinique se développe en Europe avec le premier congrès français de Pharmacie Clinique en avril 1983 (50).

Après la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 qui identifie les missions du Pharmacien Hospitalier (51), l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance entre dans ses missions avec l'arrêté du 16 avril 2011 (52).

En France, la définition de la Pharmacie Clinique a été actualisée en 2016 par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Elle est maintenant définie comme étant « une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de Pharmacie Clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le Pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » (53).

En parallèle, par le biais de la publication de l'Ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), la Pharmacie Clinique devient réglementairement une des missions du Pharmacien Hospitalier d'une PUI (article L. 5126-1 2°) (54).

## B. Modèle

### 1. Définition

Le modèle de la Pharmacie Clinique mis au point par la SFPC en 2018 est basé sur 3 principes : la dispensation, le bilan de médication et le plan pharmaceutique personnalisé (*figure 10*) (55). Ce modèle a été conçu dans le but de renforcer la sécurisation de la prescription et le bon usage des produits de santé.

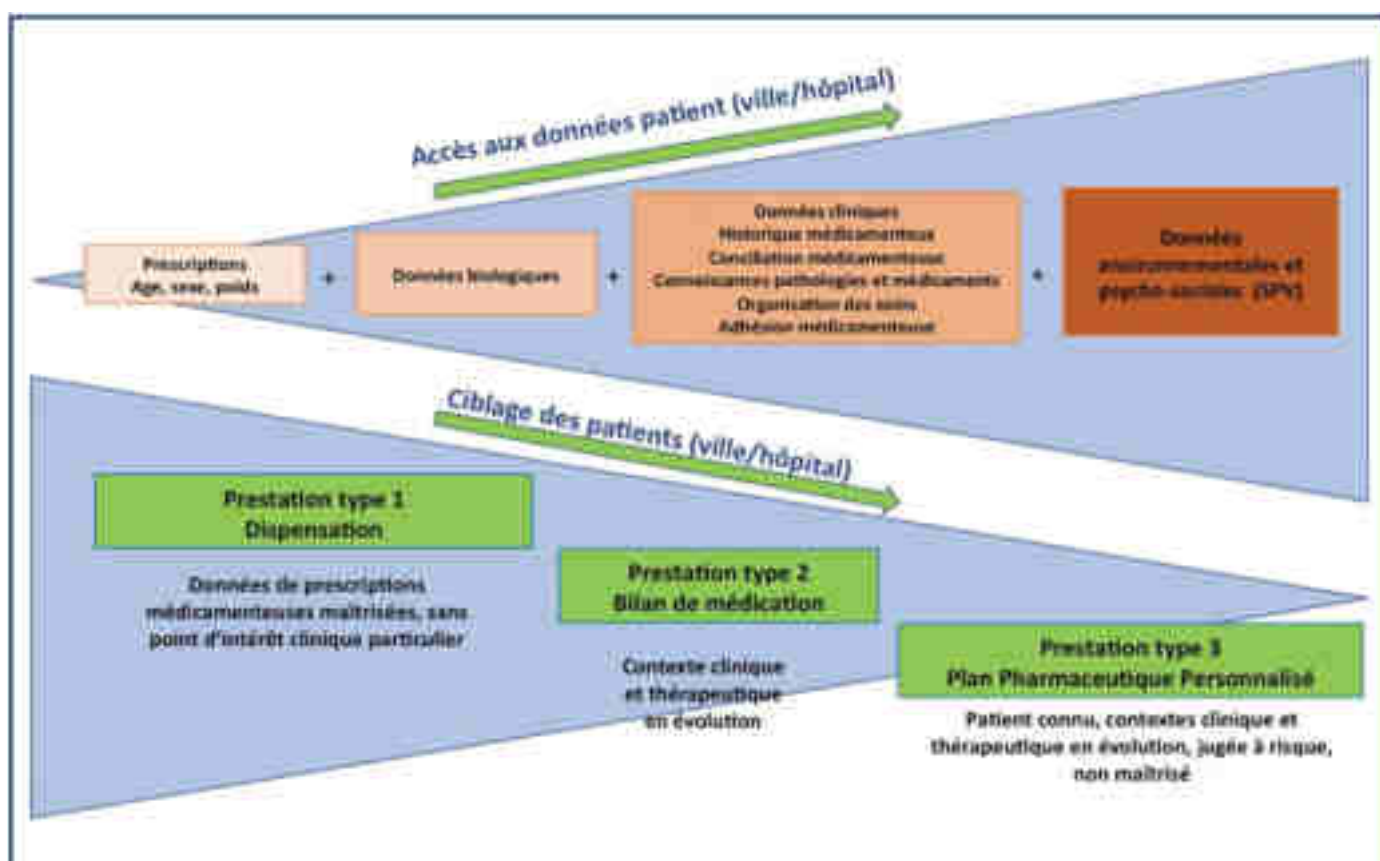


Figure 10. Modèle de Pharmacie Clinique selon la SFPC (55)

### 2. Dispensation

La dispensation est définie par l'article R. 4235-48 du code de la santé publique par le fait d'associer à la délivrance « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ; la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il

doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, apporter un soutien au patient. » (56). Ainsi, la dispensation, première étape du processus de Pharmacie Clinique, constitue un acte complet qui dépasse le simple acte de délivrance d'un Produit de Santé du fait de l'analyse pharmaceutique associée.

### 3. Bilan de médication (50)

Deuxième étape du processus de Pharmacie Clinique, le bilan de médication est à l'origine d'une analyse plus approfondie des traitements mais également du patient dans sa globalité. Pour ce faire, le Pharmacien met en place une conciliation médicamenteuse et/ou un entretien pharmaceutique. Cette prise en charge permet d'intégrer des informations complémentaires avec pour but d'optimiser la prise en charge thérapeutique notamment avec la détection d'interactions médicamenteuses et/ou de contre-indications, l'évaluation de l'adhésion du patient à ses traitements, l'ajustement de la prescription médicamenteuse en fonction des données biologiques etc.

A l'issue de cette étape, les informations recueillies détermineront si le patient est à risque et donc s'il nécessite de passer à l'étape suivante du processus.

### 4. Plan pharmaceutique personnalisé (50)

Cette ultime étape s'inscrit dans une volonté d'anticiper les situations à risque et de proposer des actions pour les éviter. Le plan pharmaceutique personnalisé est issu d'une expertise pharmaceutique clinique et implique le suivi pharmaceutique des traitements médicamenteux du patient. Il fait suite à un bilan de médication et l'entretien pharmaceutique ciblé avec le patient et/ou son/ses aidant(s), permettant une éducation thérapeutique, en est la base. La collaboration et la communication active avec l'équipe de soins sont essentielles afin de mettre en œuvre ce projet de suivi.

### III. Accompagnement des patients traités par hormone de croissance

#### A. État des lieux au niveau national

##### 1. Programme d'Éducation Thérapeutique des Patients (ETP)

Un programme d'ETP est un ensemble d'actions mené par des Professionnels de Santé visant à améliorer la gestion d'une maladie chronique par les patients. Ces programmes doivent répondre à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. Ce sont les Agences Régionales de Santé (ARS) qui donnent l'autorisation de mise en œuvre des programmes (57).

En France, plusieurs Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) proposent des programmes d'ETP aux enfants nécessitant un traitement par hormone de croissance. C'est le cas par exemple de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), des CHU de Toulouse, Bordeaux, Besançon et Rennes. Les programmes sont organisés par une équipe d'Endocrinologie pédiatrique pluridisciplinaire (Médecins, Infirmières, Puéricultrices...) et ont pour objectif de familiariser le patient et sa famille avec sa maladie et son traitement. Les Professionnels de Santé réalisent un diagnostic éducatif avec l'acquisition de connaissances théoriques sur la maladie et le traitement, un apprentissage pratique du dispositif d'administration mais aussi exercer une écoute attentive en recueillant les éventuelles craintes, difficultés et doutes des patients et leur famille face à la maladie.

##### 2. Programme d'apprentissage (58)

Un programme d'apprentissage doit obtenir une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour être mis en œuvre. La validité de l'autorisation est de 3 ans. Ce type de programme est organisé par les entreprises pharmaceutiques et a pour but un apprentissage des gestes techniques permettant l'utilisation du médicament, à domicile par des infirmières formées. Dans le cadre des traitements par hormone de croissance quotidienne, quatre programmes d'apprentissage ont actuellement une autorisation de l'ANSM : Omnipaps® (spécialité OMNITROPE®, laboratoire Sandoz), Genocare® (spécialité GENOTONORM®, laboratoire Pfizer), Novopact® (spécialité NORDITROPINE®, laboratoire Novo Nordisk) et « Savoir, apprendre, informer »® (spécialité SAIZEN®, laboratoire

Merck) (59). L'ANSM a également accordé une autorisation de 3 ans au programme d'apprentissage NJOY® développé à la suite de la commercialisation de la spécialité NGENLA®, laboratoire Pfizer.

### 3. Association GRANDIR (60)

L'association GRANDIR, reconnue d'utilité publique, a été créée le 5 mars 1979 et est actuellement présidée par le Dr Béatrice DEMARET. L'objectif de l'association est de conseiller, orienter et accompagner les patients présentant un trouble de la croissance ainsi que leur entourage. L'envie de rencontrer des personnes dans la même situation est souvent présente chez les patients atteints de maladie chronique, c'est pourquoi l'association GRANDIR organise une « Réunion Familiale » annuelle où les familles peuvent se rencontrer ainsi qu'une colonie de vacances adaptée aux enfants avec un traitement par hormone de croissance. Des outils d'accompagnement ont également été réalisés comme la brochure « Je suis trop petit » ou encore la Box Observance à laquelle l'association a contribué.

#### B. Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Actuellement, lorsqu'une introduction d'un traitement par hormone de croissance est nécessaire, les familles sont orientées de 2 façons : soit vers un programme d'apprentissage à domicile soit vers un apprentissage au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg par l'intermédiaire des Médecins du pôle Endocrinologie et des infirmières du service de consultations externes. Le choix entre les 2 options dépend de la préférence des familles et/ou de contraintes géographiques.

Aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, un programme d'Éducation Thérapeutique du Patient validé par l'ARS Grand Est existe sous le nom de « Pathologie de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique rare ». Ce programme est ouvert aux enfants, adolescents et adultes et permet entre autres une meilleure connaissance du traitement.

## **IV. Lien ville-hôpital**

La volonté de renforcer le lien ville-hôpital a débuté en 2018 notamment avec le rapport « Renforcer le lien ville-hôpital » publié en mars 2018 par la Fédération Hospitalière de France. L'enjeu de ce rapport a été d'émettre des axes d'amélioration de la prise en charge du patient par

l'intermédiaire d'une intensification et d'une optimisation des liens entre les Professionnels de Santé (61).

Quelques mois plus tard, une stratégie d'engagement collectif « Ma santé 2022 » a été annoncée par le Président de la République Emmanuel Macron le 18 septembre 2018. Un des objectifs de ce programme est une amélioration du lien entre les différents Professionnels de Santé mais aussi entre les différents types d'Etablissements, structures (62).

Dans un premier temps sous le nom de dossier médical personnel instauré en 2004 (63) puis sous le nom de dossier médical partagé (DMP) à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2017, cet espace de santé numérique s'inscrit dans la démarche de renforcement du lien ville-hôpital. Après des débuts peu encourageants, le dossier médical partagé s'est particulièrement développé depuis 2018 avec une volonté de généraliser le DMP à près de 40 millions de patients d'ici à 2023. Finalement, en février 2023, 65,7 millions d'assurés possèdent un DMP.

De plus, le développement des activités de Pharmacie Clinique au sein des Etablissements de santé telles que les conciliations médicamenteuses d'entrée et de sortie fait également partie de cette stratégie de renforcement du lien ville-hôpital. Ces activités permettent, en effet, d'avoir un lien avec les Professionnels de Santé de ville : Pharmaciens d'officine, Médecins libéraux, Infirmiers à domicile.

## **PARTIE II – MISE EN PLACE**

### **I. Objectifs**

L'objectif principal du travail est l'accompagnement des patients atteints de déficit en hormone de croissance et leur famille au regard de la commercialisation d'une nouvelle spécialité d'hormone de croissance, qui se démarque des autres spécialités jusqu'alors commercialisées, par sa longue durée d'action. L'accompagnement est pluriprofessionnel et dans un premier temps théorique puis par la suite, selon les décisions prises par les familles, pratique.

Le travail portant sur une nouvelle spécialité, l'objectif du travail était également d'effectuer une veille à court terme à la suite des introductions du traitement afin d'avoir un retour d'expériences sur les premiers traitements introduits et de permettre une comparaison avec les traitements par hormone de croissance quotidienne.



Un objectif secondaire était d'uniformiser les mises en route des traitements entre les différents Endocrinopédiatres intervenant aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg avec un système d'information commun à tous les patients suivis par ces Pédiatres.

Ce travail avait également pour vocation de renforcer le lien ville-hôpital en particulier avec nos confrères Pharmaciens officinaux.

Tous ces objectifs convergent vers une volonté de proposer aux patients et leur famille une prise en charge optimisée.

## **II. Matériels et méthodes**

### A. Versant théorique

#### 1. Évaluation des besoins

La première étape a été d'évaluer les besoins en termes d'accompagnement des patients et leur famille en se basant sur les actions pouvant être menées habituellement aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et les actions complémentaires qui pouvaient être envisagées afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Des échanges avec les différents Pédiatres du pôle Endocrinologie de l'Hôpital de Hautepierre des HUS ont donc été effectués et ont permis de définir les besoins de prise en charge.

#### 2. Recueil des patients

Dans un premier temps, l'ensemble des Pédiatres intervenant auprès de patients traités par hormone de croissance a été sollicité afin de fournir une sélection de leurs patients où l'introduction de NGENLA® pouvait être envisagée.

#### 3. Cohorte

A partir de l'évaluation des besoins et du recueil de patients, la cohorte de patients qui seront inclus dans le travail est déterminée en concertation avec les Pédiatres.

Les critères d'inclusion ont été déterminés au regard de l'AMM de la spécialité NGENLA®. Ainsi, les patients éligibles à l'introduction d'un traitement par hormone de croissance à longue durée

d'action sont les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance engendrant un trouble de la croissance. Ces patients doivent être des enfants ou adolescents âgés entre 3 et 18 ans. Dans le cadre du travail, il a été décidé de n'inclure que les patients non naïfs de traitement par hormone de croissance afin de pouvoir comparer les 2 types de traitements (quotidien/hebdomadaire).

Par opposition à ces critères d'inclusion, les enfants de moins de 3 ans et les adultes n'entrent pas dans le cadre de l'AMM de l'hormone de croissance à longue durée d'action. Les patients atteints de troubles de la croissance dus à un syndrome de Turner, une insuffisance rénale chronique, un syndrome Prader-Willi, un déficit du gène SHOX, un syndrome de Noonan ou les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ne correspondaient pas aux indications de l'AMM de la spécialité et une introduction du traitement n'était donc pas envisageable. De plus, une soudure ou proche soudure des épiphyses était également un critère d'exclusion étant donné que ce phénomène physiologique marque la fin d'un traitement par hormone de croissance.

## B. Versant pratique

### 1. Utilisation d'outils

#### a) Création d'outils

Dans un premier temps, avant de débiter les actions prévues, nous avons souhaité connaître la vision des patients et leur famille concernant le traitement par hormone de croissance qui rythmait leur quotidien mais aussi leur regard sur l'hormone de croissance à longue durée d'action. Ainsi, nous avons réalisé 2 questionnaires :

- Un questionnaire à destination des enfants avec des instructions en fonction de l'âge : si l'enfant a moins de 6 ans il a été considéré que l'enfant était trop jeune pour répondre, si l'enfant avait entre 6 et 8 ans il pouvait répondre avec l'aide de ses parents et à plus de 8 ans il devait essayer de répondre seul
- Un questionnaire à destination des parents

Les questionnaires ont été communiqués aux familles sélectionnées dans la cohorte via un lien de questionnaire Google Form<sup>®</sup> par mail.

Par la suite, s'est posée la question de la création d'un outil d'information qui pourrait porter support aux informations communiquées à l'oral aux familles. Une fiche d'information a donc été

créée et donnée aux rendez-vous médicaux d'introduction ou durant les séances d'apprentissage collectives.

Dans la même optique, une fiche d'information relatant les éléments essentiels à la délivrance du traitement en officine a été créée afin d'être communiquée par mail à nos confrères Pharmaciens officinaux avant le début du traitement par hormone de croissance à longue durée d'action.

#### b) Utilisation d'outils fournis par le laboratoire Pfizer

Le laboratoire a proposé plusieurs outils de communication autour de la spécialité NGENLA®.

Pour notre part, 2 outils nous ont été utiles : le « Calendrier d'injections pour 12 semaines » en format pdf et papier (*annexe 3*) ainsi que les kits de démonstration réutilisables du stylo de dosage 24 mg et 60 mg.

Le Calendrier a pu être communiqué en fonction de la posologie d'introduction du traitement aux Pharmaciens d'officine ainsi qu'aux familles lors du rendez-vous médical d'introduction.

Les kits de démonstration ont été utilisés lors de la démonstration pratique du stylo pendant les séances d'apprentissage collectives.

### 2. Validation collégiale

Les outils et le plan d'action ont été communiqués et validés avec l'équipe de Pédiatres du pôle Endocrinologie exerçant à l'Hôpital de Hautepierre aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

### 3. Visioconférence

Une réflexion a été faite collégalement sur le moyen de communication des informations, au sujet du traitement NGENLA®, pouvant impacter le maximum de familles concernées par une potentielle introduction du traitement.

De manière unanime, il a été décidé d'utiliser le format de visioconférence via le logiciel Teams® et le lien pour y accéder a été communiqué aux familles par mail.

La visioconférence a été animée par un Médecin, un interne en Pharmacie et un Pharmacien par l'intermédiaire d'une présentation PowerPoint®, le 14 juin 2023.

#### 4. Entretiens téléphoniques

##### a) Entretien téléphonique – Patient

Toutes les familles n'ayant pas pu se rendre disponible pour la visioconférence, des entretiens téléphoniques individuels ont été proposés aux familles concernées. Ces entretiens téléphoniques ont été effectués par l'interne en Pharmacie et reprenaient les informations figurant sur la présentation de la visioconférence.

##### b) Entretien téléphonique – Pharmaciens officinaux

Avant l'introduction du traitement par NGENLA<sup>®</sup>, il a été demandé aux familles de nous communiquer leur Pharmacie de ville référente afin d'organiser des entretiens téléphoniques avec le Pharmacien des officines concernées. Dans un premier temps, l'entretien permettait de notifier le changement de traitement hormone de croissance quotidienne vers le traitement NGENLA<sup>®</sup> chez un de leur patient et dans un second temps, de leur donner les informations essentielles concernant ce nouveau traitement.

A l'issue de cet entretien téléphonique, la fiche d'information Pharmacien ainsi que la page du calendrier d'injections correspondant à la dose/poids du patient étaient transmises par mail.

#### 5. Séances collectives d'apprentissage

Après cette période de communication théorique autour du nouveau traitement par hormone de croissance à longue durée d'action, des séances collectives d'apprentissage du stylo en présentiel ont été proposées aux familles ayant pris la décision de passer du traitement par hormone de croissance quotidienne vers NGENLA<sup>®</sup>. Les séances ont eu lieu au sein de l'Unité Transversale d'Éducation du Patient (UTEP) de l'Hôpital de Hautepierre des HUS.

Ces séances ont été animées par l'interne en Pharmacie/le Pharmacien, un Médecin et une Infirmière. Elles se déroulaient en 3 temps : explication des caractéristiques du traitement NGENLA<sup>®</sup> avec la même présentation que lors de la visioconférence puis démonstration du stylo par l'infirmière avec manipulation du stylo (kits de démonstration) par les familles et enfin temps d'échange et de questions.

## 6. Bilans téléphoniques

### a) Introduction

Dans l'objectif d'accompagner les familles lors de ce changement de traitement, des entretiens téléphoniques de suivi ont été effectués quelques semaines après les séances collectives d'apprentissages. Les familles ont été contactées individuellement afin de s'assurer de la bonne gestion du traitement, d'apporter un support si des difficultés ont été rencontrées et de répondre aux potentielles questions que se posaient les familles à la suite de l'introduction du traitement.

### b) Entretien

Quelques familles ont été appelées afin de recueillir leur ressenti après plusieurs mois de traitement et éventuellement répondre à leurs interrogations. Le but étant également d'obtenir des données supplémentaires au sujet du traitement avec un certain recul.

## III. Résultats

### A. Chronologie des actions entreprises



Figure 11. Déroulement des actions entreprises

## B. La cohorte

Au total, 58 patients ont été préalablement sélectionnés par les 5 Endocrinopédiatres exerçant aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, à l'Hôpital de Hautepierre au service des consultations externes.

Sur cette première sélection, 7 patients ne respectaient pas les critères d'inclusion et ont donc été exclus de la cohorte. Parmi ces 7 patients, 4 ont été exclus en raison d'un âge non compris entre 3 et 18 ans, 2 ont été exclus étant donné que l'indication de leur traitement par hormone de croissance était hors AMM et 1 n'a pas été retenu du fait que ses épiphyses étaient bientôt soudées et par conséquent le traitement par hormone de croissance serait bientôt arrêté.

La cohorte sur lequel les actions seront entreprises compte donc 51 patients (figure 11).

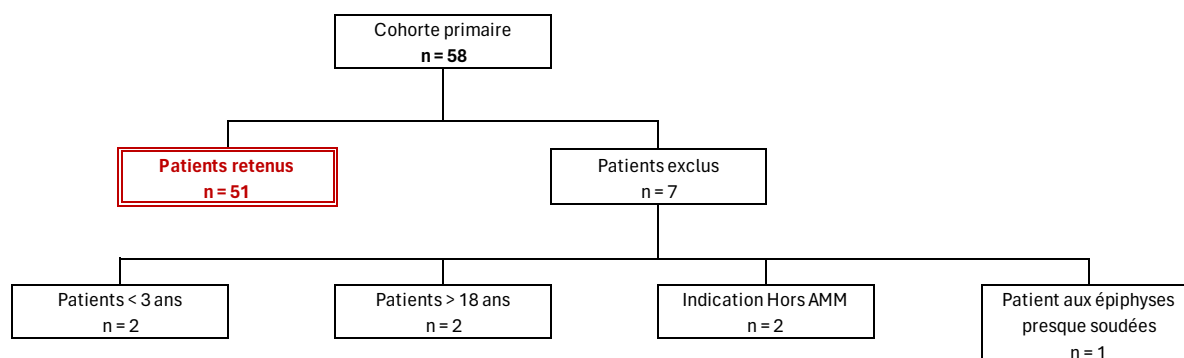


Figure 12. Cohorte après critères d'exclusion

Les patients inclus dans la cohorte ont en moyenne 10,9 ans. Le patient le plus jeune a 4 ans et le patient le plus âgé 15 ans.

Parmi les 51 patients de la cohorte, 18 enfants sont de sexe féminin alors que 33 sont de sexe masculin. On obtient donc un sex-ratio égal à 1,8.

### C. Plan d'action

Après avoir établi la cohorte, la manière de procéder pour la suite des actions est décidée collégalement et les actions sont clairement définies (figure 12). Pour commencer, les questionnaires de pré-introduction permettant de recueillir le ressenti des familles par rapport au traitement par hormone de croissance quotidienne et à l'hormone de croissance à longue durée d'action sont transmis aux familles. Ensuite, la visioconférence d'explication des caractéristiques du traitement est réalisée et si des familles sont intéressées par le traitement NGENLA® mais n'ont pas pu assister à la visioconférence, un entretien téléphonique relatant les informations données durant la visioconférence est effectué. Par la suite, les séances d'apprentissage collectives seront organisées et seront suivies par les bilans post-introduction du traitement NGENLA® qui seront faits par échange téléphonique. Et enfin, un questionnaire de satisfaction est transmis aux familles pour finaliser et évaluer la qualité de la prise en charge.

## D. Création des outils

Une première fiche d'information à destination du patient (*annexe 4*) a été créée dans le but de fournir un support d'information consultable à domicile. Cette fiche regroupe plusieurs rubriques :

- Points de vigilance
- Surveillance du traitement avec un calendrier d'administration à compléter en fonction du jour d'administration choisi
- Voyage
- Modalités d'administration
- Conservation
- Oubli d'une injection avec un calendrier à compléter en fonction du jour d'administration choisi, associé aux jours où l'injection peut être rattrapée en cas d'oublis

Une seconde fiche d'information cette fois-ci à destination des Pharmaciens de ville a également été créée (*annexe 5*). Les informations fournies sur ce document étaient différentes et ciblaient plus les informations nécessaires à la dispensation du médicament. Les rubriques choisies étaient les suivantes :

- Indication
- Mécanisme d'action
- Surveillance avec un exemple de calendrier d'administration (jours d'injection et de dosage IGF-1)
- Posologie
- Conservation
- Formes et présentations avec les suppléments à associer à la délivrance
- Effets indésirables avec le contact du Centre de Pharmacovigilance de Strasbourg
- Prescription/délivrance

## E. Les questionnaires pré-introduction du traitement

### 1. Questionnaire version enfant

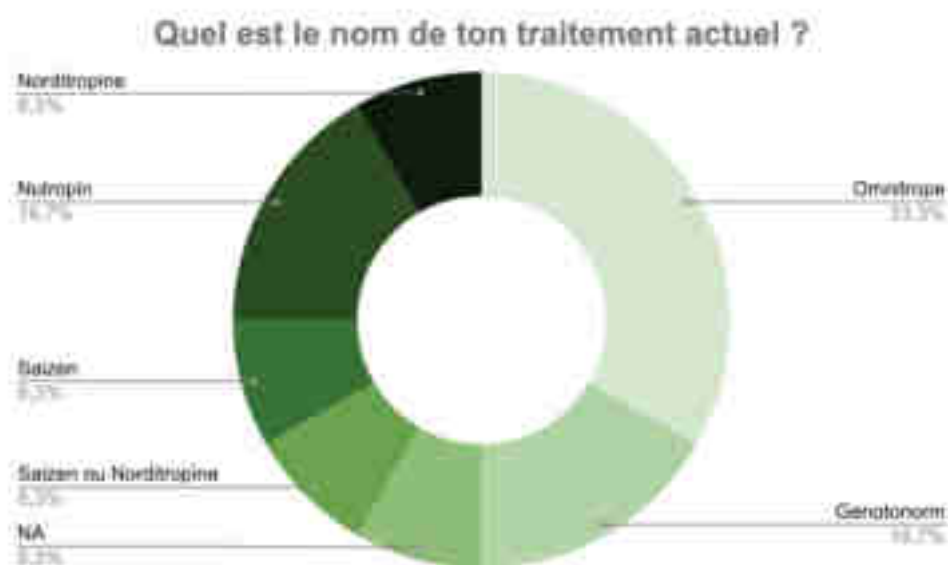
Le questionnaire comprend en tout 14 questions réparties en 2 parties : une partie concernant le traitement par hormone de croissance actuel et une partie concernant l'hormone de croissance à



longue durée d'action (*annexe 6*).

Au total, 12 enfants ont répondu au questionnaire. Les enfants ayant répondu au questionnaire sont âgés de 6 à 14 ans avec une moyenne d'âge de 11,2 ans. Des informations préalables aux questions leur ont été demandées et concernaient leur traitement par hormone de croissance quotidienne : délai depuis l'introduction du traitement par hormone de croissance et spécialité utilisée au moment du questionnaire (*figure 13*).

La durée du traitement par hormone de croissance quotidienne est variable en fonction des enfants avec 4 enfants dont le traitement a été introduit depuis moins d'un an, 3 enfants traités entre 1 et 3 ans et 5 qui ont ce traitement depuis plus de 3 ans.



NA : réponse donnée = hormone de croissance

Figure 13. Spécialités d'hormone de croissance quotidienne au moment du questionnaire (questionnaire version enfant)

La partie concernant le traitement par hormone de croissance quotidienne comporte 9 questions :

- 1<sup>ère</sup> question : concerne la compréhension de l'intérêt du traitement, 1 enfant a répondu « un peu », 3 ont répondu « beaucoup » et 8 ont répondu « complètement »
- 2<sup>ème</sup> question : seul 5 enfants sur les 12 répondant au questionnaire font eux-mêmes leur injection et 3 trouvent l'utilisation du stylo « plutôt difficile », 1 « plutôt facile » et 1 autre « très facile »
- 3<sup>ème</sup> question : 100% des enfants possèdent un traitement par hormone de croissance quotidienne qui se conserve au réfrigérateur

- 4<sup>ème</sup> question : concernant la fréquence d'oubli du traitement, ci-dessous les résultats (figure 14) :

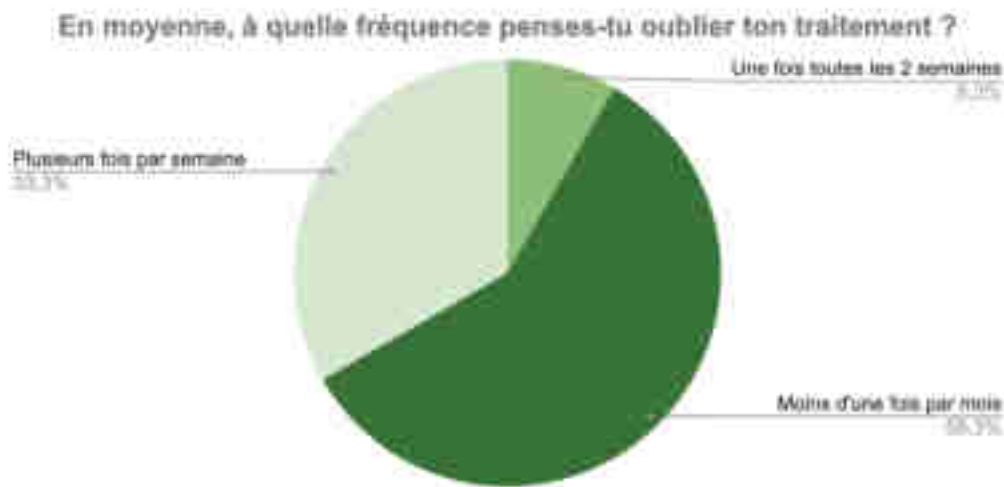


Figure 14. Réponses concernant la fréquence d'oubli des injections quotidiennes

- 5<sup>ème</sup> question : les enfants ont évalué la douleur de l'injection par hormone de croissance sur une échelle de 1 à 10, ci-dessous les résultats (figure 15) :

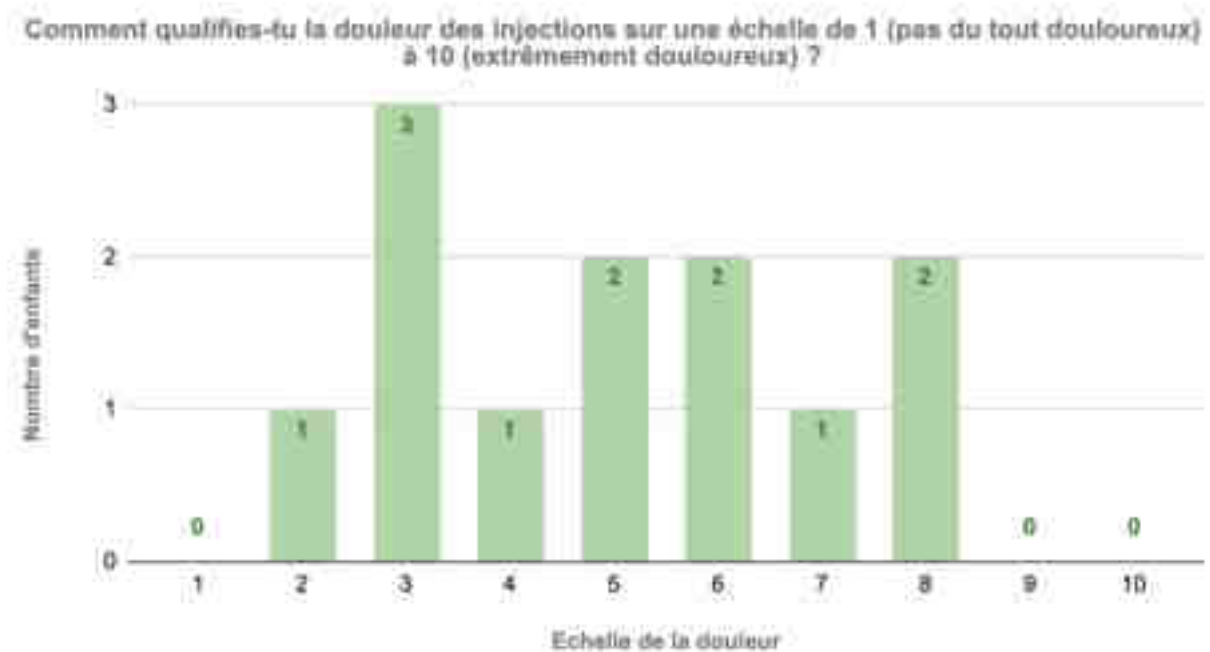


Figure 15. Évaluation de la douleur des injections par hormone de croissance quotidienne

- 6<sup>ème</sup> question : à propos de la volonté de faire les injections quotidiennement, 2 enfants ont répondu n'avoir « souvent » pas envie de faire l'injection, 4 « parfois », 2 « rarement » et 4 enfants ont répondu ne « jamais » refuser une injection. Les enfants ont exprimé plusieurs raisons expliquant ces refus/ce manque d'envie → la douleur, la fatigue, la contrainte

(« parce que ça m'embête ») et la réalisation d'une activité.

- 7<sup>ème</sup> question : le fardeau du traitement a été évalué par les enfants répondant au questionnaire (figure 16).

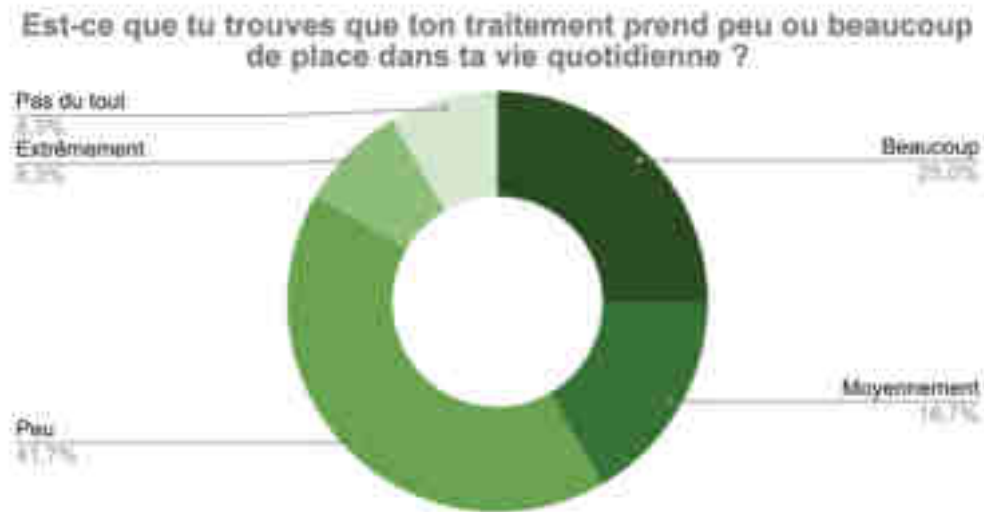


Figure 16. Évaluation du fardeau du traitement par hormone de croissance quotidienne (questionnaire version enfant)

- 8<sup>ème</sup> question : concernant la contrainte du traitement par rapport aux activités de la vie quotidienne, les enfants ont majoritairement répondu que le traitement ne les empêchait « jamais » de faire leurs activités du quotidien (7 enfants), 4 ont répondu « rarement » et 1 a répondu « parfois ».
- 9<sup>ème</sup> question : la dernière question était basée sur les émotions des enfants quant à leur traitement par hormone de croissance quotidienne. Au sujet du sentiment de colère, un enfant a répondu que le traitement provoquait souvent de la colère chez lui, 3 ont répondu « parfois », 2 ont répondu « rarement » et la moitié ne ressent « jamais » de colère vis-à-vis de leur traitement. La grande majorité des enfants (10 enfants) n'éprouvent « jamais » de tristesse en rapport avec leur traitement, 1 en éprouve « parfois » et un autre « souvent ».

La partie concernant le traitement par hormone de croissance à longue durée d'action comporte 5 questions :

- 10<sup>ème</sup> question : 5 enfants disent ne « pas du tout » appréhender l'apprentissage de l'utilisation d'un nouveau dispositif d'administration, 3 enfants l'appréhendent « peu », 2 « moyennement » et 2 « beaucoup ».
- 11<sup>ème</sup> question : concernant la conservation du médicament au réfrigérateur, 8 enfants ont répondu que ce n'était « pas du tout » une contrainte pour eux, 1 enfant a répondu que

c'était « peu » une contrainte, 2 ont répondu « beaucoup » et 1 enfant a répondu que c'était extrêmement contraignant.

- 12<sup>ème</sup> question : en comparaison au traitement par hormone de croissance quotidienne, les enfants ont été sollicités pour exprimer comment ils imaginaient l'impact d'un traitement par hormone de croissance hebdomadaire sur leurs activités quotidiennes (*figure 17*).

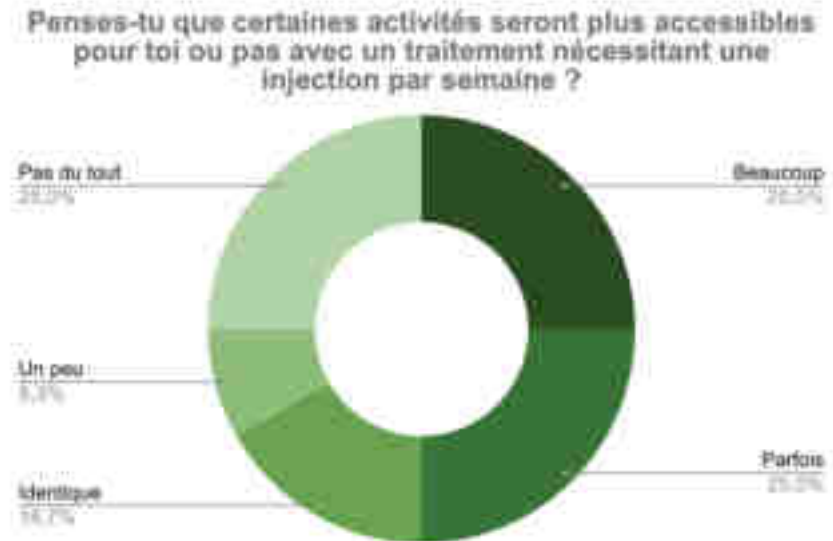


Figure 17. Impact du traitement par hormone de croissance hebdomadaire sur les activités

- 13<sup>ème</sup> question : en comparaison au traitement par hormone de croissance quotidienne, l'évaluation estimée de la fréquence des oublis a été demandée aux enfants. Sur les 12 enfants, 4 ont considéré ne jamais oublier leur traitement donc n'ont pas été concernés par la question, les autres ont répondu selon les résultats suivants (*figure 18*).

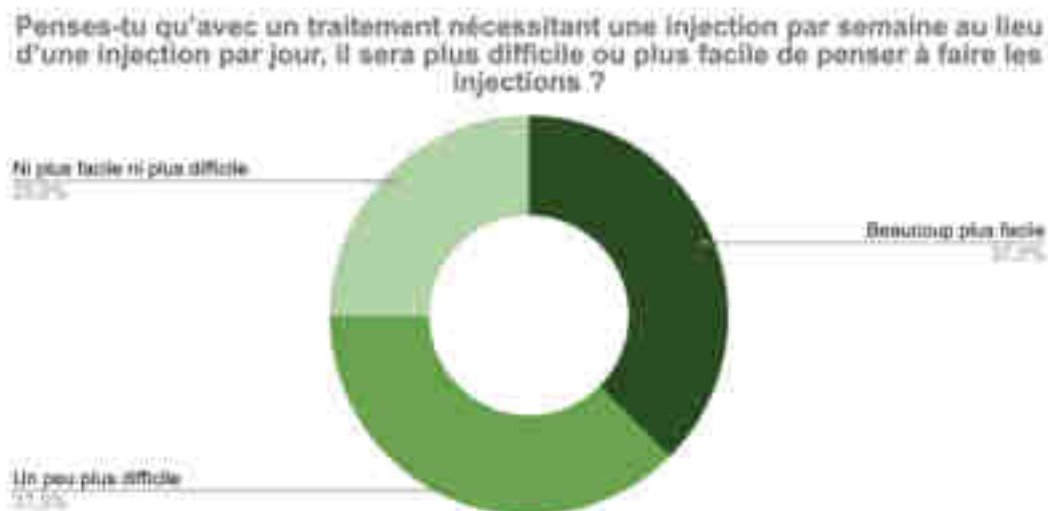


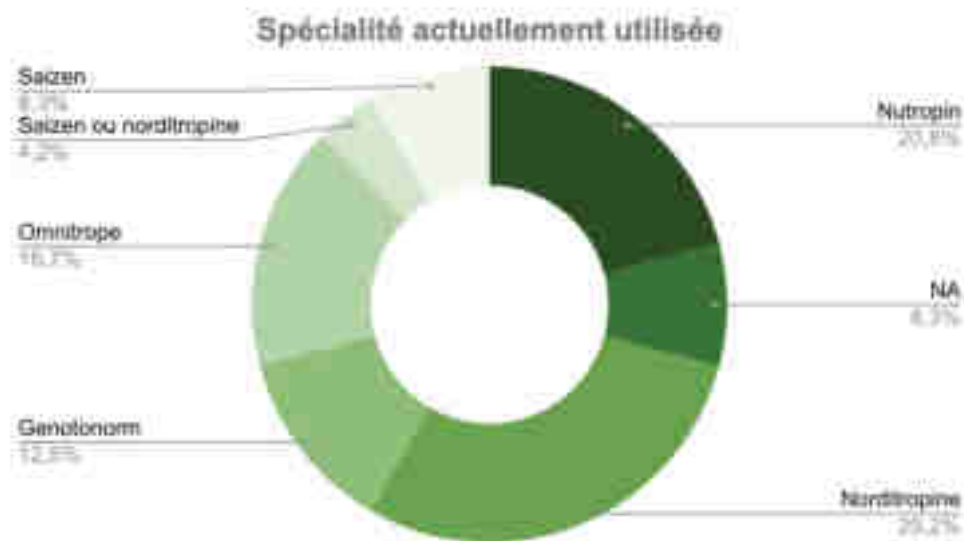
Figure 18. Évaluation de la fréquence des oublis par rapport à l'hormone de croissance quotidienne

- 14<sup>ème</sup> question : à propos de leur inquiétude face au nouveau traitement par hormone de croissance hebdomadaire, 5 enfants se disent inquiets contre 7 se disant non inquiets. Les raisons de cette inquiétude évoquées dans les réponses ont été la preuve d'efficacité du nouveau traitement, la peur que la douleur soit plus importante, la nouveauté, l'impossibilité de faire l'injection dans les cuisses.

## 2. Questionnaire version adulte

Le questionnaire destiné aux adultes comprend quant à lui 10 questions et se divise également en 2 parties avec une partie concernant l'hormone de croissance quotidienne et une seconde partie au sujet de l'hormone de croissance hebdomadaire (*annexe 7*).

Le questionnaire a été complété par 24 parents dont les enfants étaient âgés de 4 à 14 ans avec une moyenne d'âge de 10,8 ans. Les spécialités d'hormone de croissance quotidienne de leur enfant ont été demandées, en voici les résultats (*figure 19*).



*Figure 19. Spécialités d'hormone de croissance quotidienne au moment du questionnaire (questionnaire version adulte)*

Le traitement par hormone de croissance quotidienne a été instauré chez 13 de leur enfant depuis plus de 3 ans, chez 7 enfants depuis 1 à 3 ans et chez 4 enfants depuis moins d'un an.

La première partie au sujet du traitement par hormone de croissance quotidienne actuel est composée de 5 questions :

- 1<sup>ère</sup> question : les adultes ont dû évaluer la place du traitement dans leur vie en déterminant

le niveau de contrainte du traitement (figure 20).

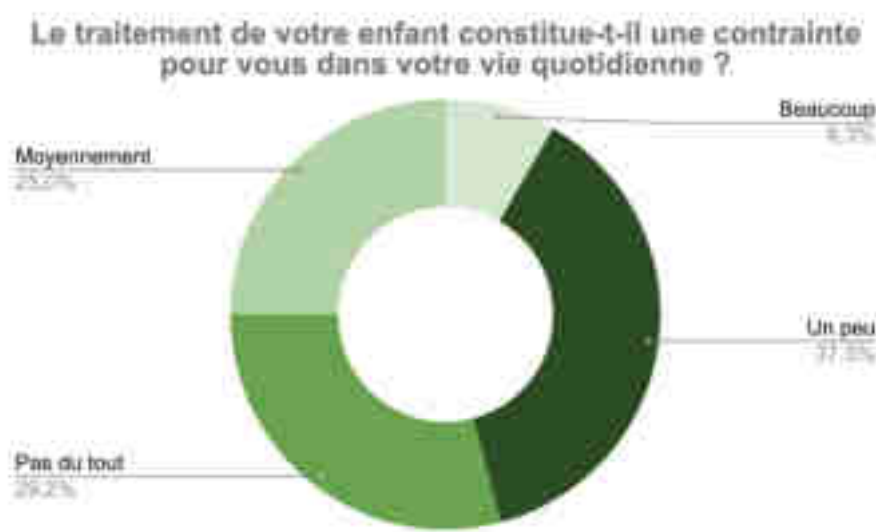


Figure 20. Évaluation du fardeau du traitement par hormone de croissance quotidienne (questionnaire version adulte)

- 2<sup>ème</sup> question : 11 parents disent ne « jamais » éprouver de difficultés à faire les injections quotidiennes d’hormone de croissance tandis que 13 autres parents admettent avoir des difficultés dont 1 « une fois par semaine », 7 « plusieurs fois par mois » et 5 « une fois par mois ». Les principales causes de difficultés évoquées sont les activités/sorties/voyages, la douleur de l’injection pour l’enfant, une réticence de l’enfant à faire les injections, les oublis, la fatigue, les difficultés d’approvisionnement dues aux ruptures d’approvisionnement.
- 3<sup>ème</sup> question : concernant les conditions de conservation du traitement, 100% des adultes ont répondu que leur enfant avait actuellement un traitement à conserver au réfrigérateur. Des difficultés de conservation ont « souvent » été rencontrées pour 3 adultes, « parfois » pour 9 adultes, « rarement » pour 7 parents et « jamais » pour 5 adultes.
- 4<sup>ème</sup> question : au sujet de l’apprentissage de la manipulation du dispositif d’administration en début de traitement, 8 adultes ont trouvé cela « très facile », 11 adultes l’ont trouvé « plutôt facile » et 5 l’ont trouvé « ni facile ni difficile ».
- 5<sup>ème</sup> question : la plupart des adultes n’ont pas eu d’interrogation au sujet du traitement à la suite de son introduction, seuls 2 adultes ont émis des interrogations quant à la conservation et à la réalisation des injections en position couchée.

La deuxième partie du questionnaire permettait d’interroger les adultes sur leur avis au sujet de l’hormone de croissance de longue durée d’action.

- 6<sup>ème</sup> question : les adultes ont été questionnés au sujet d'une potentielle amélioration de leur quotidien si le changement d'hormone de croissance quotidienne à hebdomadaire était fait, ci-dessous se trouvent les résultats (figure 21).

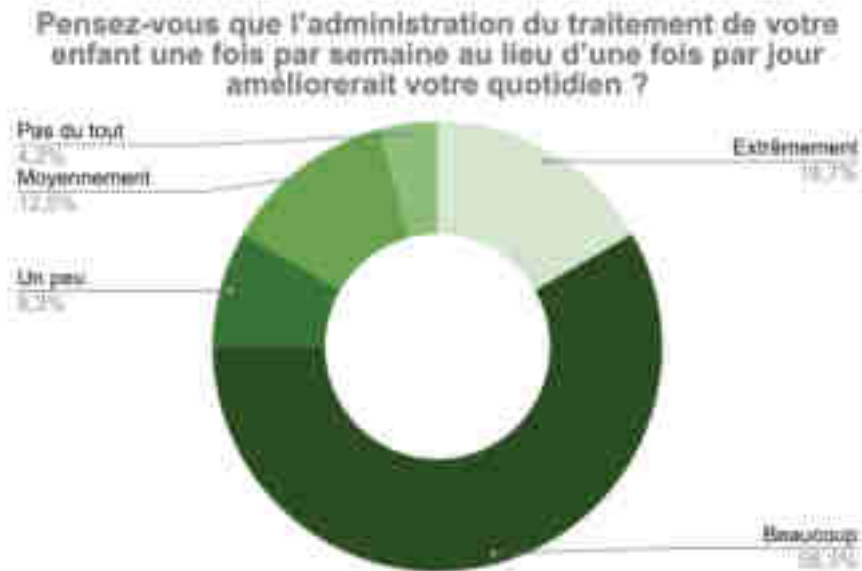


Figure 21. Évolution du quotidien avec l'hormone de croissance à longue durée d'action

- 7<sup>ème</sup> question : à propos des oublis d'injection, 8 adultes ont déclaré ne pas oublier la réalisation d'injections alors que 16 adultes ont déclaré parfois oublier et ont donc évalué la fréquence des oublis si le traitement permettait des injections hebdomadaires au lieu de quotidiennes (figure 22).

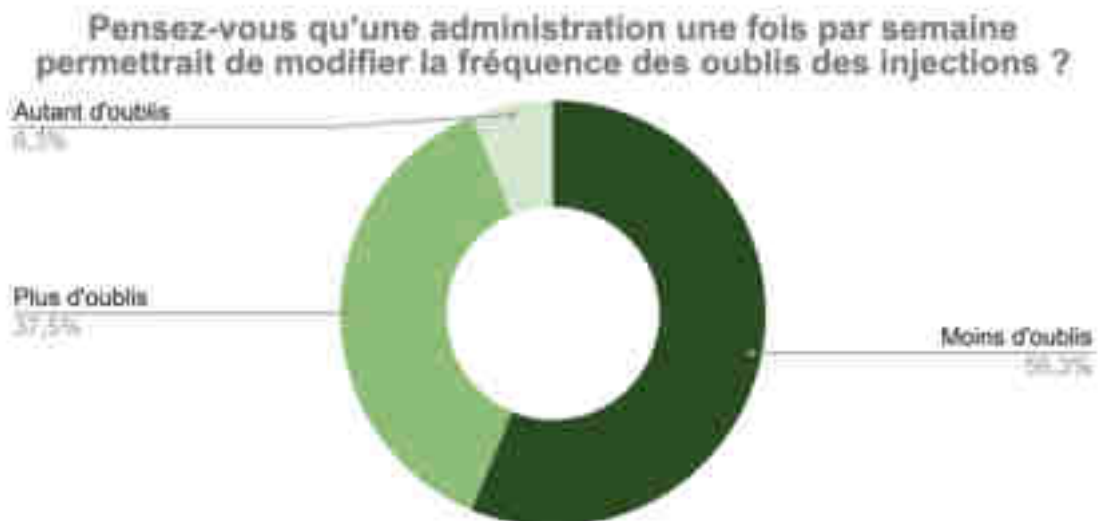


Figure 22. Évolution des oublis avec l'hormone de croissance à longue durée d'action

- 8<sup>ème</sup> question : 15 adultes éprouvent des réticences par rapport au nouveau traitement par hormone de croissance à longue durée d'action alors que 9 adultes n'en éprouvent pas. Les

réticences sont principalement liées au caractère nouveau du traitement avec des doutes sur l'efficacité du traitement et des inquiétudes face aux effets indésirables mais aussi la peur de plus oublier le traitement du fait du passage d'une injection quotidienne, ancrée dans le quotidien à une injection hebdomadaire.

- 9<sup>ème</sup> question : au sujet de la contrainte de conservation du médicament au réfrigérateur, 17 adultes ont répondu que les conditions de conservation n'étaient « pas du tout » une contrainte, 2 ont répondu « moyennement », 4 ont répondu « un peu » et 1 a répondu « beaucoup ».
- 10<sup>ème</sup> question : la possibilité d'obtenir un support d'information a été évoquée et les réponses des adultes sont les suivantes (figure 23).

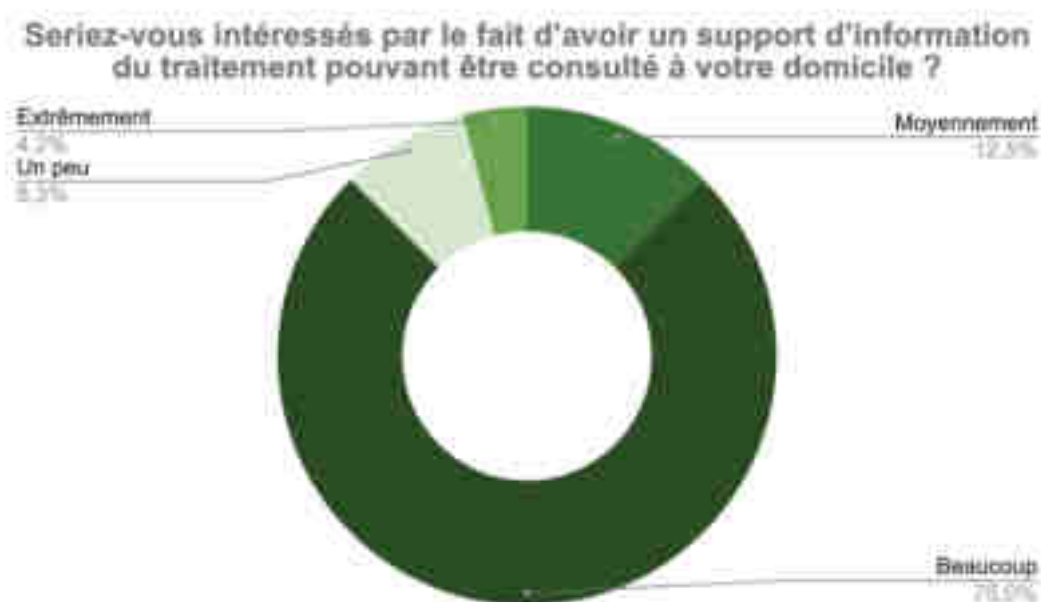


Figure 23. Volonté d'obtenir un support d'information consultable à domicile

#### F. La visioconférence et le questionnaire post-visioconférence

La visioconférence a été organisée le 14 juin 2023 via le partage du lien Teams par mail aux différentes familles d'enfants sélectionnés dans la cohorte. Le temps de la présentation a été divisé en 2 parties : une partie de présentation du traitement à l'aide d'un diaporama (annexe 8) par l'interne en Pharmacie et une partie d'échanges et de questions coordonnée par le Médecin, le Pharmacien et l'interne en Pharmacie. Chaque partie a duré 1 heure pour un total de 2 heures de visioconférence. Au total, 26 familles étaient présentes en distanciel pour la présentation.



A l'issue de la visioconférence, nous avons soumis un questionnaire aux familles ayant assisté à la présentation.

Le questionnaire était sous un format Google Form et le lien a été envoyé par mail. Au total, 14 familles ont répondu aux 4 questions composant ce questionnaire :

- Avez-vous eu des problèmes techniques pour suivre la réunion (son, visualisation des diaporamas, connexion...) ?  
→ 100% des familles ont répondu « non »
- La réunion a-t-elle répondu à vos attentes ?  
→ 11 familles ont répondu « complètement » et 3 familles ont répondu « en partie »
- Le format de la réunion (= réunion en distanciel avec présentation sous forme de diaporamas) vous a-t-il convenu ?  
→ L'ensemble des familles a apprécié le format de la réunion
- A l'issue de cette réunion, envisagez-vous l'introduction du traitement NGENLA® pour votre enfant ?  
→ 8 familles ont répondu ne pas souhaiter l'introduction du traitement par hormone de croissance à longue durée d'action, 3 familles ont répondu « oui » et 3 familles ne s'étaient pas encore décidées

Un champ libre était proposé à la fin du questionnaire afin de recueillir toutes remarques, suggestions, axes d'amélioration de la part des familles.

Trois commentaires ont été soumis :

*« C'était très bien. J'ai beaucoup apprécié. J'ai apprécié les informations transmises, l'organisation, le temps des questions-réponses et l'écoute bienveillante dont a fait preuve l'équipe. Merci ! Si vous souhaitez faire ce genre de réunions pour le traitement "classique" pour les parents dont les enfants vont avoir besoin d'un traitement par hormone de croissance, dans notre cas cela nous aurait aidé à nous décider plus vite (le fait d'être avec d'autres parents permet de vraiment faire le tour des questions et est rassurant) »*

*« Je vous remercie pour votre réactivité et votre implication pour pouvoir faire bénéficier nos enfants de cette nouvelle hormone à diffusion prolongée qui sera une source d'amélioration de leur quotidien (1 piqûre par semaine au lieu de tous les soirs, c'est tellement plus agréable pour l'enfant) »*

*« D'avantage de retours d'expérience d'enfants ayant adopté ce nouveau traitement, en France ou en Allemagne et d'autres pays »*

## G. Les entretiens téléphoniques de présentation du traitement

### 1. Avec les familles

Devant l'incapacité pour certaines familles de se rendre disponible le jour de la visioconférence, des entretiens téléphoniques dans le but de transmettre les informations données durant la présentation en distanciel ont été proposés. Les caractéristiques du traitement ont été ainsi transmises à 6 familles et les entretiens téléphoniques ont duré en moyenne 30 minutes.

### 2. Avec les Pharmaciens d'officine

Avant les séances d'apprentissage collectives et en général avant l'introduction d'un traitement, les Pharmacies de référence des familles ont été contactées afin de les prévenir de l'introduction d'un nouveau traitement et de leur apporter les informations essentielles à la dispensation du traitement. Au total, 14 officines ont été contactées et les entretiens téléphoniques duraient en moyenne 15-20 minutes.

## H. Les séances d'apprentissage collectives

A l'issue de la visioconférence et des entretiens téléphoniques, les parents ont émis leur souhait ou non d'introduire le traitement NGENLA<sup>®</sup>. Lorsque la réponse était positive une séance d'apprentissage en collectif leur était proposée. La séance était articulée en 3 parties avec une partie théorique où les caractéristiques du traitement étaient rappelées par l'interne en Pharmacie puis une partie pratique orchestrée par une infirmière exerçant au service de consultations externes de l'Hôpital de Hautepierre et enfin une partie d'échanges et de questions. Un Médecin et un Pharmacien étaient présents en support.

Trois séances ont été organisées au sein de la Maison de l'Éducation Thérapeutique de l'Hôpital de Hautepierre : le 13 septembre 2023, le 11 octobre 2023 et le 8 novembre 2023. La première séance a permis d'accueillir 5 familles, la deuxième 3 familles et la troisième 5 familles pour un total de 13 familles ayant pu bénéficier d'une séance en présentiel. La présence des enfants n'était pas obligatoire mais certaines familles ont préféré venir avec leur enfant et la présence des 2 parents n'était pas exigée non plus, certaines familles sont venues à un parent et pour d'autres les 2

parents étaient présents. La durée des séances est de 1 heure à 1 heure 30.

### I. Les bilans téléphoniques

Les bilans téléphoniques ont été réalisés auprès de 17 familles. Les points abordés durant cet échange sont :

- Le début de traitement : en moyenne 8,5 injections ont déjà été réalisées au moment de l'entretien avec un minimum de 2 injections et un maximum de 20 injections
- La posologie en mg par semaine : la posologie moyenne par semaine est de 22,5 mg
- Le jour et le moment d'administration : 11 familles réalisent l'injection le matin, 4 familles le soir, 1 famille en milieu de journée et 1 famille parfois le matin parfois le soir. En ce qui concerne le jour de l'injection, 64,7% des familles réalisent l'injection le week-end (samedi ou dimanche) et le reste sur les différents jours de la semaine (*figure 24*).

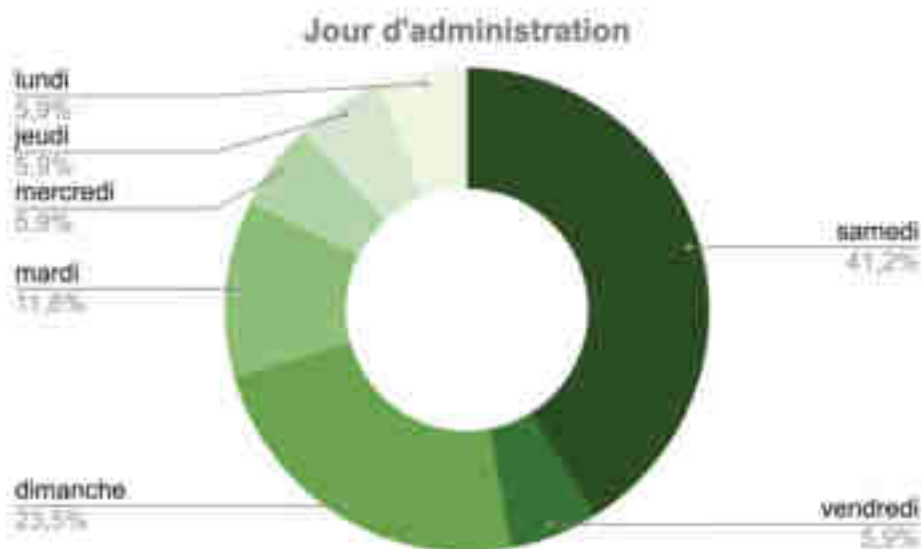


Figure 24. Jour d'administration choisi par les familles

- La personne réalisant l'injection (parent, enfant) : seuls 3 enfants réalisent leur injection en autonomie sinon ce sont les parents qui la réalisent (soit les 2 parents, soit la mère uniquement, soit le père uniquement)
- Les difficultés d'administration : aucune famille n'a eu de difficultés d'utilisation pratique du stylo pour réaliser l'administration
- Les problèmes techniques liés au dispositif d'administration : 3 familles ont rencontré des problèmes techniques lors de l'utilisation du stylo. Un problème concernait l'aiguille qui

s'est tordue au moment de l'injection, une autre famille a remarqué devoir faire une purge du stylo de plus de 2 incrémentations et la dernière famille n'a pas réussi à faire 3 injections à 20 mg complètes avec le stylo de dosage 60 mg.

- Les effets indésirables : aucun effet indésirable grave n'a été signalé, mais 2 enfants ont présenté une induration au niveau du site d'injection et une famille a fait remonter l'apparition de maux de tête, d'un œil gonflé et de vertiges à la suite de l'administration du produit. Les événements ont été spontanément résolutifs au bout de 1 à 2 jours sans action particulière.
- La douleur à l'injection : 10 enfants évaluent la douleur de l'injection plus importante par rapport à l'hormone de croissance quotidienne, 5 enfants trouvent que la douleur est identique et 2 enfants ne ressentent pas du tout de douleur à l'injection.
- Les oublis/décalages : chez 9 familles aucun décalage ou oubli n'est signalé, 4 familles ont réalisé un ou plusieurs décalage(s) dans un contexte de loisirs (vacances, activités), 3 familles ont oublié à une ou plusieurs reprises l'injection mais ont pu rattraper l'injection dans le délai de 3 jours et une famille a notifié l'oubli de plusieurs injections sans rattrapage.
- L'approvisionnement à l'officine : aucune famille n'a eu de difficultés au niveau de l'approvisionnement auprès de sa Pharmacie de ville

#### J. Le questionnaire de satisfaction

Un questionnaire de satisfaction dans le but d'évaluer les actions entreprises a été remis aux familles dont le traitement par hormone de croissance à longue durée d'action a été débuté.

Le questionnaire a été envoyé à 17 familles et 14 réponses ont été comptabilisées.

Les questions étaient les suivantes :

- Avez-vous assisté à la réunion de présentation du traitement en visioconférence le 14 juin 2023 ?  
→ 9 familles ont répondu « Oui » et 5 familles « Non »
- Si oui, comment évaluez-vous son utilité ?  
→ Sur les 9 familles ayant assisté à la visioconférence, 7 l'ont trouvée « Très utile » et 2 « Indispensable »
- Si non, avez-vous eu un entretien téléphonique permettant de vous expliquer les informations données durant la visioconférence ?

- Sur les 5 familles n'ayant pas assisté à la visioconférence 3 ont répondu avoir eu un rendez-vous téléphonique et 2 n'en ont pas eu
- Si vous avez eu un entretien téléphonique, comment évaluez-vous son utilité ?
  - Sur les 3 familles ayant eu un rendez-vous téléphonique il a été jugé « très utile » par 1 famille et « indispensable » pour 2 familles
- Avez-vous participé à une séance d'apprentissage collective en septembre, octobre ou novembre 2023 ?
  - 10 familles ont participé à une séance d'apprentissage collective et 4 familles non
- Si oui, comment évaluez-vous l'utilité de cette séance d'apprentissage collective ?
  - Sur les 10 familles ayant participé à la séance d'apprentissage collective, 3 familles ont trouvé les séances « indispensables », 6 familles ont trouvé cette action « très utile » et une famille l'a trouvé « un peu utile »
- Avez-vous eu un appel téléphonique pour faire le bilan du traitement après quelques injections ?
  - Toutes les familles sauf une a mentionné avoir eu un appel téléphonique de bilan
- Si oui, comment évaluez-vous l'utilité de cet appel téléphonique ?
  - 11 familles l'ont trouvé « très utile », une famille l'a trouvé « indispensable » et une famille « un peu utile »
- Avez-vous eu des informations et/ou réponses à vos questions de la part du Pharmacien de votre Pharmacie de ville référente ? Si oui, précisez lesquelles.
  - 8 familles ont répondu « Non » et les autres familles n'avait pas forcément de questions mais leur Pharmacien de ville a été disponible et à l'écoute notamment dans le cadre de l'approvisionnement

#### **IV. Discussion**

Ce travail concerne une population restreinte de patients ce qui engendre une cohorte de petite taille. En effet, la population pédiatrique est une population minoritaire ce qui bien souvent, contraint à travailler sur un petit échantillon de population. De plus, en France, parmi les 16 millions de mineurs seuls 10 000 patients sont traités par hormone de croissance ce qui représente environ 0,06% de cette population. Ainsi, développer la prise en charge de ces patients implique des actions sur une petite cohorte, d'autant plus que le traitement NGENLA® n'a obtenu, à ce jour, que l'indication dans le cadre du déficit en hormone de croissance qui est une maladie rare.

L'étude QOLITHOR ainsi que le questionnaire que nous avons remis aux familles de la cohorte ont permis de mettre en évidence que le traitement par hormone de croissance à longue durée d'action est un traitement qui était attendu par certains patients et leur famille. En effet, l'injection sous-cutanée quotidienne représentait une contrainte pesante au quotidien pour les familles et, d'après les premiers retours reçus, le traitement par hormone de croissance hebdomadaire a été un réel bénéfice et a permis de diminuer le fardeau du traitement. Il serait intéressant d'évaluer à plus long terme l'effet bénéfique du traitement sur le quotidien des familles.

La cohorte sélectionnée se composait de 51 patients et, à ce jour, 17 introductions de traitement de la spécialité NGENLA® sont comptabilisées. Ce chiffre est potentiellement biaisé par un manque d'information concernant les introductions effectives du traitement et plusieurs introductions n'ont pas été signalées dès le début ce qui a empêché une prise en charge complète de certains patients. De plus, un certain nombre de patients n'ont pas eu de rendez-vous avec leur Médecin référent depuis la commercialisation du traitement, une discussion au sujet du changement de traitement n'a donc pas pu être initiée. Enfin, certaines familles ont refusé l'introduction du traitement pour plusieurs raisons : le manque de recul sur le nouveau traitement avec des doutes sur l'efficacité et le risque d'effets indésirables mais également par habitude des injections quotidiennes avec la peur de bousculer les habitudes et d'oublier plus régulièrement la réalisation des injections. Ainsi, les avis partagés concernant le traitement par hormone de croissance à longue durée d'action se reflète dans le nombre d'introductions réalisées.

Le principal avantage de l'hormone de croissance à longue durée d'action est bien évidemment le fait de pouvoir effectuer une seule injection par semaine. Cependant, le traitement présente également des inconvénients comme la conservation au réfrigérateur de la spécialité. Même si une grande partie des familles est habituée à ce type de conservation comme le mettent en évidence les réponses des questions 3 des questionnaires version enfant et adultes (100% des familles avaient un traitement par hormone de croissance quotidienne se conservant au réfrigérateur) cela peut tout de même représenter une contrainte et un risque de mauvaise conservation. De plus, certains patients se verront prescrire des posologies ne permettant pas de faire un nombre complet d'injections avec le stylo prérempli. Ce point demande une compréhension de la gestion des doses du stylo pour les familles et implique également la

réalisation, dans certains cas, de 2 injections le même jour afin de finir le produit du premier stylo et de compléter la dose avec le suivant (*annexe 3*).

La fiche d'information à destination des patients a été pensée afin de répondre aux potentielles questions que les familles pourraient se poser à domicile malgré les actions entreprises auparavant. Par la suite, cette idée a été validée par les réponses des adultes à la question 10 du questionnaire avec quasiment 80% des adultes « extrêmement » ou « beaucoup » intéressés par le fait d'avoir un support d'information consultable à domicile. En effet, comme tout traitement mais particulièrement dans ce cas, la quantité d'information à retenir pour les patients est importante et il peut arriver que les Professionnels de Santé omettent la transmission de certaines informations ou que les patients, devant la quantité d'informations, oublient certains points. De plus, en fournissant un support d'information, cela permet de s'assurer de l'accès à des informations vérifiées en limitant des recherches non contrôlées (exemple : sites internet).

Le caractère collectif des séances d'apprentissage a permis aux patients et leur famille d'échanger au sujet du traitement par hormone de croissance. Il est bénéfique pour les patients de rencontrer d'autres patients dans la même situation qui sont les seules personnes à pouvoir complètement les comprendre. C'est dans ce but que l'association GRANDIR organise des événements permettant ces rencontres.

D'après les retours obtenus à ce sujet grâce aux questionnaires de satisfaction, les entretiens téléphoniques de bilan ont été utiles pour les familles et il semble important de réaliser ce suivi post-introduction étant donné le délai de 6 mois entre les rendez-vous avec leur Médecin référent dans le cadre du suivi du traitement par hormone de croissance. En effet, plusieurs familles avaient des questions et/ou doutes sur certaines caractéristiques du traitement comme la conduite à tenir en cas d'oubli ou les actions pouvant être réalisées pour diminuer la douleur. Cependant, la principale difficulté rencontrée durant la réalisation de ces entretiens téléphoniques de bilan a été de les réaliser selon un délai constant depuis l'introduction. Initialement, il avait été décidé de réaliser les bilans environ 1 mois après l'introduction et/ou la séance d'apprentissage collective. Après un avis collégial, il avait été demandé aux patients de finir les stocks d'hormone de croissance quotidienne en leur possession avant de débiter le traitement par hormone de croissance hebdomadaire pour éviter le gaspillage. Malheureusement, cela a entraîné des délais

d'introduction très différents entre les différentes familles rendant l'estimation du début du traitement compliqué. C'est en partie pour cette raison que les délais entre l'introduction et le bilan téléphonique varient entre 2 semaines et 5 mois, cet écart étant également expliqué par le manque de réponse de certaines familles.

Durant les entretiens, les familles ont pu faire part d'oublis et/ou de décalage d'injection mais la quasi-totalité des familles (une seule famille a loupé des injections) a réussi à faire l'injection dans la période de latence permise de 3 jours avant ou après le jour d'administration. Ce point a été accentué lors des différentes actions entreprises et semble être maîtrisé par les familles.

La douleur au moment de l'injection est un point essentiel à aborder étant donné que plus de la moitié des patients (10 patients sur 17) pour lesquels un bilan téléphonique a été fait signalent une douleur plus importante qu'avec le traitement par hormone de croissance quotidienne. Cependant, malgré l'augmentation de la douleur, aucun patient n'a souhaité reprendre le traitement par hormone de croissance quotidienne. En effet, l'argument souvent émis était que la douleur était importante mais supportable du fait que l'injection est hebdomadaire. De plus, quelques conseils ont pu être transmis à ces patients et ont parfois porté leur fruit comme le fait de placer un glaçon sur la zone d'injection quelque temps avant l'injection afin « d'anesthésier » la zone, de sortir le stylo du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection pour que le produit soit moins froid donc un peu moins douloureux ou encore d'injecter très lentement le produit avec éventuellement des pauses durant l'injection. Malheureusement, dans certains cas ces techniques n'étaient pas suffisantes et des patchs anesthésiants à la lidocaïne ont été prescrits pour certains patients.

L'évaluation de l'adhésion au traitement au long cours serait intéressante étant donné que les avis étaient partagés à ce sujet. En effet, à la question 7 du questionnaire version adulte, 56,3% des adultes avaient répondu qu'ils oublieraient potentiellement moins la réalisation des injections avec une hormone de croissance hebdomadaire par rapport à l'hormone de croissance quotidienne alors que 37,5% pensaient qu'ils pourraient plus oublier les injections. Le changement de rythme entre une injection quotidienne bien ancrée dans le rituel à une injection hebdomadaire plus ponctuelle a été le principal critère avancé par les personnes pensant que la fréquence des oublis augmenterait.



Deux outils développés par le laboratoire Pfizer ont été utilisés durant la prise en charge des patients et leur famille et présentaient des avantages mais également plusieurs défauts à noter. Pour commencer, le calendrier d'injection pour 12 semaines est un outil vraiment nécessaire étant donné la difficulté de gestion des doses dans le stylo prérempli. Cependant, plusieurs erreurs de doses ont été retrouvées et les doses incluant des décimales ne sont pas assez visibles sur le document (chiffre décimal plus petit que les chiffres avant la virgule). Ensuite, en ce qui concerne les kits de démonstration, deuxième outil du laboratoire utilisé dans notre cas, cet outil a été utilisé durant les séances d'apprentissage collective et permettait d'expliquer le côté pratique du stylo et de laisser les familles manipuler le dispositif. Cependant, les Professionnels de Santé habitués à utiliser des kits de démonstrations ainsi que les familles ont déploré le manque de produit placebo dans les stylos des kits de démonstration. En effet, il a été compliqué de faire la démonstration de l'utilisation du stylo notamment de la purge sans produit et cela a rendu plus difficile pour les familles de visualiser la gestion de l'injection.

Un des objectifs de ce travail a été de renforcer le lien ville/hôpital avec une transmission des informations à nos confrères Pharmaciens officinaux. Dans un premier temps, il semblait important de les avertir de l'instauration d'un nouveau traitement chez leur patient régulier et de leur donner les informations essentielles à la délivrance du traitement étant donné qu'ils étaient confrontés à une nouvelle spécialité qui n'était connue d'aucun des Pharmaciens contactés. Les informations ont donc été données au cours d'un entretien téléphonique avec un Pharmacien et ont permis de préparer la première délivrance pour qu'elle se déroule dans des conditions optimales. A la suite de l'entretien téléphonique la fiche d'information version Pharmacien (*annexe 5*) leur a été envoyée par mail ainsi que la page du « Calendrier d'injections pour 12 semaines » correspondant à la posologie prescrite au patient lorsqu'elle était connue. Dans un second temps, les modalités d'approvisionnement ont été discutées au vu des difficultés rencontrées au cours des premières instaurations. En effet, les premiers mois après la commercialisation les grossistes-répartiteurs ne possédaient pas encore de stock de la spécialité NGENLA® et contraignaient les officines à faire des commandes directes au laboratoire Pfizer ce qui entraînait des délais de mise à disposition plus longs (24 heures avec un grossiste-répartiteur contre 4-5 jours avec une commande directe au laboratoire). Malgré ces difficultés, aucune famille n'a rencontré de problème d'approvisionnement comme le montrent les résultats des bilans téléphoniques ce qui permet de mettre en évidence l'importance du lien ville/hôpital dans la prise en charge des patients.

Actuellement, aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, aucun programme d'Éducation Thérapeutique du Patient ciblant le traitement par hormone de croissance, comme il en existe dans d'autres CHU, n'a été soumis à l'Agence Régionale de Santé. La conséquence étant que l'ensemble des actions entreprises au quotidien par les différents Professionnels de Santé dans le cadre des traitements par hormone de croissance n'est pas valorisé financièrement alors que le temps et l'énergie fournis sont bien présents.

D'après les différents retours des familles tout au long des actions entreprises et les réponses au questionnaire de satisfaction ainsi qu'au questionnaire post-visioconférence, l'ensemble du parcours de prise en charge a été très apprécié des patients et de leur famille. Malgré le caractère chronophage du parcours, ce travail a permis de mettre en évidence l'utilité et l'importance de l'information aux patients. La prise en charge pluriprofessionnelle et complète de la période de pré-introduction à post-introduction en passant par l'accompagnement de l'introduction a été un moyen pour les familles d'aborder ce changement de traitement plus sereinement.

## CONCLUSION

Contrairement à l'idée que l'équipe médicale se faisait avant la commercialisation de la spécialité NGENLA<sup>®</sup>, les avis des familles au sujet de ce nouveau traitement ont été très partagés avec d'un côté des familles qui attendaient la commercialisation avec impatience et qui s'étaient déjà, pour certaines, renseignées sur le traitement et d'un autre côté les familles qui n'étaient pas du tout intéressées par cette innovation. Cette situation a permis de mettre en évidence la différence de vision que peut avoir un Professionnel de Santé et un patient vis-à-vis de son traitement.

Ce travail a également permis de notifier l'importance de l'information et de l'éducation des patients et leur famille. Tout au long de ces actions, plusieurs familles ont pu nous encourager à développer ce type de prise en charge complète.

A ce jour, la grande majorité des enfants suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg dans le cadre d'un déficit en hormone de croissance a pu évoquer la possibilité d'un changement de traitement avec son Médecin référent. Ainsi, la plupart des patients éligibles et intéressés ont

débuté le traitement NGENLA® mais plusieurs familles dont les enfants sont traités par hormone de croissance dans une autre indication attendent l'extension des indications de la spécialité.

Une autre spécialité d'hormone de croissance à longue durée d'action (Laboratoire Novo Nordisk) est en cours d'essais cliniques et certaines familles attendent d'ailleurs cette seconde spécialité pour initier le traitement par hormone de croissance à longue durée d'action notamment les familles dont le traitement actuel est la NORDITROPINE® étant donné que les 2 spécialités sont fabriquées par le même laboratoire et que les familles sont satisfaites de ce traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Les médicaments utilisés dans le retard de croissance. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/retard-croissance/medicaments.html>
2. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2018;14(5):285-300.
3. Cushing H. THE PITUITARY BODY AND ITS DISORDERS. *Ann Surg*. janv 1913;57(1):137.
4. Evans, H. M. & Long, J. A. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity, and oestrus cycles of the rat. *Anat Res*. 1921;(21):62-3.
5. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. août 1958;18(8):901-3.
6. Beck JC, McGARRY EE, Dyrenfurth I, Venning EH. The metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Ann Intern Med*. nov 1958;49(5):1090-105.
7. Baumann G. Growth Hormone Heterogeneity: Genes, Isohormones, Variants, and Binding Proteins. *Endocr Rev*. nov 1991;12(4):424-49.
8. Lahlou N, Roger M. Hormone somatotrope. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2006;3(2):1-16.
9. Souberbielle JC. À propos de l'exploration fonctionnelle de l'axe somatotrope. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 févr 2003;18(1):28-34.
10. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature*. déc 1987;330(6148):537-43.
11. Edouard T, Raynal P, Yart A, Conte-Auriol F, Salles JP, Tauber M. Nouveaux mécanismes moléculaires impliqués dans l'insensibilité à l'hormone de croissance. *Arch Pédiatrie*. 1 févr 2008;15(2):179-88.
12. Mertani HC, Morel G. In situ gene expression of growth hormone (GH) receptor and GH binding protein in adult male rat tissues. *Mol Cell Endocrinol*. mars 1995;109(1):47-61.
13. Kamenicky P, Lombès M, Chanson P. Nouveaux aspects de la physiologie et de la physiopathologie de l'hormone de croissance. *Ann Endocrinol*. 1 sept 2010;71:S25-32.
14. Raccurt M. L'hormone de croissance : une cytokine [Internet] [phdthesis]. Ecole pratique des hautes études - EPHE PARIS; 2003 [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00069301>
15. Sempé (M). — Auxologie, méthode et séquences. *Bull Mém Société Anthropol Paris*. 1980;7(1):77-77.
16. Scherdel P, Dunkel L, van Dommelen P, Goulet O, Salaün JF, Brauner R, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mai 2016;4(5):447-56.
17. Courbes de croissance de référence du Carnet de Santé [Internet]. CRESS UMR1153. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://cress-umr1153.fr/fr/courbes-de-croissance-de-referance-du-carnet-de-sante/>
18. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks. *J Pediatr*. 1 juin 1969;74(6):901-10.
19. Édouard T, Tauber M. Retard de croissance. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 déc 2012;25(6):331-45.
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Syndrome de Turner. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_632797/fr/syndrome-de-turner](https://www.has-sante.fr/jcms/c_632797/fr/syndrome-de-turner)
21. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 janv 2024]. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire, évaluation du service rendu à la collectivité. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1173766/fr/l-hormone-de-croissance-chez-l-enfant-non-deficitaire-evaluation-du-](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1173766/fr/l-hormone-de-croissance-chez-l-enfant-non-deficitaire-evaluation-du-)

service-rendu-a-la-collectivite

22. Mahan JD, Warady BA, Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol*. 1 juill 2006;21(7):917-30.
23. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev*. 8 mai 2023;44(3):539-65.
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Syndrome Prader Willi. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3291625/fr/syndrome-prader-willi](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291625/fr/syndrome-prader-willi)
25. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Noonan [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=648](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=648)
26. Goeddel DV, Heyneker HL, Hozumi T, Arentzen R, Itakura K, Yansura DG, et al. Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature*. oct 1979;281(5732):544-8.
27. Biologie de Synthèse [Internet]. [cité 20 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.biologie-de-synthese.fr/fr/biotech.html>
28. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. GENOTONORM 12 mg pdre/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/genotonorm-12-mg-pdre-solv-p-sol-inj-7420.html>
29. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. NORDITROPINE FLEXPPO 10 mg/1,5 ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/norditropine-flexppo-10-mg-1-5-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-202698.html>
30. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. NUTROPINAQ 10 mg/2 ml sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nutropinaq-10-mg-2-ml-sol-inj-65774.html>
31. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. SAIZEN 8 mg/ml sol inj cart. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/saizen-8-mg-ml-sol-inj-cart-107915.html>
32. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. UMATROPE 12 mg/3 ml pdre/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/umatrope-12-mg-3-ml-pdre-solv-p-sol-inj-17016.html>
33. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. ZOMACTON 10 mg/ml pdre/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zomacton-10-mg-ml-pdre-solv-p-sol-inj-75057.html>
34. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. OMNITROPE 10 mg/1,5 ml sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/omnitrope-10-mg-1-5-ml-sol-inj-144847.html>
35. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 janv 2024]. NORDITROPINE (somatropine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1190361/fr/norditropine-somatropine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1190361/fr/norditropine-somatropine)
36. Arrêté du 11 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - Légifrance [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFSCATA000043266939>
37. Coutant R, Tauber M, Demaret B, Henocque R, Brault Y, Montestruc F, et al. Treatment burden, adherence, and quality of life in children with daily GH treatment in France. *Endocr Connect*. 1 avr 2023;12(4):e220464.
38. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. NGENLA 24 mg sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ngenla-24-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-234538.html>
39. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. NGENLA 60 mg sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ngenla-60-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-234539.html>
40. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 janv 2024]. NGENLA (somatogon) - Hormone de croissance. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3381116/fr/ngenla-somatogon-hormone-de-croissance](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381116/fr/ngenla-somatogon-hormone-de-croissance)
41. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0105 du 05/05/2023 [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=31RdU3x2DjyAAeRXfBkzt2zup93I6QTVIOrDQ>

LksWk=

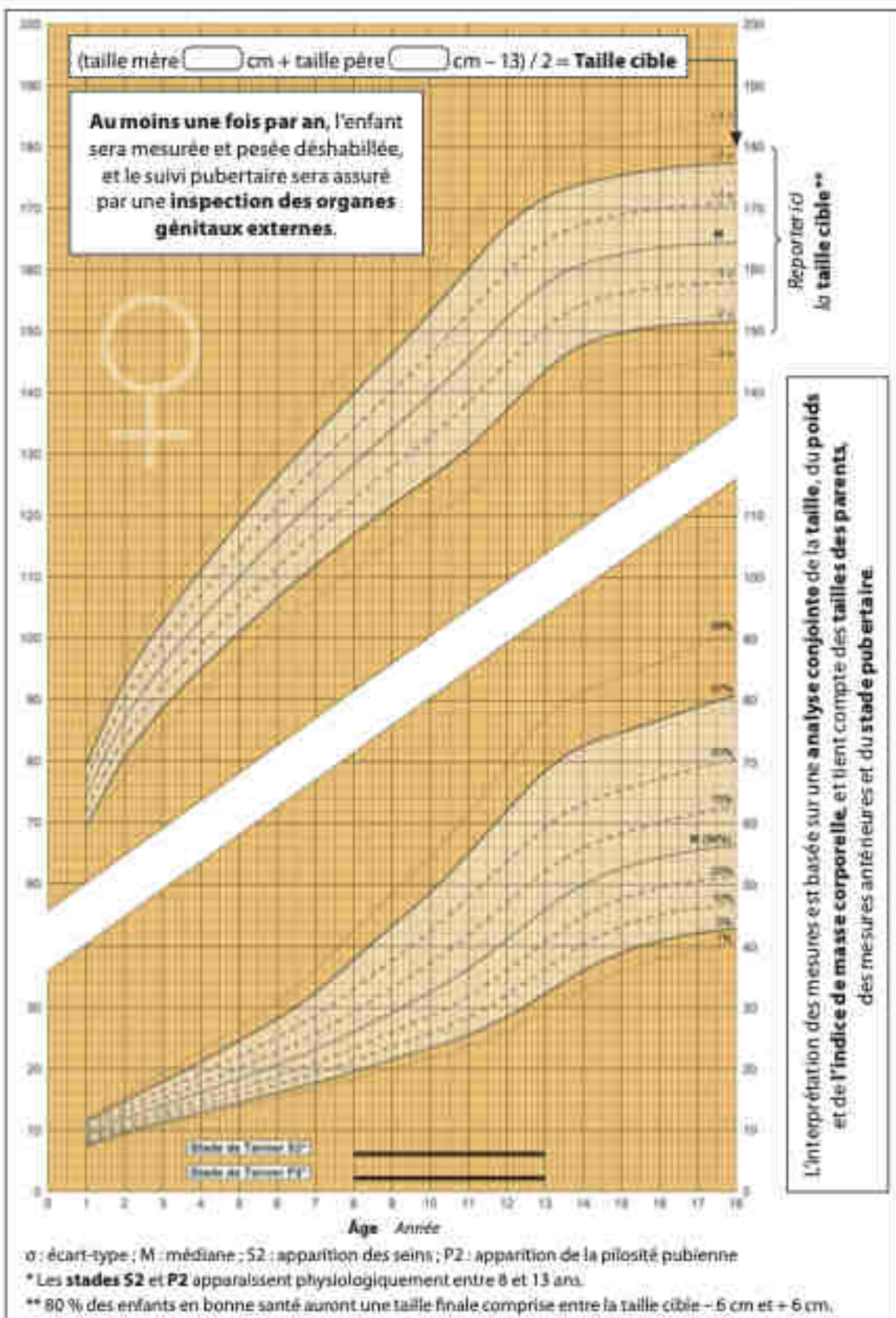
42. Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L, et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of a Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2017;102(5):1578-87.
43. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok Y, Malievsky O, Mauras N, et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 28 mars 2023;36(3):261-9.
44. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 juin 2022;107(7):e2717-28.
45. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Treatment Burden of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. *J Endocr Soc.* 1 oct 2022;6(10):bvac117.
46. Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 mai 1992;89(10):4304-8.
47. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JAM, Marjoribanks J. Long-acting follicle-stimulating hormone versus daily follicle-stimulating hormone for women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* juin 2016;105(6):1454-6.
48. Fares F, Havron A, Fima E. Designing a Long Acting Erythropoietin by Fusing Three Carboxyl-Terminal Peptides of Human Chorionic Gonadotropin  $\beta$  Subunit to the N-Terminal and C-Terminal Coding Sequence. *Int J Cell Biol.* 2011;2011:275063.
49. Mode d'action | NGenla [Internet]. [cité 20 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.pfizerpro.fr/medicament/ngenla/a-propos/mode-d-action>
50. LA PHARMACIE CLINIQUE État des lieux et perspectives d'une discipline en développement. *LES CAHIERS de l'Ordre national des pharmaciens.* déc 2018;(13).
51. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0288 du 11/12/1992 (accès protégé) [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=3H4OHUkxRKfy\\$Skv@T2y](https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=3H4OHUkxRKfy$Skv@T2y)
52. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0090 du 16/04/2011 [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=OTOWZISSwr9CzT\\_5w8V7cWSwOeCkt4FYJF3AsstU8dc=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=OTOWZISSwr9CzT_5w8V7cWSwOeCkt4FYJF3AsstU8dc=)
53. SFPC [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Présentation. Disponible sur: <https://sfpc.eu/presentation/>
54. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0292 du 16/12/2016 [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=fW9y-qE1lmUaw1qzLPXCtfq7v1PmbmTNq1B12YyywM8=>
55. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
56. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703)
57. Article L1161-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042536633](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042536633)
58. Article L1161-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041721143/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721143/)
59. ANSM [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Actualités. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/?filter%5Bcategories%5D%5B0%5D=65>
60. AssoConnect [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Association GRANDIR - Bienvenue | Association

GRANDIR. Disponible sur: <https://www.grandir.asso.fr/page/1266388-association-grandir-bienvenue>

61. Ville - hôpital : des pistes pour renforcer les liens - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: <https://preprod.fhf.fr/Presse-Communication/Espace-presse/Communiqués-de-presse/Ville-hopital-des-pistes-pour-renforcer-les-liens>
62. DGS\_Laetitia.B, DGS\_Pauline.J, DGS\_Laetitia.B, DGS\_Pauline.J. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 14 févr 2024]. Ma santé 2022 : un engagement collectif. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/masante2022/>
63. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (1). 2004-810 août 13, 2004.

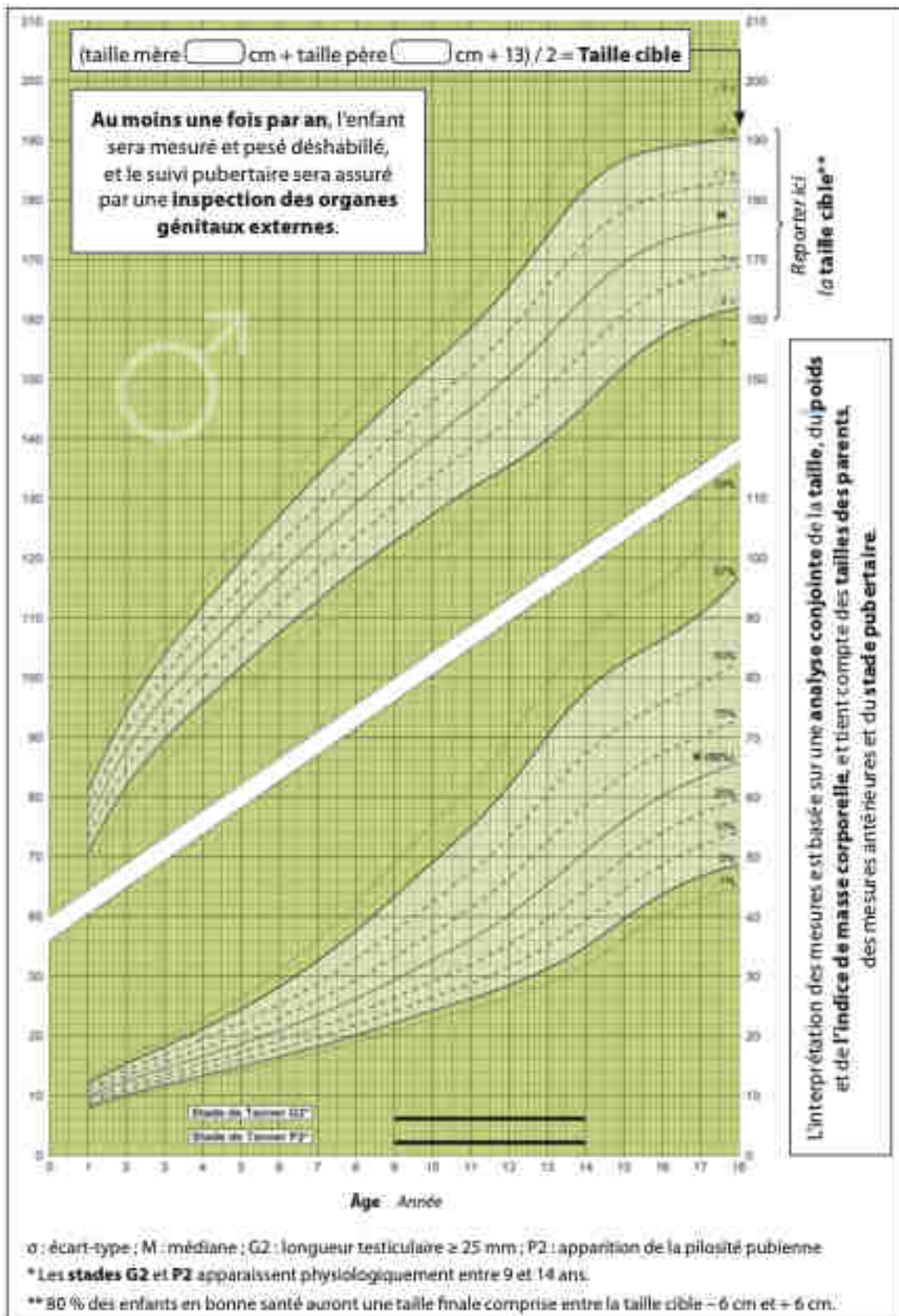
ANNEXES

Annexe 1 : Courbe de croissance - Fille





Annexe 2 : Courbe de croissance - Garçon



Annexe 3 : Exemple d'une page du « Calendrier d'injections pour 12 semaines » (Pfizer)



Nom : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_  
 Date de naissance : \_\_\_\_\_

# NGENLA® somatrogon - Fiche patient



## Points de vigilance

- Surveillance et notification au médecin référent des éventuels effets indésirables
- Désinfecter le site d'injection avant administration
- Ne jamais utiliser le stylo si la date de péremption est dépassée
- Ne jamais injecter si la solution est trouble ou jaune foncée

## Surveillance du traitement

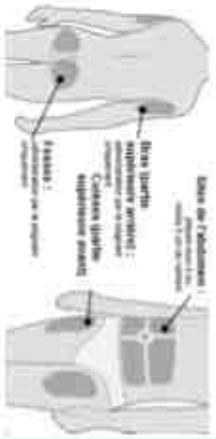
Dosage IGF-1 à réaliser 96 heures après administration (en moyenne tous les 6 mois)

Sam	Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven

## Voyage

- Transport : dans une glacière afin de maintenir les conditions de conservation du stylo
- Voyage en avion : demande de certificat médical à faire auprès de votre médecin
- Décalage horaire : peu importe le décalage horaire, maintenir le jour habituel d'injection

## Modalités d'administration



- Une fois par semaine en injection sous-cutanée
- Lors de la 1<sup>ère</sup> utilisation du stylo : purge de 2 graduations
- Pour une injection plus confortable : sortir le stylo du réfrigérateur 30 minutes (maximum) avant
- Injection à 90°
- Durée de l'injection : 10 secondes



## Conservation

- Conservation au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) avant et après première utilisation.
- Conservation du stylo entamé : maximum 28 jours
- Conservation à température ambiante possible (max 32°C) pendant maximum 4 heures
- Bien fixer le capuchon sur le stylo pour protéger la solution de la lumière

## Oubli d'une injection

Oubli à J1, J2 ou J3 post jour d'injection : administration le jour de constatation de l'oubli puis reprise du jour d'administration habituel

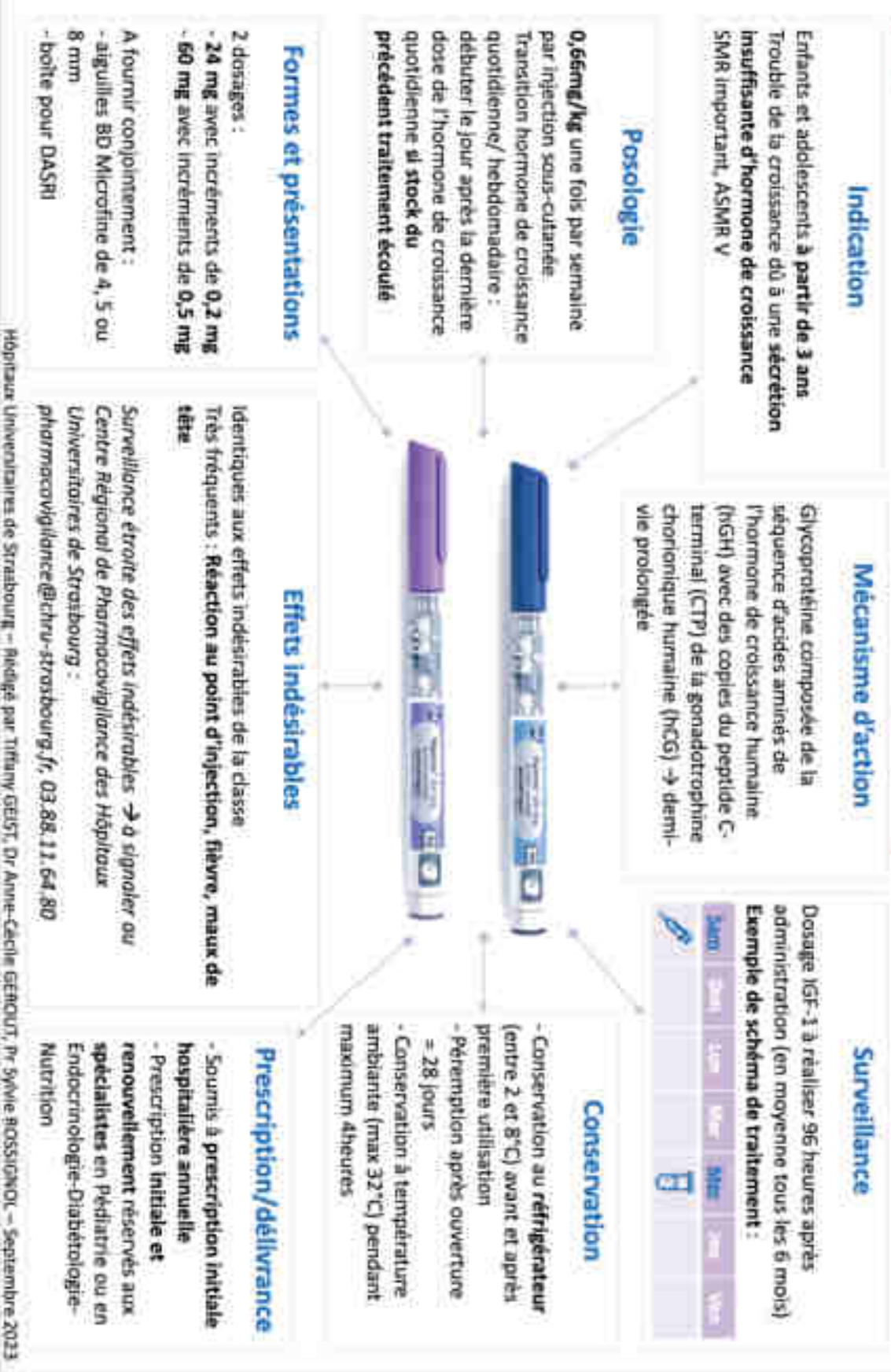
Oubli à partir du 4<sup>ème</sup> jour post jour d'injection : **PAS** d'administration le jour de constatation de l'oubli puis reprise du jour d'administration habituel

Sam	Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven





## NGENIA® somatrogon 24 mg et 60 mg - Fiche Pharmacien



Annexe 6 : Questionnaire Hormone de croissance quotidienne/Hormone de croissance  
hebdomadaire – Version Enfant

**QUESTIONNAIRE**

**HORMONE DE CROISSANCE A COURTE DUREE D’ACTION ET A LONGUE DUREE D’ACTION**

VERSION ENFANT

Instructions :

3 options :

- *j’ai moins de 6 ans : je suis trop petit pour répondre à ce questionnaire, seul le questionnaire de mes parents (questionnaire « Version Adulte ») sera remis à l’équipe médicale*
- *j’ai entre 6 et 8 ans : je peux essayer de remplir le questionnaire avec l’aide d’un ou plusieurs adultes*
- *j’ai plus de 8 ans : j’essaie de remplir le questionnaire tout seul comme un grand mais si je ne comprends pas bien une ou plusieurs questions je demanderai de l’aide à un adulte*

*Dans la première partie, les questions concernent ton ressenti par rapport à ton traitement actuel, tandis que dans la deuxième partie, les questions concernent l’idée que tu te fais d’un traitement dont le nombre d’injection serait d’une par semaine.*

*Il n’y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses aux questions suivantes, essayes de répondre selon TON ressenti et si jamais tu rencontres des difficultés, tu peux le noter sur le questionnaire. Merci pour ton aide !*

*PS : ce questionnaire est anonyme*

J’ai ..... ans.

Mon traitement s’appelle..... (Nom du médicament)

J’ai ce traitement depuis :

moins d’un an     entre 1 et 3 ans     plus de 3 ans

**PARTIE 1 : TRAITEMENT ACTUEL**

**QUESTION 1**

Est-ce que tu comprends l’intérêt de ton traitement ?

Pas du tout     Un peu     Moyennement     Beaucoup     Complètement

**QUESTION 2**

Si tu utilises le stylo/dispositif d’administration toi-même, comment évalues-tu son utilisation ?

*(Si tu ne l’utilises pas tout seul tu peux directement passer à la question suivante)*

Très facile     Plutôt facile     Ni facile ni difficile     Plutôt difficile     Très difficile

**QUESTION 3**

Est-ce que ton traitement actuel se conserve au réfrigérateur ?  Oui     Non

**QUESTION 4**

En moyenne, à quelle fréquence penses-tu oublier ton traitement ?

Plusieurs fois par semaine     Une fois par semaine  
 Une fois toutes les deux semaines     Une fois par mois     Moins d’une fois par mois

**QUESTION 5**

Comment qualifies-tu la douleur des injections sur une échelle de 1 (pas du tout douloureux) à 10 (extrêmement douloureux) ?

.....

#### QUESTION 6

Est-ce qu'il t'arrive de refuser/de ne pas avoir envie de faire ton injection quotidienne ?

Jamais       Rarement       Parfois       Souvent       Tout le temps

Si cela arrive, pour quelle(s) raison(s) ?

.....

#### QUESTION 7

Est-ce que tu trouves que ton traitement prend peu ou beaucoup de place dans ta vie quotidienne ?

Pas du tout       Peu       Moyennement       Beaucoup       Extrêmement

#### QUESTION 8

Est-ce que ton traitement t'a déjà empêché de faire des activités dans ta vie (sorties, sport, vacances...) ?

Jamais       Rarement       Parfois       Souvent       Tout le temps

#### QUESTION 9

Est-ce que ton traitement provoque chez toi :

- De la colère :

Jamais       Rarement       Parfois       Souvent       Tout le temps

- De la tristesse :

Jamais       Rarement       Parfois       Souvent       Tout le temps

## PARTIE 2 : NOUVEAU TRAITEMENT PAR HORMONE A LONGUE DUREE D'ACTION

#### QUESTION 10

Est-ce que tu appréhendes l'apprentissage de l'utilisation d'un nouveau dispositif d'administration ?

Pas du tout       Peu       Moyennement       Beaucoup       Extrêmement

#### QUESTION 11

Est-ce que la conservation de ton traitement au réfrigérateur présente une contrainte pour toi ou pas ?

Pas du tout       Peu       Moyennement       Beaucoup       Extrêmement

#### QUESTION 12

Penses-tu que certaines activités seront plus accessibles pour toi ou pas avec un traitement nécessitant une injection par semaine ?

Pas du tout       Un peu       Identique       Parfois       Beaucoup

#### QUESTION 13

Penses-tu qu'avec un traitement nécessitant une injection par semaine au lieu d'une injection par jour, il sera plus difficile ou plus facile de penser à faire les injections ?

*(Si, avec ton traitement actuel, tu n'oublies jamais une administration tu peux directement passer à la prochaine question)*

Beaucoup plus facile       Un peu plus facile       Ni plus facile ni plus difficile  
 Un peu plus difficile       Beaucoup plus difficile

**QUESTION 14**

Est-ce que quelque chose t'inquiète concernant le nouveau traitement ?

Oui

Non

Si oui, quelles sont tes inquiétudes ?

.....

Si tu as des remarques, des questions, des difficultés tu peux écrire ce que tu veux juste ici :

.....

Annexe 7 : Questionnaire Hormone de croissance quotidienne/Hormone de croissance hebdomadaire – Version Adulte

**QUESTIONNAIRE**

**HORMONE DE CROISSANCE A COURTE DUREE D’ACTION ET A LONGUE DUREE D’ACTION**

VERSION ADULTE

*Instructions : Dans la première partie, les questions concernent votre ressenti par rapport au traitement actuel de votre enfant (ou de l'enfant dont vous êtes l'aidant) tandis que dans la deuxième partie, les questions concernent l'idée que vous vous faites de la nouvelle hormone de croissance à longue durée d'action, NGENLA®.*

*Il n’y a pas de bonnes ou mauvaises réponses aux questions suivantes, sélectionnez les réponses aux questions au plus proche de la réalité.*

*PS : ce questionnaire est anonyme*

Âge de l'enfant : .....
Le traitement actuel est ..... (Nom du médicament)
Traitement instauré depuis :
<input type="checkbox"/> moins d'un an <input type="checkbox"/> entre 1 et 3 ans <input type="checkbox"/> plus de 3 ans

**PARTIE 1 : TRAITEMENT ACTUEL**

**QUESTION 1**

Le traitement de votre enfant constitue-t-il une contrainte pour vous dans votre vie quotidienne ?

- Pas du tout       Un peu       Moyennement       Beaucoup       Extrêmement

**QUESTION 2**

Avez-vous des difficultés (refus de la part de votre enfant, oubli de votre part, manque de temps... etc) à réaliser les injections quotidiennement ?

- Jamais       Une fois par semaine       Plusieurs fois par mois       Une fois par mois

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

.....

**QUESTION 3**

Le traitement de votre enfant se conserve-t-il au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) ?

- Oui       Non

Si oui, avez-vous déjà rencontré des difficultés par rapport à la conservation du stylo (quotidien, vacances, sorties...)?



Jamais     Rarement     Parfois     Souvent     Tout le temps

#### QUESTION 4

Au début du traitement de votre enfant, comment s'est passé l'apprentissage de la manipulation du stylo/dispositif d'administration?

Très facile     Plutôt facile     Ni facile ni difficile     Plutôt difficile     Très difficile

#### QUESTION 5

Avez-vous eu des interrogations à propos du traitement de votre enfant à la suite du rendez-vous d'apprentissage initial du dispositif d'administration (utilisation du dispositif, conservation et transport du traitement, administration du traitement, suivi... etc) ?

Oui     Non

Si oui, à quel sujet ?

.....

## PARTIE 2 : NOUVEAU TRAITEMENT PAR HORMONE A LONGUE DUREE D'ACTION

#### QUESTION 6

Pensez-vous que l'administration du traitement de votre enfant une fois par semaine au lieu d'une fois par jour améliorerait votre quotidien ?

Pas du tout     Un peu     Moyennement     Beaucoup     Extrêmement

#### QUESTION 7

S'il vous arrive d'oublier des administrations, pensez-vous qu'une administration une fois par semaine permettrait de modifier la fréquence des oublis des injections ?

*(Si vous n'oubliez jamais d'administrations passez directement à la question suivante en notant NC)*

Plus d'oublis     Autant d'oublis     Beaucoup moins d'oublis

#### QUESTION 8

Éprouvez-vous des réticences ou des craintes quant à l'hormone de croissance à longue durée d'action NGENLA® ?

Oui     Non

Si oui, lesquelles ?

.....

#### QUESTION 9

La conservation du stylo NGENLA® au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) constituerait-elle un frein à l'initiation d'un nouveau traitement par hormone de croissance à longue durée d'action ?

- Pas du tout       Un peu       Moyennement       Beaucoup       Extrêmement

**QUESTION 10**

Seriez-vous intéressés par le fait d'avoir un support d'information du traitement pouvant être consulté à votre domicile ?

- Pas du tout       Un peu       Moyennement       Beaucoup       Extrêmement

Si vous avez des remarques, questions vous pouvez nous les communiquer ci-dessous :

.....

**NGENLA®**  
**SOMATROGON**

Polypeptide recombinant de Somatotropine

Boehringer Ingelheim France, 11, rue de Valenciennes, 75013 Paris  
 ou Boehringer Ingelheim, 11, rue de Valenciennes, 75013 Paris



**01**

**RAPPEL**

Hormone de Croissance  
 et  
 Déficit en Hormone de Croissance



**Hormone de Croissance**

**Définition**

Hormone sécrétée par l'hypophyse avant le contrôle de l'hypothalamus et qui circule dans le sang



**Rôle**

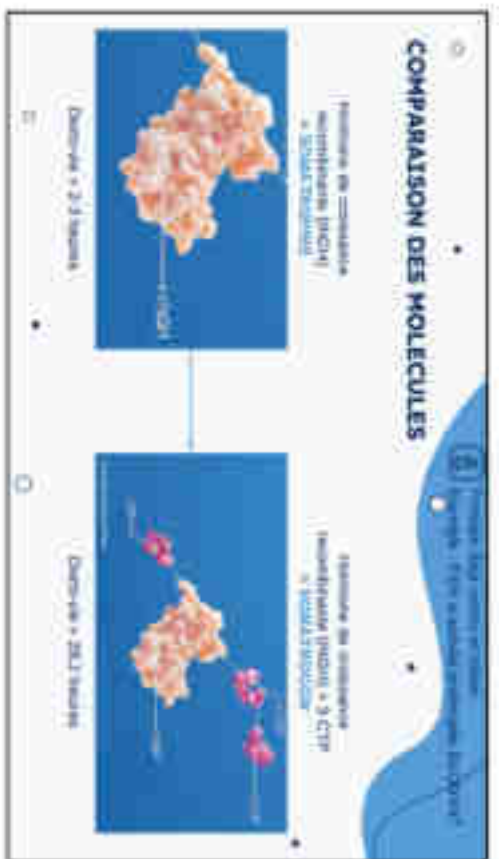
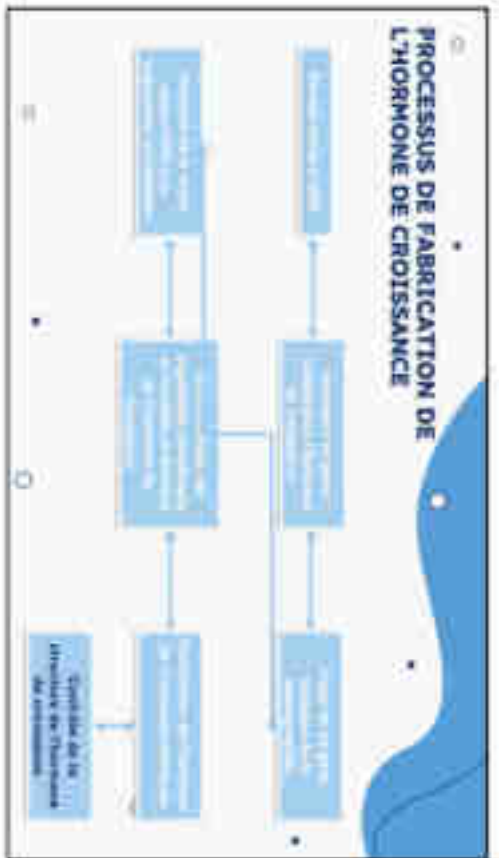
Création du cartil et contrôle de plusieurs métabolismes

**02**

**INTRODUCTION**

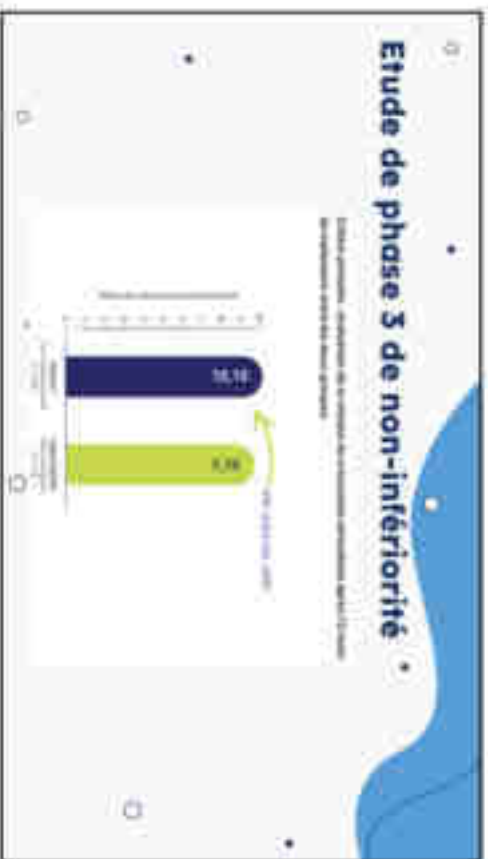
L'Hormone de Croissance synthétique





### INDICATION

MGENILIA® est indiqué dans le traitement de l'enfant et de l'adolescent âgé de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance.



# AVIS HAS (Haute Autorité de Santé)

## SMR

IMPORTANT

- SMR = Serious Medical Device
- ☐ Présent en Europe
- Le médicament "grave" - le médicament - efficace, offre des avantages, ceux dans le domaine thérapeutique, sécurité d'administration, pharmacocinétique, vitesse pour le suivi clinique
- Le médicament a été suffisamment étudié clinique pour être pris en charge ?

## ASMR

V (ABSENCE)

- ASMR = Absence de Serious Medical Device
- ☐ Constaté au moins économiq. après un médicament
- Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux solutions existantes ?

# PRÉSENTATION STYLO

2 dosages :

- **Effets (type usage) : gradués par durée**
- **avec macromolécules**
- **avec oligosaccharides / gradient par 0,5mg**
- **avec macromolécules**



03

# NGENLA®

Somatrogon

# POSOLOGIE

1 fois par **SEMAINE** en injection sous-cutanée

Peu importe le moment de la journée mais toujours au même moment (exemple : toujours le matin ou toujours le soir)

1 dose de **0,46 mg par kilo** de poids corporel

☐ Evolution de la dose en fonction de l'évolution du poids, de la vitesse de croissance et du sexe d'âge 1



## SURVEILLANCE

Surveillance par le dosage du l'insuline (Ins Growth Factor-1 (IGF-1)) = bon reflet de la libération de l'hormone de croissance

Prise de sang à tous les 96 heures après l'administration de la dose précédente



## EXEMPLES DE SCHEMAS ADMINISTRATION / TAUX IGF-1

**Exemple 1**  
Injection : samedi matin  
Prise de sang : mercredi matin



**Exemple 2**  
Injection : mardi matin  
Prise de sang : samedi matin



## MODALITES ADMINISTRATION

Sites d'injection :



**Rappel :** la rotation des sites d'injection est importante

Durée de l'injection : 10 secondes

## CONSERVATION AVANT OUVERTURE



Conservation au **réfrigérateur** (entre 2 et 8°C).



Conservable à température ambiante (maxi 32°C) pendant maximum 4 heures

⚠ Si ces conditions ne sont pas respectées : rappeler le stylo au réfrigérateur et demander à votre pharmacien ou médecin sièrent la solution à venir

## CONSERVATION APRES OUVERTURE



Conservation au **réfrigérateur** (entre 2 et 8°C) pendant 28 jours



Possibilité de laisser le stylo à température ambiante (maxi 32°C) pendant 30 minutes avant chaque injection (5 minutes de la dose)



Bien fixer le capuchon sur le stylo pour protéger la solution de la lumière

⚠ Si ces conditions ne sont pas respectées : rappeler le stylo au réfrigérateur et demander à votre pharmacien ou médecin sièrent la solution à venir

## EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés durant les études cliniques :

Les effets indésirables sont similaires aux traitements actuels : réactions au point d'injection, maux de tête...

- Il y a **surveillance accrue** des effets indésirables ;
  - à noter précieusement (nature, survenue, fréquence, description de l'événement, durée...)
  - à signaler à votre médecin référent

## CAS PARTICULIERS

Outil de dose :

Moments de 72 heures  administration puis prochaine injection selon le jour habituel

Puis de 72 heures  pas d'administration puis prochaine injection selon le jour habituel

**Tout outil est à signaler à votre médecin référent.**

Exemple :



Changement du jour d'administration : possible mais à discuter avec le médecin référent

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

**AVEZ-VOUS DES QUESTIONS ?**

**RAPPEL : VOUS POUVEZ ENCORE NOUS  
ENVOYER LES QUESTIONNAIRES**



NOM : **GEIST**  
Née le : 27.05.1995 à Obernai

Prénom : **Tiffany**

## **TITRE DE LA THESE :**

# **HORMONE DE CROISSANCE A LONGUE DUREE D'ACTION : INSTAURATION ET SURVEILLANCE**

Date et lieu de la soutenance : 28 mars 2024 à ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN

N° d'ordre :

## **RESUME :**

Depuis le début de sa fabrication, l'hormone de croissance recombinante quotidienne (ou somatropine) s'injectait par voie sous-cutanée tous les jours chez les enfants présentant une croissance pathologique. La commercialisation de l'hormone de croissance à longue durée d'action (ou somatrogon) avec un schéma d'une injection par semaine était attendue par les patients et leur famille. Face à cette nouveauté, l'accompagnement de ces derniers était primordial ainsi que la surveillance post-introduction du traitement. Une prise en charge optimisée a donc été proposée à tous les patients des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg éligibles au traitement c'est-à-dire les patients âgés de 3 à 18 ans présentant un déficit en hormone de croissance. La pluridisciplinarité de ce projet a permis aux patients et leur famille de faire un choix éclairé et d'aborder plus sereinement le changement de traitement.

## **MOTS CLES :**

Hormone de croissance recombinante, somatrogon, injections sous-cutanée, pharmacie clinique, éducation thérapeutique

Directrice de Thèse : Dr Anne-Cécile GEROUT