Une pratique de prescription, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), a été observée chez les enfants, associant de l'hormone de croissance à deux autres classes médicamenteuses dans un but de retarder la puberté : les inhibiteurs de l'aromatase ou les analogues de la GnRH.Ces prescriptions ne suivent aucune recommandation officielle et entraînent un risque sanitaire non évalué à ce jour.L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappelle aux professionnels de santé l'importance de respecter les indications et les conditions d'utilisation décrites dans les AMM de chacun de ces médicaments afin de garantir le meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient.

La CNAMTS a constaté, à partir des bases de données SNIIRAM, des coprescriptions hors AMM associant des hormones de croissance avec des inhibiteurs de l'aromatase (Ar imidex® anastrozole et Femara® letrozole) ou des analogues de la GnRH (Décapeptyl® triptoréline et Enantone® leuproréline) chez l'enfant de petite taille physiologique afin de retarder la puberté sans que celle-ci ne réponde à la définition de puberté précoce.

Les hormones de croissance sont indiquées dans le traitement d'un retard de croissance lié à un déficit en hormones de croissance[1] . Les inhibiteurs de l'aromatase (exemestane, anastrozole, letrozole) sont indiqués dans le traitement du cancer du sein avancé ou invasif avec des récepteurs hormonaux positifs. Pour leur part, les analogues de la GnRH (leuproreline, triptoreline, gosereline, nafareline, buserelin) sont indiqués notamment dans le traitement de la puberté précoce et du cancer de la prostate
[2]
.

A ce jour, les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer le bénéfice de ces associations dans ce contexte d'utilisation.

De plus, cette utilisation hors AMM ne fait pas l'objet de recommandations officielles nationales ou européennes.

Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas indiqués pour la population pédiatrique : le risque,

notamment à long terme, lié à leur utilisation chez l'enfant/adolescent n'est pas connu. Des publications relatives à des utilisations d'inhibiteurs de l'aromatase chez des enfants ou des adolescents rapportent des cas de déformations vertébrales, de diminution du cholestérol HDL, d'augmentation de l'hémoglobine (risque de thrombose potentiellement majoré) et de torsion ou rupture de kyste de l'ovaire.

Les analogues de la GnRH sont indiqués chez l'enfant seulement dans les cas de puberté de survenue précoce répondant à cette définition.

Le risque associé à l'utilisation concomitante d'hormone de croissance et d'analogue de la GnRH ou d'inhibiteur de l'aromatase reste inconnu à l'heure actuelle compte tenu du manque de données disponibles.

L'ANSM rappelle donc aux professionnels de santé la nécessité de respecter les indications et conditions d'utilisation des AMM de chacun de ces médicaments.

Une information des Etats membres a été menée par l'ANSM afin qu'une attention particulière soit portée sur l'usage hors AMM de ces produits.

Références

-Wickmann S., Saukokonen T., Dunkel L., *et al* " The role of the sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty : a prospective study with a P450-aromatase inhibitor " – European Journal of Endocrinology - 146 : 339-346, 2002
- Hero M., Ankarberg-Lindgren C., Taskinen M-R, Dunkel L.,ÂÂ *et al* " Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys : effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition " – European Journal of Endocrinology – 155 : 453-4660, Sept 2006
- Hero M., Toiviainen-Salo S., Wickman S., Mäkitie O., Dunkel L.,ÂÂ *et al* " Vertebral Morphology in Aromatase Inhibitor – Treated Males with Idiopathic Short Stature or Constitutional Delay of Puberty " – Journal of bone and Mineral Research – 25 (7) : 1536-1543, July 2010
-Feuillan P., Calis K., Hill S., Shawker T., Gerhon Robey P., Collins M-T,ÂÂ *et al* "Letrozole Treatment of Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome : A Pilot Study " – The Journal of the Endocrinology & Metabolism – 92 (6) : 2100-2106, 2007

-Diaz-Thomas A., Shulman D.,ÂÂ et al "Use of aromatase inhibitors in children and adolescents : what's new ? " – Curr Opin Pediatr –22 : 501-507, 2010

1- Indications de l'hormone de croissanceÂÂ : petite taille pour l'âge gestationnel d'un enfant n'ayant pas rattrapé son retard à l'âge de 4 ans, retards de croissance liés au syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, au syndrome de Prader-Willi, et à un déficit en gène Shox.

2- Indications des analogues de la GnRHÂÂ : cancer de la prostate, traitement de la puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon), traitement de l'endométriose, prise en charge de certaines stérilités féminines, et traitement pré-opératoire des fibromes utérins.