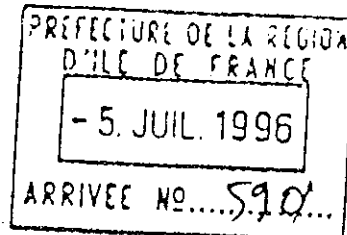
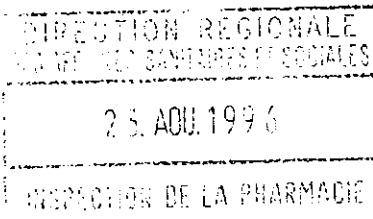


MINISTRE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

REPUBLIQUE FRANCAISE

SECRETARIAT D'ETAT A LA SANTE
ET A LA SECURITE SOCIALE



Dossiers ATT COME	
Direction générale	
Direction CHS	
La M	
La M	
CABINET	
Secrétaire	
Adjoint	
Secrétaire	
Adjoint	
SECRETARIAT GENERAL	
Secrétaire	
Adjoint	
Secrétaire	
Adjoint	
PARIS	
Secrétaire	
Adjoint	

19 JUIL. 1996

Le Secrétaire d'Etat à la Santé et à la Sécurité sociale

à

Messieurs les Préfets de Région
Directions régionales des Affaires sanitaires et sociales

Mesdames et Messieurs les Préfets de Département
Directions départementales des Affaires sanitaires et sociales

((pour transmission aux établissements publics de santé - pharmacies à usage intérieur)

Monsieur le Président de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

Monsieur le Président de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et Maternité
des Travailleurs non Salariés des Professions non Agricoles

Monsieur le Président de la Caisse centrale de la Mutualité Sociale Agricole

Monsieur le Président de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

CIRCULAIRE n° DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996 remplaçant
la circulaire DSS-DM/DH/95/35 du 21 avril 1995 relative à la prise en charge des
médicaments et des aliments destinés au traitement des maladies métaboliques héréditaires.

Résumé : Les médicaments et aliments diététiques dont la liste est fixée en annexe
peuvent être achetés et dispensés par la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. La
Cérédase, médicament destiné au traitement de la maladie de Gaucher, est distribuée
par les pharmacies hospitalières, prise en charge par une caisse pivot, et donne lieu à
facturation majorée d'un forfait pour frais de gestion.

Mots-clés : Médicaments - Aliments diététiques destinés à des fins médicales
spéciales - Maladies métaboliques héréditaires - Commission d'experts - Pharmacie
centrale des hôpitaux de Paris - CEREDASE - Caisse pivot.

Textes abrogés : circulaire DSS-DM/DH/95/35 du 21 avril 1995 relative à la prise
en charge des médicaments et des aliments destinés au traitement des maladies
métaboliques héréditaires.

.../...

La présente circulaire a pour objectif de définir l'organisation d'un système spécifique et transitoire de délivrance et de prise en charge des médicaments et aliments indispensables à la survie ou à la prévention des handicaps lourds et irréversibles des patients atteints de maladies métaboliques héréditaires, le nombre de ces patients étant inférieur à 1.500. Le système spécifique envisagé est largement inspiré du système existant pour la phénylcétonurie, qui est la maladie métabolique héréditaire la plus fréquente.

1 - Les maladies métaboliques héréditaires, les médicaments et les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pour lesquels la prise en charge est autorisée :

a - Définition

Les maladies métaboliques héréditaires sont des maladies monogéniques, le plus souvent transmises sur le mode mendélien récessif autosomique ou lié à l'X, plus rarement sur le mode dominant. Cette définition exclut les maladies métaboliques non-héréditaires (notamment la maladie coeliaque) et les maladies métaboliques à hérédité polygénique (notamment les hyperlipoprotéïnémies et les hyperuricémies de cause non-monogénique). Ces pathologies sont des maladies de longue durée au sens de l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale et bénéficient de l'exonération de ticket modérateur (inscription sur la liste des 30 maladies exonérantes de l'article D.322-1).

b - Prise en charge

La liste des maladies métaboliques héréditaires, fixées dans le cadre de l'article D.322-1 du code de la sécurité sociale, pour lesquelles la prise en charge est autorisée, figure en annexe.

La liste des médicaments et des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales pris en charge pour le traitement de chacune des maladies métaboliques héréditaires autorisées au remboursement figure en annexe.

2 - Organisation de la prise en charge

a - Demande d'attribution des produits

En dehors du cas particulier de la phénylcétonurie, il n'existe pas de dépistage systématique des maladies métaboliques héréditaires. Le médecin traitant ayant effectué un diagnostic de maladie métabolique héréditaire prend contact avec le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie du patient en vue d'établir conjointement un protocole d'examen spécial.

.../...

b - Etablissement du protocole d'examen spécial

Le médecin conseil demande au service médical de sa caisse nationale d'assurance maladie de faire valider par la commission d'experts, le projet de protocole d'examen spécial comportant le diagnostic de maladie métabolique héréditaire et la thérapeutique proposée par le médecin traitant. La commission d'experts valide le protocole d'examen spécial auquel elle annexe le schéma global de traitement dont elle précise la durée.

c - La commission d'experts

La commission d'experts siège auprès de l'échelon national du service médical de la CNAMTS. Les services médicaux des caisses nationales d'assurance maladie la consultent sur tout protocole d'examen spécial établi pour une maladie métabolique héréditaire.

d - Décision de prise en charge

L'échelon national du service médical avertit le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie de la validation du protocole d'examen spécial. Le médecin conseil accorde la prise en charge des produits sur la base du protocole d'examen validé et en application de l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale.

e - Délivrance et prise en charge des produits

La pharmacie centrale des hôpitaux de Paris est autorisée à acheter et à dispenser les médicaments et aliments dont la liste figure en annexe.

L'échelon national du service médical adresse à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris l'avis favorable à la délivrance des produits. La pharmacie centrale des hôpitaux de Paris rétrocède les médicaments et aliments au patient, sans avance de frais de la part de ce dernier. La facture est adressée à la caisse pivot désignée par la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, la caisse nationale d'assurance maladie et maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles, et la caisse centrale de secours mutuels agricoles pour les patients pris en charge.

Une marge de rétrocession de 15 % au profit de la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris, destinée notamment au financement des moyens nécessaires au contrôle de la qualité des aliments dispensés ainsi qu'à la gestion et à la mise en oeuvre du système de dispensation, est appliquée lors de la facturation des médicaments et aliments de prescription médicale pouvant être pris en charge.

.../...

Une convention de prise en charge est conclue entre les caisses nationales d'assurance maladie et la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. Cette convention fixe notamment les conditions de contrôle de la gestion des opérations réalisées sous la responsabilité de la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris et aboutissant à la délivrance et à la prise en charge des médicaments et aliments.

3 - Cas particulier de la CEREDASE

a - Présentation

La CEREDASE (alglucérase) des laboratoires Genzyme, a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 12 juillet 1994 dans l'indication thérapeutique "manifestations cliniques sévères de la maladie de Gaucher de type I". Cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier.

b - Prescription et décision de prise en charge

La CEREDASE obéit, comme les autres produits destinés au traitement des patients atteints de maladies métaboliques héréditaires, aux règles fixées ci-dessus aux points 2a, 2b, 2c, et 2d.

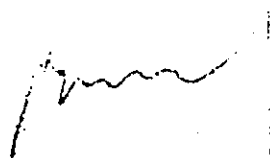
c - Délivrance et prise en charge

La Cérédase est délivrée aux patients dont le protocole d'examen spécial a été validé par la commission d'experts, sans avance de frais de la part de ceux-ci.

La pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé le plus proche du lieu de résidence du patient lui délivre la CEREDASE.

La facture est adressée à la caisse pivot définie ci-dessus au point 2e.

Une marge de rétrocession forfaitaire de 100 francs par flacon est appliquée lors de la facturation au profit de la pharmacie à usage intérieur définie au paragraphe ci-dessus ; cette marge est destinée notamment au financement des moyens de gestion nécessaires à la bonne dispensation de la Cérédase.



Hervé GAYMARD

**LISTE DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES, FIXEES DANS LE CADRE
DE L'ARTICLE D 322-1 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE
(RECOMMANDATIONS DU HAUT COMITE MEDICAL DE LA SECURITE
SOCIALE), POUR LESQUELLES LA PRISE EN CHARGE EST AUTORISEE.**

1) *Le métabolisme des protides :*

- Hyperammoniémies par déficit du cycle de l'urée
- Déficits enzymatiques portant sur le métabolisme des acides aminés (principalement phénylalanine, tyrosine, méthionine, acides aminés ramifiés, lysine, histidine, tryptophane et glycine) à l'origine d'aminocidopathies et d'acidures organiques.

2) *Le métabolisme des lipides :*

- Hyperlipoprotéinémies héréditaires monogéniques sévères de l'enfance et de l'adolescence
- Déficits de l'oxydation des acides gras, notamment le déficit systémique en carnitine
- Déficits de la cétogénèse et de la cétolyse
- Anomalies héréditaires des peroxysomes (exemple : maladie de Refsum).

3) *Le métabolisme des glucides :*

- Hyperlactacidémies héréditaires
- Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale
- Déficits de la néoglucogénèse, de la glycogéno-synthèse et de la glycogénolyse, et notamment les glycogénoses
- Intolérance aux hydrates de carbone (galactosémie, intolérance au fructose)
- Déficits héréditaires du métabolisme intestinal des sucres.

4) *Le métabolisme de l'hème et des porphyrines.*

5) *Le métabolisme de la bilirubine et de la synthèse des acides biliaires, notamment la maladie de Crigler Najjar de type I et II.*

6) *Le métabolisme des métaux, notamment cuivre (Wilson, Menkès), fer (hémochromatose familiale), zinc (acrodermatitis enteropathica), molybdène.*

7) *Anomalies héréditaires de l'hormonosynthèse, notamment thyroïdienne, parathyroïdienne, surrénalienne et hypophysaire.*

8) *Maladies de surcharge lysosomiales et apparentées, notamment les mucopolysaccharidoses, les oligosaccharidoses, les sphingolipidoses et les maladies apparentées.*

9) *Anomalies du transport (acides aminés, glucose et autres métabolites).*

10) *Anomalies du métabolisme des neurotransmetteurs.*

**LISTE DES ALIMENTS DIETETIQUES DESTINES A DES FINS MEDICALES
SPECIALES PRIS EN CHARGE POUR LE TRAITEMENT
DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES**

I. NUTRIMENTS COMMUNS A TOUTES LES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

- I.1. Produits apportant des calories et dépourvus de protides, dits produits hypoprotidiques de confort, associés à des minéraux et des vitamines.
- I.2. mélanges de minéraux, vitaminiques ou d'oligo-éléments venant en remplacement des aliments naturels supprimés du régime.

II. NUTRIMENTS PARTICULIERS

II.1. Leucinoses

Mélanges d'acides aminés dépourvus de leucine, d'isoleucine et de valine, enrichis ou non en sels minéraux, vitamines et oligo-éléments.

II.2. Acidémies méthylmaloniques et propioniques

Mélanges d'acides aminés sans thréonine, méthionine, valine et isoleucine, et contenant ou non de la leucine, enrichis ou non en sels minéraux, vitamines ou oligo-éléments.

II.3. Acidémies isovalériques

Mélanges d'acides aminés sans leucine, enrichis ou non en sels minéraux, vitamines et oligo-éléments.

II.4. Tyrosinémies type I

Mélanges d'acides aminés sans tyrosine ni phénylalanine, contenant ou non de la méthionine, enrichis ou non en sels minéraux, vitamines et oligo-éléments.

II.5. Tyrosinémies type II

Mélanges d'acides aminés sans phénylalanine ni tyrosine, enrichis ou non en sels minéraux et vitamines.

II.6. Homocystinuries classiques

Mélanges d'acides aminés sans méthionine, enrichis ou non en sels minéraux et vitamines.

II.7. Aciduries glutariques

Mélanges d'acides aminés sans lysine ni tryptophane, enrichis ou non en sels minéraux et vitamines.

II.8. Galactosémies

Mélanges nutritifs sans lactose ni galactose, contenant protéines, lipides, glucides, sels minéraux et vitamines.

II.9. Glycogénoses

Mélanges nutritifs dépourvus de disaccharides, de fructose et de galactose.

II.10. Déficits de l'oxydation des acides gras, en apo CII et en lipoprotéine lipase

Mélanges nutritifs de triglycérides à la chaîne moyenne purs ou enrichis en triglycérides à chaîne moyenne.

II.11. Déficits du cycle de l'urée

Mélanges d'acides aminés essentiels enrichis ou non en sels minéraux et vitamines, mélanges de cétoacides et d'hydroxy-analogues.

**LISTE DES MEDICAMENTS PRIS EN CHARGE
POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES
(principes actifs, spécialités et indications thérapeutiques)**

VITAMINE C	LAROSCORBINE injectable	intolérance héréditaire au fructose.
VITAMINE B1 (thiamine)	BENERVA, BEVITINE, VITAMINE B1 DELAGRANGE	leucinoses aiguës, acidoses lactiques, déficits de la chaîne respiratoire, anémies mégaloblastiques thiamine sensibles.
VITAMINE B2	BEFLAVINE	déficits héréditaires de l'oxydation mitochondriale des acides gras, déficits de la chaîne respiratoire.
VITAMINE B6 (pyridoxine)	BECICLAN, VITAMINE B6 RICHARD	homocystinuries vitamino-sensibles, déficits en ornithine amino-transférase, convulsions pyridoxino-dépendantes.
VITAMINE B12 (hydroxocobalamine)	DODECAVIT, HYDROXO 5000, NOVEBEDOUZE	aciduries méthylmaloniques, homocystinuries par troubles de reméthylation.
BIOTINE	BIOTINE ROCHE	aciduries propioniques, déficits multiples en carboxylase biotine sensible par déficit en biotidase ou en holocarboxylase synthétase.
NICOTINAMIDE	NICOBION 500	maladie de Hartnup.
ACIDE FOLINIQUE	LEDERFOLINE, OSFOLATE	homocystinuries, malabsorptions congénitales de l'acide folique.
BETAINE	CITRARGININE, CITRATE DE BETAINE BEAUFOR, CITRATE DE BETAINE UPSA, CITRO B6	homocystinuries.
ARGININE	SARGENOR, ARGININE VEYRON	hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.
L-CARNITINE	LEVOCARNYL	aciduries propioniques et méthylmaloniques, acidémies isovalériques, homocystinuries, déficits de la chaîne respiratoire, hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée, déficits héréditaires de l'oxydation mitochondriale des acides gras, aciduries organiques.
L-CITRULLINE	STIMOL	hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée.
METRONIDAZOLE	FLAGYL	aciduries propioniques et méthylmaloniques.
DEXTROME TORPHANE	NODEX, TUXIUM 30	hyperglycinémies sans cetose.