



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2017 par

Mlle BATTAGLI Doris

Né le 8 avril 1990

A la Tronche (Isère)

**UTILISATION DES TOXINES BOTULINIQUES AUX HOSPICES CIVILS DE
LYON : BILAN 2015 DES INDICATIONS**

JURY

Mr LOCHER François, PU-PH

Mme CARRE Emmanuelle, PH

Mr LUAUTE Jacques, PU-PH

Mr ARMOIRY Xavier, PH

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François/Noël GILLY
- Vice Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice/Président de la Commission Recherche M. Germain GILLET
- Vice/Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne/Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

- **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER(Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIETHERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI
(MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES**

TEMPORAIRES Monsieur Olivier
CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-
PAST) Madame Mélanie THUDEROZ
(MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES

A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ETCYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- ***Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques***

Monsieur Alexandre JANIN

- ***Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)***

Monsieur Karim MILADI (85ème section)
Monsieur Antoine ZILLER (87ème section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A ma Directrice de thèse,

Madame Emmanuelle CARRE,

Un grand merci pour m'avoir encadré tout au long de ce projet. Merci pour votre patience et votre bonne humeur.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Sincères remerciements.

A mon Président de thèse,

Monsieur François LOCHER,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude

Aux membres du jury,

Monsieur Jacques LUAUTE,

Monsieur Xavier ARMOIRY,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites.

Sincères remerciements.

A mes proches,

A mes parents, Nassera et Pascal et à ma sœur Laura,

Maman, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien. Tu m'as toujours encouragé et soutenu pour tous mes projets les plus fous et ça continue.

Pascal, merci d'être présent dans nos vies,

Laura (GT),

Merci d'être là.

A Yves et Lili,

Merci à vous de m'avoir permis de passer une enfance merveilleuse. Merci pour vous être aussi bien occupé de nous. Merci pour tous les moments passés ensemble, pour les vacances, les compétitions d'athlétisme et le BIO.

A Armelle,

4 ans de collocation qui se sont achevés, mais une amitié que je l'espère perdurera jusqu'à l'éternité. Qui aurait parié que la petite blonde avec les deux couettes toujours présente sur la ligne de départ et toujours première à l'arrivée devienne mon amie. La vie fait bien les choses.. Merci d'avoir été présente toute ces années, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces études, merci d'avoir toujours été là, merci pour tous ces voyages de fou et ces moments passés ensemble.

A Thomas,

Voilà maintenant 7ans. 7ans que l'on ne se quitte plus. Merci d'être là Thomas, dans mon quotidien mais aussi dans mes projets les plus fous, dans les nombreux voyages accompli ensemble. C'est un grand ami que je me suis fait, un ami pour la vie..

A Anne,

Merci d'être mon amie, d'être présente dans les bons moments comme dans les moments difficiles.

A Boubou,

Merci pour toutes ces années d'études passées ensemble, pour la collocation (ouioui), et les voyages à l'autre bout du monde..

Aux Lydia, à Anne So

Je remercie surtout la pharmacie des Gratte-ciel de nous avoir fait rencontrer. Merci Anne So de t'avoir rencontré cette année. Merci d'être là et de votre belle amitié.

A Toto et Lulu,

Merci d'être entré dans ma vie, la vie à Lyon sans vous n'aurait pas la même saveur. Merci pour votre gentillesse et votre générosité. Et Lulu merci pour ton grain de folie.

Aux ABDRM,

Merci d'être présentes depuis toute ces années.

A toutes les filles de pharma : Clémence, les Paulines, Marine, Céline, Tif, Barbie, Cécile, Alix, Cyrielle,

Merci pour toutes ces années passées ensemble.

A Ferdinand,

*Un dernier remerciement pour celui qui a été, est et restera à mes côtés. Merci pour ton soutien
Ferd.*

ABREVIATIONS

Ach : Acétylcholine

ADME : Absorption-Distribution-Métabolisation-Elimination

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

BoNT : Neurotoxine botulinique

CAT : Choline-acétyl-transférase

CCAM : Classification commune des actes médicaux

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

EMG : électromyogramme

EPL : Etablissements privés à but lucratif

EPNL : Etablissements privés à but non lucratif

EP : Etablissements publics

FDA : Food & Drug Administration

FE : Forfait environnement

GHC : Groupement Hospitalier Centre

GHE : Groupement Hospitalier Est

GHN : Groupement Hospitalier Nord

GHS : Groupement Hospitalier Sud

HAS : Haute autorité de santé

HCL : Hospices civils de Lyon

HEH : Hôpital Edouard Herriot

HSA : Human serum albumin

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

MIF : La mesure d'Indépendance Fonctionnelle

N-CAM : Neural-Cell Adhesion Molecule

NTNH : une protéine non toxique non hémagglutinante

SE : Sécurité Environnement

SEP : Sclérose en plaque

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

SNARE : Soluble NSF (N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor) Attachment Protein Receptor

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TIAC : Toxi Infection Alimentaire Collective

VAMP : Vesicule associated membrane protein

TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : les manifestations du botulisme.....	23
Figure 2 : Structure fonctionnelle de la neurotoxine botulique.....	24
Tableau 3 : Caractéristiques des différentes toxines botuliniques A.....	26
Tableau 4 : Résumé des études cliniques concernant le taux de conversion BOTOX® / DYSPORT®.....	28
Figure 5 : Mécanisme de la transmission de l'influx nerveux.....	30
Figure 6 : Mécanisme d'action de la neurotoxine.....	32
Tableau 7 : Tableau de dilution de BOTOX®.....	37
Tableau 8 :Tableau de dilution de DYSPORT®.....	37
Tableau 9 : Tableau de dilution de XEOMIN®.....	38
Tableau 10 : Résumé des délais et durée d'action des différentes toxines botuliniques.....	42
Tableau 11 : Echelle de Ashworth modifiée.....	49
Tableau 12 : Echelle de Tardieu.....	50
Tableau 13 : Echelle de Penn.....	50

Tableau 14 : Jankovic Rating Scale (Jankovic and Orman 1987).....	58
Tableau 15 : Blepharospasm Disability Index (Goertelmeyer 2002).....	59
Figure 16 : spasmes de l'hémiface : grimaces asymétriques unilatérales, involontaires, brusques et isolées.....	61
Tableau 17 : Consommation des toxines botuliniques en euros aux HCL de 2010 à 2016	64
Figure 18 : Evolution des consommations en euros TTC de 2010 à 2016.....	65
Figure 19 : Répartition des consommations entre les 3 toxines en 2016.....	65
Tableau 20 : Consommation en euros TTC des toxines botuliniques par établissement de 2010 à 2016.....	66
Figure 21 : Répartition des consommations des toxines par établissement.....	67
Figure 22 : Evolution du coût des toxines botuliques consommées par établissement de 2010 à 2016.....	68
Figure 23 : Architecture de la Dotation Modulée à l'Activité ou DMA (DGOS 2015).....	71
Tableau 24 : Répartition des fiches de suivi par toxine et par établissement.....	76
Tableau 25 : Répartition des fiches de suivi par toxine et par établissement en pourcentage.....	77
Tableau 26 : Répartition des fiches de suivi par indication et par établissement.....	78

Tableau 27 : Répartition des fiches de suivi par toxine et par indication.....	79
Tableau 28 : Résumé des indications retrouvées dans la catégorie « Autres ».....	81
Tableau 29 : Posologies moyennes par toxine botulinique et par indication.....	82
Tableau 30 : Coût moyen des trois toxines botuliniques en fonction de l'indication pour une séance d'injection en 2015 et en 2017.....	84
Tableau 31 : Répartition des patients en fonction du nombre de séance d'injection.....	85
Tableau 32 : Répartition des patients par toxine en fonction du nombre de séance d'injection.....	85
Tableau 33 : Répartition des patients en fonction de l'indication et du nombre de séance d'injection.....	85
Tableau 34 : Informations communiquées par l'Hôpital Edouard Herriot concernant leur utilisation de toxine botulinique.....	87
Tableau 35 : Informations communiquées par l'hôpital de la Croix Rousse concernant leur utilisation de toxines botulinique.....	75

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	10
ABREVIATIONS	13
TABLEAUX ET FIGURES	15
SOMMAIRE	18
INTRODUCTION	20
PREMIERE PARTIE : Revue bibliographique	21
1. Les toxines botuliniques (ou botuliques)	21
1.1. Présentation générale	21
1.2. Mode d'action	29
1.3. Indications	33
1.4. Les modalités d'injection (14)	36
1.5. Pharmacocinétique	40
1.6. Effets indésirables (14)	42
1.7. Contre-indications et IAM	44
1.8. Précaution d'emploi (14)	44
1.9. Auto-immunisation	45
1.10. Modalités de conservation (5)(6)(4)	45
2. Les pathologies	47
2.1. La spasticité	47
2.2. Dysfonctions vésicales	52
2.2.1. Hyperactivité vésicale idiopathique	52
2.2.2. Hyperactivité détrusorienne neurologique (38)	53
2.3. Dystonie cervicale ou torticollis spasmodique	54
2.4. Blépharospasme (41)	56
2.5. Spasme hémifacial (44)(45)	59
DEUXIEME PARTIE : Le suivi des toxines aux HCL en 2015	63
1. Le contexte	63
1.1. Rappel sur les HCL (46)	63

1.2	Etat des consommations des toxines aux HCL de 2010 à 2016 :	64
1.3	Contrainte budgétaire	69
1.4	Un marché évolutif	72
1.5	Mise en place d'un groupe de travail aux HCL	73
2.	Objectifs	74
3.	Matériel et méthode	74
4.	Résultats et interprétations	76
4.1	Répartition des fiches de suivi par toxine botulinique et établissement	76
4.2	Répartition des fiches de recueil par établissement et par indication	78
4.3	Répartition des fiches de recueil par toxines botuliniques et par indication	79
4.4	Posologie moyenne par toxine botulinique et par indication	82
4.5	Répartition des patients par nombre de séance d'injection	85
4.6	Informations communiquées par l'Hôpital Edouard Herriot et l'Hôpital de la Croix Rousee concernant leur utilisation de toxine botulinique	87
5.	Discussion	89
IV CONCLUSIONS		91
BIBLIOGRAPHIE		94
ANNEXES		100
	Annexe 1 : Indication AMM des 3 toxines botuliniques A (vidal)	101
	Annexe 2 : Index de Barthel	101
	Annexe 3 : Mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF)	104
	Annexe 4 : Fiche de suivi	105
	Annexe 5 : fiche de suivi nouvelle version	106

INTRODUCTION

Les toxines botuliniques sont utilisées dans de nombreuses indications. Elle concerne diverses spécialités médicales et chirurgicales telles que la Neurologie, la Médecine Physique et de Réadaptation, l’Ophtalmologie et l’Urologie.

Leur utilisation est en constante augmentation pour la prise en charge de situations cliniques souvent complexes. Les toxines représentent une demande importante et un coût non négligeable pour les hôpitaux. Les Hospices Civils de Lyon disposaient depuis plusieurs années de deux toxines botuliniques, BOTOX® et DYSPORT®. Une troisième toxine était proposée sur le marché, XEOMIN®, et fortement demandée par les utilisateurs. Il a été décidé de l’introduire en essai.

Afin de clarifier le champ d’indications des différentes toxines et de faire le point sur les besoins des utilisateurs, la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) a décidé, en octobre 2014, de mettre en place un groupe de travail sur les toxines botuliniques.

Cette thèse s’inscrit dans les projets de ce groupe. Son objectif est d’étudier l’utilisation des toxines botuliniques aux Hospices Civils de Lyon durant l’année 2015 afin de donner des pistes de réflexion pour la stratégie achat.

La première partie de ce travail est bibliographique. Elle est consacrée à la présentation des toxines botuliniques, leurs origines, leurs modes d’action, leurs propriétés, leurs indications. La réglementation est également rappelée.

La deuxième partie concerne l’étude proprement dite. Elle décrit dans un premier temps la méthode mise en place pour suivre les indications aux HCL puis dans un deuxième temps les résultats obtenus. Ces résultats sont ensuite discutés pour donner des pistes d’amélioration dans la stratégie achat.

PREMIERE PARTIE : Revue bibliographique

1. Les toxines botuliniques (ou botuliques)

1.1. Présentation générale

1.1.1. Historique : du botulisme aux toxines botuliques (1)

La toxine botulinique a été découverte lors de l'élucidation de la cause du botulisme. Le botulisme est une affection nerveuse qui se traduit par des paralysies flasques. Il est le plus souvent d'origine alimentaire, dû à la présence de toxine produite par une bactérie directement dans l'aliment. La nature bactérienne de cette affection ainsi que la toxine botulinique ont été identifiées à la fin du XIXème siècle par Van Ermengen où *Clostridium botulinum* fut isolé du jambon responsable d'une intoxication alimentaire collective (TIAC).

1.1.2. La bactérie (1)

Clostridium botulinum est un bacille à Gram positif, anaérobie strict et sporulé. Les spores permettent à la bactérie d'être résistante aux conditions extrêmes (chaleur, sécheresse, radiations, agents chimiques). Ainsi la bactérie est en mesure de survivre durant de longues périodes. Le réservoir de *Clostridium botulinum*, comme pour les autres *Clostridium*, est l'environnement : sol, poussière, sédiments marins ou d'eau douce, eaux souillées, lisiers, et occasionnellement le contenu digestif de l'homme et des animaux sains.

1.1.3. Le botulisme (1)

La transmission de la maladie à l'homme se fait par l'ingestion d'un aliment contaminé. Trois formes de botulisme peuvent être distinguées selon le mode de contamination mais l'intoxication due à l'ingestion de toxine botulinique préformée dans un aliment est la forme la

plus fréquente chez l'adulte. Le botulisme se caractérise par des paralysies flasques, symétriques, sans atteinte du système sensoriel. Les types de botulisme A, B et E sont les plus fréquents chez l'homme. Les premiers signes sont des atteintes oculaires dues à une paralysie des muscles de l'accommodation : vision floue, diplopie, mydriase. Ils sont suivis par des paralysies au niveau buccal : sécheresse de la bouche, difficultés de déglutition et d'élocution. Dans les formes les plus graves, les paralysies atteignent les membres (de la faiblesse des membres jusqu'à la paraplégie) et les muscles respiratoires. La mort survient par insuffisance respiratoire. Les troubles digestifs (vomissements, diarrhée) sont observés de façon inconstante en début d'évolution. Toutes les classes d'âge sont indistinctement susceptibles d'être touchées.

Troubles de la vision	Atteinte de la musculature Intrinsicque	Mydriase Aréactivité pupillaire Paralysie de l'accommodation Presbytie
	Atteinte de la musculature extrinsicque	Trouble de l'oculomotricité avec ptosis Vision floue Diplopie Strabisme Nystagmus
Troubles moteurs non oculaires	Atteinte des nerfs moteurs crâniens	Dysphonie Dysarthrie Dysphagie Ptosis facial Faiblesse du tonus de la langue
	Atteinte des membres	Faiblesse des extrémités des membres inférieurs et supérieurs Parésie éventuelle
	Atteinte des muscles respiratoires	Diaphragme Muscles intercostaux et abdominaux
Autres troubles	Blocage des sécrétions	Sécheresse de la bouche Tarissement des sécrétions intestinales Sudation diminuée
	Atteinte de la musculature lisse	Atonie intestinale Ileus Dysurie Rétention d'urine aiguë Hypotension orthostatique
	Atteinte de la régulation cardiaque	Perte du contrôle vagal Tachycardie sinusale Arythmie
	Autres	Hypothermie

Figure 1 : les manifestations du botulisme (2)

1.1.4 Origine et structure des toxines botuliniques (2) (1)

Les neurotoxines botuliniques (BoNTs) sont des protéines produites par des bactéries du genre *Clostridium*. Elles sont synthétisées sous la forme de précurseurs monocaténares d'environ 1300 acides aminés (PM ~ 150 kDa) non actifs. Ces formes monocaténares vont être activées par un clivage protéolytique entre les deux thiols du pont S-S, ce qui va les convertir en protéines pleinement actives. Ces formes bicaténares actives sont formées d'une

chaîne légère (L : PM ~ 50 kDa) liée par un pont disulfure à une chaîne lourde (H, PM ~ 100 kDa).

La neurotoxine botulinique est composée de trois domaines : un domaine catalytique en extrémité NH₂, un domaine de translocation et un sous-domaine de liaison en extrémité COOH.

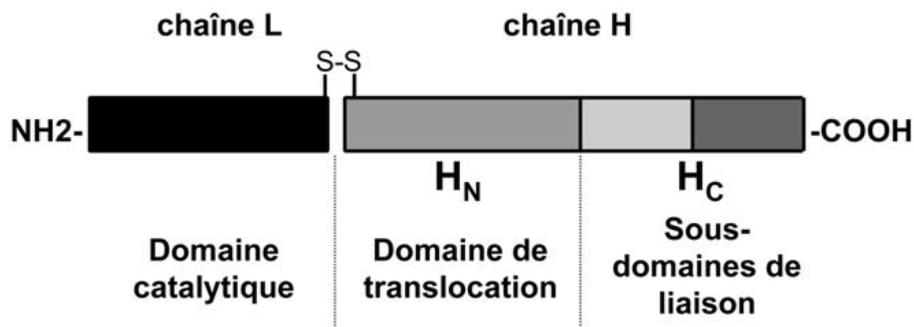


Figure 2 : Structure fonctionnelle de la neurotoxine botulinique (2)

Sur la base de leur antigénicité différente, sept toxinotypes (ou sérotypes) ont été identifiés (A-G). Ils possèdent des séquences en acides aminés différentes (34-97% d'homologie selon les toxinotypes) et chaque toxinotype correspond à une famille de variant ou « sous-types ».

Les neurotoxines ne sont jamais synthétisées seules. Elles sont formées avec deux autres types de protéines et c'est l'association des trois protéines qui forme la « toxine botulinique ». Les protéines associées à la neurotoxine sont non toxiques et comprennent d'une part une protéine non toxique non hémagglutinante, (NTNH) et, d'autre part, trois protéines hémagglutinantes. Ces protéines non toxiques sont dépourvues d'activité neuroactive mais ont pour rôle de protéger la neurotoxine de l'acidité et des protéases digestives et donc de stabiliser la neurotoxine.

1.1.5 Les différents types de toxines botuliniques commercialisées et leur dosage

La neurotoxine de type A est la plus puissante de ces toxines et c'est essentiellement elle qui est utilisée en thérapeutique (3).

Actuellement, trois neurotoxines de type A ont l'AMM en France :

- ✓ BOTOX® (onabotulinumtoxinA) du laboratoire ALLERGAN,
- ✓ DYSPORT® (abobotulinumtoxinA) du laboratoire IPSEN PHARMA
- ✓ XEOMIN® (incobotulinumtoxinA) du laboratoire MERZ.

Une neurotoxine de type B est également disponible, le NEUROBLOC® produit par le laboratoire EISAI (3).

On retrouve également VISTABEL® (onabotulinumtoxinA) du laboratoire ALLERGAN, AZZALURE® (abobotulinumtoxinA) du laboratoire GALDERMA et BOCOUTURE® (incobotulinumtoxinA) du laboratoire MERZ dans les traitements esthétiques.

Les caractéristiques de ces toxines sont résumées dans le tableau 3. Elles doivent être connues des praticiens qui souhaitent passer d'une toxine à l'autre car leurs caractéristiques ont un impact sur leur comportement dans le corps humain (efficacité, diffusion, ...) (3).

Caractéristiques	BOTOX®	DYSPORE®	XEOMIN®
Sérotipe	A	A	A
Cible/Récepteur	SV2/SNAP-25	SV2/SNAP-25	SV2/SNAP-25
Laboratoire	Allergan	Ipsen	Merz
1ère approbation	1989	1991	2005
Présentations (flacons)	50, 100,200U	300,500U	50,100,200U
Indications esthétiques	VISTABEL® 50U	AZZALURE® 125U	BOCOUTURE® 50U
Taille du complexe	900kDa	500kDa	150kDa (neurotoxine sans protéines associées)
Excipients	HSA (500µg) Chlorure de sodium	HSA (125µg) lactose	HSA (1mg) sucrose

HSA : human serum albumin ; SV2 : ; SNAP-25 : protéine 25 associée au synaptosome

Tableau 3: Caractéristiques des différentes toxines botuliniques A (3)

Une particularité importante à noter concernant XEOMIN® est le fait que contrairement aux autres neurotoxines de type A (BOTOX® et DYSPORE®), il ne contient que de la neurotoxine pure sans aucune protéine complexe. De ce fait, il contient peu de protéines étrangères responsables d'une immunogénicité (4).

Concernant le dosage, l'unité de la toxine botulinique est l'unité souris, elle est définie comme étant la DL50 pour un groupe de 18 à 20 souris. C'est la quantité de toxine nécessaire pour entraîner la mort de 50% des souris du groupe après une injection intrapéritonéale. Néanmoins, il n'existe pas d'harmonisation des procédures de dosage ce qui par conséquent empêche la comparaison des différentes unités (3).

Les unités ne sont donc pas les mêmes en fonction des spécialités. BOTOX® est exprimé en unité ALLERGAN, DYSPORE® est exprimé en unité SPEYWOOD et XEOMIN® en unité DL50 (4) (5) (6).

Plusieurs études ont analysé le problème de la bioéquivalence entre les différentes toxines. En effet il existe une non-équivalence des unités (3).

XEOMIN® s'est révélé être aussi efficace que BOTOX® avec un profil d'effets indésirables comparables pour un taux de conversion clinique de 1:1 (7).

Concernant BOTOX® et DYSPORT® (et par conséquent XEOMIN® et DYSPORT®), le taux de conversion est fortement débattu. Plusieurs études ont préconisé un rapport de dose allant de 1 :1 à 1 :6 voir allant jusqu'à 1 :11 (BOTOX® /DYSPORT®) (3) (8). Cependant le taux de conversion le plus souvent recommandé dans la littérature est 1:3 (8).

Table 2. Studies using an ONA:ABO conversion factor \leq 1:3.

Authors	Study	Authors' Conclusions
Marion <i>et al.</i> , 1995 [16]	Open study of 74 pts, 37 with idiopathic blepharospasm and 37 with hemifacial spasm switched from ONA to ABO 1:3 ratio	Correct ONA:ABO conversion ratio is 1:3
Whurr <i>et al.</i> , 1995 [17]	Open study 16 pts with spasmodic dysphonia	Correct conversion ratio ONA:ABO is 1:3
Sampaio <i>et al.</i> , 1997 [24]	RCT 91 pts with blepharospasm and hemifacial conversion ratio ONA:ABO 1:4	ABO groups, in the conditions applied in the included trials, tend to have a higher efficacy, longer duration of action, and higher frequency of adverse reactions; A 1:4 ONA:ABO ratio is too high
Odergren <i>et al.</i> , 1998 [19]	RCT of 73 patients with CD ABO ($n = 38$) vs. ONA ($n = 35$) Conversion ratio 3:1	Efficacy and tolerability equivalent with an ABO:ONA ratio of 3:1
Tidswell and King, 2001 [26]	Open study 35 pts with CD switched from ONA to ABO conversion ratio 1:5	1:5 is too high; proposed 1:3. The authors report with insufficient efficacy and duration of action with ONA, suggesting that an ONA:ABO conversion ratio of 1:3 is more appropriate
Ranoux <i>et al.</i> , 2002 [27]	RCT, cross-over 54 pts with CD Conversion ratio ABO:ONA 3:1 or 4:1	Both with a ratio 3:1 and 4:1, they observed a higher and longer clinical efficacy of ABO vs. ONA with a higher risk of side effects; This suggests that the 3:1 conversion ratio is more appropriate
Poewe, 2002 [29]	RCT 54 pts with CD Conversion ratio ABO:ONA 3:1 or 4:1	The author comment on Ranoux's paper confirming its conclusions: the ABO:ONA conversion ratio should not be >3:1
Sampaio <i>et al.</i> , 2004 [30]	<i>Systematic review</i> Blepharospasm CD/hemifacial spasm	The ABO:ONA 4:1 ratio is clearly too high, and even with a ratio of 3:1, ABO continues to have a longer duration of action

Table 2. Cont.

Authors	Study	Authors' Conclusions
Wohlfarth <i>et al.</i> , 2008 [21]	79 healthy volunteers	ABO:ONA ratio 3:1 too high Equivalence ratio of 1.57:1 (95% CI: 0.77–3.2) To investigate the 2:1 ratio
Van den Berg <i>et al.</i> , 1998 [31]	Open study 10 pts with DC 10 pts with blepharospasm switched to ABO from ONA Conversion ratio 2.36:1	Dose equivalence ABO:ONA = 2.36:1
Rosales <i>et al.</i> , 2006 [32]	Review of preclinical and clinical studies	Appropriate conversion ratio ABO:ONA equal to 2.5–3:1 or lower
Wohlfarth <i>et al.</i> , 2009 [33]	Review of clinical studies	Dose equivalence ABO:ONA 2–2.5:1. Conversion ratios \geq 4:1 should be considered overdosed for ABO
Shin <i>et al.</i> , 2009 [20]	Open study of 48 pts with blepharospasm switched to ABO from ONA; conversion ratio 2.5:1	Clinical and safety equivalence
Mohammadi <i>et al.</i> , (2009) [22]	Retrospective study 137 patients with spasticity, conversion ratio ABO:ONA 2 to 3:1	Clinical and safety equivalence
Kollewe <i>et al.</i> , 2010 [18]	97 pts with hemifacial spasm treated with ABO or ONA	Clinical and safety equivalence at conversion ratio of 2.56:1
Karen-Capelovitch <i>et al.</i> , 2010 [34]	16 pts with cerebral spastic palsy treated with ONA 12 U/kg or ABO 30 U/kg (ratio 1:2.5)	Clinical equivalence
Rystedt <i>et al.</i> , 2012 [23]	Retrospective study of 75 pts with CD	1.7:1 is the more appropriate ABO:ONA conversion ratio
Brockmann <i>et al.</i> , 2012 [35]	Retrospective study of 51 pts with Cervical CD	Dose equivalence ABO:ONA 3:1; Conversion ratios \geq of 4:1 or superior should be considered overdosed for ABO
Kollewe <i>et al.</i> , 2014 [36]	Retrospective study of 288 patients with blepharospasm Conversion ratio ONA:ABO 1:2.3	No significant differences with regard to safety or efficacy
Rystedt <i>et al.</i> , 2015 [37]	RCT compares ONA and ABO in two different dose conversion ratios (1:3 and 1:1.7) when diluted to the same concentration (100 U/mL) for 46 patients with CD	No significant differences were seen between ONA and ABO (1:1.7); At week 12, a statistically significant difference in efficacy between ONA and ABO (1:3) was observed, suggesting a shorter duration of effect for ONA when this ratio (low dose) was used
Yun, 2015 [38]	103 patients with CD in a two-period crossover RCT	With regard to safety and efficacy, ABO was not inferior to ONA in patients with CD at a conversion factor of 2.5:1

ABO = abobotulinumtoxinA, CD = cervical dystonia; CI = confidence interval; ONA = onabotulinumtoxin A; RCT = randomized controlled trial.

Tableau 4 : Résumé des études cliniques concernant le taux de conversion BOTOX® / DYSPORT® (8)

1.2 Mode d'action

La toxine botulinique agit au niveaux périphérique et induit une paralysie ou une parésie en bloquant la libération du neurotransmetteur chargé de transmettre l'influx nerveux aux cellules musculaires au niveau de la plaque motrice de la jonction neuromusculaire. Ce mécanisme va engendrer une dégénérescence de la terminaison nerveuse, entraînant ainsi la paralysie périphérique (2).

1.2.1 Rappel sur la transmission de l'influx nerveux (9)

La transmission de l'influx nerveux depuis les motoneurones jusqu'aux fibres musculaires se fait par la libération d'un neurotransmetteur : l'acétylcholine (ACh). Les molécules d'ACh sont stockées dans des vésicules situées dans la terminaison des motoneurones et vont être libérées dans l'espace synaptique des jonctions musculaires grâce à un phénomène d'exocytose vésiculaire (fusion des vésicules avec la membrane présynaptique). La libération d'ACh est déclenchée par une entrée de calcium (Ca^{2+}) dans la partie présynaptique.

L'ACh est synthétisée dans les terminaisons nerveuses des motoneurones par la choline-acétyl-transférase (CAT) puis est stockée dans des vésicules. Les vésicules ne sont pas libres de leur mouvement dans le cytosol et 95% sont piégées dans des filaments d'actine. Les 5% restant se situe au niveau de la « zone active » et vont participer au phénomène de fusion-exocytose permettant la libération de l'ACh au niveau de la jonction neuromusculaire. Avant de pouvoir fusionner avec la membrane plasmique, il est nécessaire que les vésicules soient préparées à la fusion par la formation d'un complexe de fusion. Des protéines contenues dans la membrane vésiculeuse (synaptobrévines) vont se lier aux protéines de la membrane plasmique et vont ainsi former le complexe SNARE. Après avoir préconditionné les vésicules à la fusion, la dernière étape consiste à l'ouverture des canaux calciques engendrée par une dépolarisation secondaire au potentiel d'action se propageant au niveau de la terminaison du motoneurone. Le Ca^{2+} va se fixer au niveau de la synaptobrévine (protéine vésiculaire) entraînant la diffusion de l'ACh dans la fente synaptique.

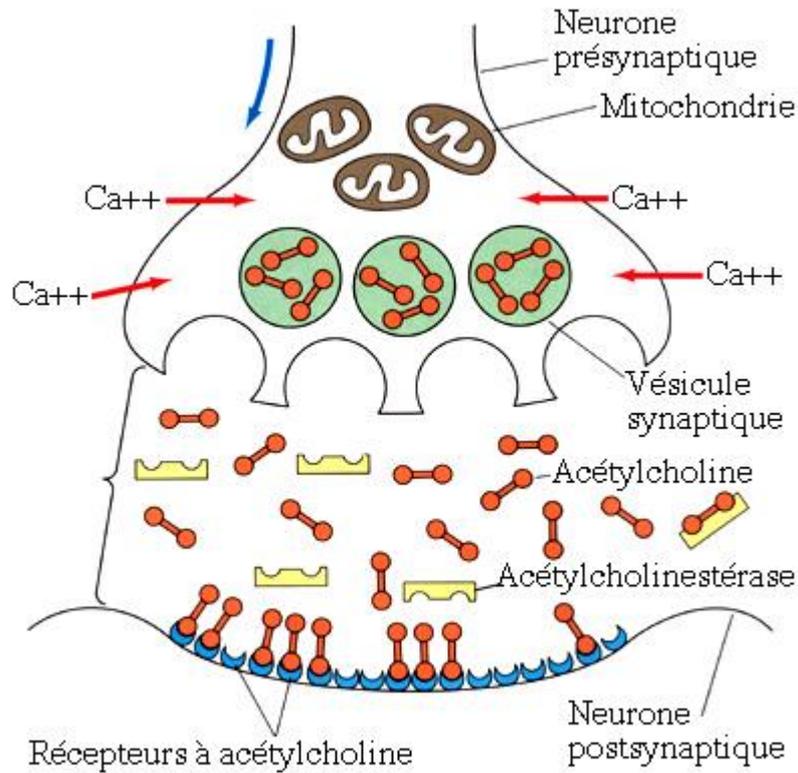


Figure 5 : Mécanisme de la transmission de l'influx nerveux (10)

1.2.2 Mécanisme d'action cellulaire et moléculaire des neurotoxines botuliniques (11)

Le mode d'action des neurotoxines botuliniques est composé de quatre grandes étapes majeures :

- ✓ la liaison de la neurotoxine botulinique au niveau des récepteurs membranaires des terminaisons nerveuses.
- ✓ l'internalisation de la neurotoxine dans la terminaison nerveuse.
- ✓ la translocation de la chaîne légère dans le cytosol.
- ✓ l'inhibition de la libération du transmetteur (Ach) empêchant ainsi la contraction.

1.2.2.1 La liaison de la neurotoxine botulique au niveau des récepteurs membranaires des terminaisons nerveuses

La première étape est assurée par le domaine C-terminal de la chaîne lourde qui va se fixer au niveau du récepteur de la terminaison nerveuse par l'intermédiaire de gangliosides qui ont pour rôle de favoriser la rencontre entre la toxine et le récepteur. Le récepteur correspond à une protéine vésiculaire (SV2, synaptotagmine) et varie en fonction du toxinotype.

1.2.2.2 L'internalisation de la neurotoxine dans la terminaison nerveuse

Les récepteurs de la neurotoxine (SV2 ou synaptotagmine) sont des protéines vésiculaires. Elles vont donc subir un phénomène d'endocytose, ce qui va entraîner un phénomène d'internalisation de la neurotoxine lié à ces protéines.

1.2.2.3 La translocation de la chaîne légère dans le cytosol

Cette étape est assurée par la partie N-terminale de la chaîne lourde. Au cours de l'endocytose de la vésicule, l'acidification du milieu va favoriser l'insertion du domaine N-terminale dans les lipides de la membrane. Puis ce domaine N-terminale va se configurer en canal transmembranaire permettant le passage intracytoplasmique de la chaîne légère.

1.2.2.4 L'inhibition de la libération du transmetteur

Cette étape finale implique la chaîne légère de la neurotoxine. La chaîne légère est une endoprotéase à Zinc, c'est-à-dire que c'est une enzyme capable de couper des protéines. Elle est hautement spécifique du complexe SNARE. Pour rappel, le complexe SNARE est l'entité impliqué dans la fusion de la vésicule avec la membrane plasmatique. En fonction du séotype de la toxine, la cible de la chaîne légère sera différente. La toxine de type A va attaquer la SNAP-25 alors que la toxine de type B va attaquer la protéine synaptotagmine ou VAMP (vesicle associated membrane protein). Le clivage de ces protéines va empêcher la fusion de la vésicule synaptique avec la membrane présynaptique et bloquer ainsi la libération d'ACh dans la fente synaptique.

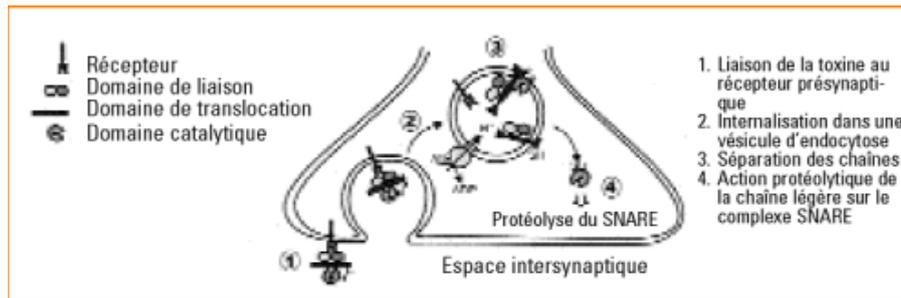


Figure 6 : Mécanisme d'action de la neurotoxine (12)

1.2.3 Durée d'action et notion de réversibilité des effets de la neurotoxine

Les jonctions musculaires affectées sont inhibées de façon permanente, cependant elles ne sont pas détruites. La toxine botulinique induit une dénervation chimique. Cette dénervation entraîne un bourgeonnement de nouvelles terminaisons nerveuses qui établissent de nouvelles synapses fonctionnelles (phénomène dit de *sprouting*). Ce phénomène permet de restaurer la transmission nerveuse, limitant l'effet paralysant de la toxine. Cette repousse axonale a lieu dans les cinq à dix semaines après l'injection (11). D'autre part, les fibres musculaires inactives seraient capables d'exprimer de nouveaux récepteurs cholinergiques sur leur membrane en situation extra-synaptique.

Ceci nous permet d'expliquer la durée d'efficacité de la toxine botulinique et la nécessité de réaliser plusieurs injections (13).

1.3 Indications

1.3.1 Indications AMM des toxines (6) (5) (4)

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, les indications des différentes toxines botuliques sont :

BOTOX® 50, 100, 200 UI

Adultes :

✓ Dysfonctions vésicales :

- traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique *associée à des symptômes incluant :*

3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et patients ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.

- traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique *conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique :*

chez les patients blessés médullaires ;

chez les patients atteints de sclérose en plaque et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- ✓ Troubles de l'oculomotricité ; strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente.
- ✓ Blépharospasme.
- ✓ Spasme hémifacial.
- ✓ Torticolis spasmodique.
- ✓ Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux avec retentissement psychologique et social important.

Adultes

- ✓ Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) :
 - des membres supérieurs
 - et/ou membres inférieurs

Enfants de 2 ans et plus :

- ✓ Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire)
 - des membres supérieurs
 - et/ou membres inférieurs

DYSPORT 300, 500 UI

Adulte :

- ✓ Blépharospasme.
- ✓ Spasme hémifacial.
- ✓ Torticolis spasmodique.
- ✓ Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire)
 - des membres supérieurs
 - et/ou membres inférieurs

Enfant à partir de 2 ans :

- ✓ Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs.

XEOMIN 50, 100, 200 UI

Adulte :

- ✓ Blépharospasme,
- ✓ Dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique)

- ✓ Spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral.

On retrouve dans la médecine esthétique trois toxines, VISTABEL®, AZZALURE® et BOCOUTURE® qui sont les présentations esthétiques de BOTOX®, DYSPORT® et XEOMIN®. Les trois possèdent l'AMM pour la correction temporaire des rides chez des patients âgés de moins de 65 ans et lorsque la sévérité des rides entraîne un retentissement psychologique important (14).

1.3.2 Indications hors AMM des toxines botuliniques (15) (16)

L'AMM de la toxine botulinique est limitée aux pathologies précédemment citées. Cependant dans de nombreuses situations, les médecins l'utilisent dans des indications hors AMM.

En exemple d'utilisation hors AMM on retrouve dans le cadre des troubles musculo-squelettiques : le syndrome du muscle piriforme en association avec un programme de kinésithérapie, l'épicondylite après échec du traitement médicamenteux, et en alternative d'un traitement chirurgical, la lombalgie chronique.

Dans le domaine de l'ORL la toxine botulinique est employée dans les troubles de la salivation, la dysphagie, le bruxisme, les myoclonies vélo pharyngées, les dystonies oro-mandibulaires (17) et laryngées, le syndrome de Frey et le bégaiement.

En Ophtalmologie, elle est retrouvée dans l'entropion, le larmolement anormal par exemple.

En Gastro-entérologie, la toxine botulique peut être injectée lors de: dysphagie cricopharyngée, achalasie, obésité, dysfonction du sphincter d'Oddi, gastroparésie, ou fissure anale (18).

Bien que le mécanisme d'efficacité de la toxine dans le traitement de la douleur ne soit pas établi et que les données actuelles soient contradictoires, les indications sont multiples dans le

traitement des douleurs chroniques telles que les douleurs ostéo-articulaires réfractaires aux traitements de référence mais également les douleurs pelviennes chroniques et les vulvodynie.

Suite aux données issues du programme clinique PREEMPT mené par le laboratoire ALLERGAN, la Food & Drug Administration (FDA) a validé en 2010 l'indication de la toxine botulinique en prévention de la migraine chronique. Aux Royaume-Uni, la toxine botulinique possède également l'AMM pour cette indication. En France, elle demeure encore utilisée en hors AMM mais au vu des publications de plus en plus nombreuses sur le sujet, son utilisation tend à se développer (19) (20).

1.4 Les modalités d'injection (14)

1.4.1 La préparation

Les toxines sont sous forme de lyophilisat et sont reconstituées à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0.9% (sérum physiologique). A l'aide d'une aiguille stérile, la quantité de solvant (NaCl 0.9%) adaptée à la dilution souhaitée est aspirée dans une seringue de taille appropriée. La partie centrale du bouchon en caoutchouc du flacon de la toxine doit être désinfectée à l'alcool juste avant de percer le septum. Puis l'aiguille est insérée dans le flacon de la toxine pour incorporer le solvant. Il est important d'injecter délicatement le solvant dans le flacon et d'agiter doucement afin d'éviter la formation de bulles qui pourrait dénaturer le produit et donc diminuer l'activité biologique de la toxine.

Lorsque la solution est reconstituée, elle doit être contrôlée visuellement avant utilisation afin de vérifier qu'elle est limpide, incolore ou jaune très pâle et qu'elle ne contient pas de particule.

Les préparations sont réalisées à partir de tableaux de dilution présentés ci-dessous.

Solvant ajouté (ml) au flacon 50U	Concentration en Unité ALLERGAN/0,1 ml	Solvant ajouté (ml) au flacon 100U	Concentration en Unité ALLERGAN/0,1 ml	Solvant ajouté (ml) au flacon 200U	Concentration en Unité ALLERGAN/0,1 ml
1	5	1	10	1	20
2	2,5	2	5	2	10
4	1,25	4	2,5	4	5
8	0,625	8	1,25	8	2,5
10	0,5	10	1	10	2

Tableau 7 : Tableau de dilution de BOTOX® (21)

Solvant ajouté (ml) au flacon 500U	Concentration en Unité SPEYWOOD/0,1 ml	Solvant ajouté (ml) au flacon 300U	Concentration en Unité SPEYWOOD/0,1 ml
1	50	0.6	50
2,5	20	1.5	20
-	-	2.5	12
5	10	3	10

Tableau 8 : Tableau de dilution de DYSPORT® (22)

Solvant ajouté (ml) au flacon 50U	Concentration en Unité DL50/0,1 ml	Solvant ajouté (ml) au flacon 100U	Concentration en Unité DL50/0,1 ml	Solvant ajouté (ml) au flacon 200U	Concentration en Unité DL50/0,1 ml
0,25	20	0,25	-	0,25	-
0,5	10	0,5	20	0,5	40
1	5	1	10	1	20
1,25	4	1,25	8	1,25	16
2	2,5	2	5	2	10
2,5	2	2,5	4	2,5	8
4	1,25	4	2,5	4	5
5	1	5	2	5	4
8	-	8	1,25	8	2,5

Tableau 9 : Tableau de dilution de XEOMIN® (23)

1.4.2 L'injection

L'administration de toxine botulinique doit être réalisée par un médecin spécialiste ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans l'indication prévue.

L'injection se fait par voie intramusculaire stricte pour DYSPOUR® et XEOMIN® et par voie intramusculaire stricte ou intradermique stricte pour BOTOX® suivant l'indication. Les sites et les doses d'injection varient selon la pathologie à traiter et le poids du patient. De plus, les techniques d'injections sont médecin dépendant.

Un guidage électromyographique permet d'améliorer la précision de l'injection. Cela consiste à enregistrer avec la pointe de l'aiguille d'injection l'activité électrique du muscle afin de guider le positionnement dans le muscle cible.

Pour les indications urologiques (hyperactivité vésicale idiopathique et hyperactivité détrusorienne neurologique), les injections de toxine botulinique doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique. Le cystoscope est un appareil optique (endoscope) permettant d'explorer la paroi interne de la vessie.

Pour un meilleur confort, une anesthésie locale à l'aide d'un patch EMLA ou l'utilisation de KALINOX® (MEOPA : mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène) peut être proposée au patient.

1.4.3 Intervalle minimum entre deux injections

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement. C'est pourquoi, par mesure de prudence, il est nécessaire de respecter un intervalle minimum entre deux injections. Celui-ci varie en fonction de l'indication d'utilisation de la toxine botulinique :

Pour la spécialité BOTOX® :

- ✓ 4 mois dans l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux.
- ✓ 3 mois dans le traitement local symptomatique de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs.
- ✓ 3 mois pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique ou vésicale chez l'adulte.
- ✓ 2 mois dans les autres indications chez l'adulte et l'enfant.

Pour la spécialité DYSPORT® :

- ✓ 2 mois dans les indications blépharospasme, spasme hémifacial et torticolis spasmodique chez l'adulte
- ✓ 3 mois dans le traitement symptomatique de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte
- ✓ 3 mois dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant de plus de 2ans.

Pour la spécialité XEOMIN® :

- ✓ 10 semaines pour le traitement du torticolis spasmodique
- ✓ 3 mois pour le traitement du blépharospasme et de la spasticité des membres supérieurs avec flexion du poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC).

1.4.4 La traçabilité (24)

Les autorités compétentes en matière de recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments, que sont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute autorité de santé (HAS), ont émis divers documents et supports à l'usage des utilisateurs de la toxine botulinique.

Ainsi, en juin 2009, l'ANSM anciennement connu sous le nom d'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a rédigé des recommandations de bonnes pratiques pour le traitement médicamenteux de la spasticité. Ces recommandations soulignent des points importants en termes de pratiques des injections et de traçabilité des produits.

D'après ces recommandations, une traçabilité du produit injecté, du numéro de lot, de la dose totale et de la dose par muscle, ainsi que de la dilution est fortement recommandée.

1.5 Pharmacocinétique

Aucune étude de cinétique classique (ADME) n'a été conduite chez l'homme.

1.5.1 Distribution

La distribution est importante à évaluer car si elle est excessive, elle peut provoquer l'apparition d'effets indésirables et par conséquent compromettre la sécurité d'utilisation de la toxine botulinique (3).

La toxine se lie très rapidement et solidement aux terminaisons nerveuses cholinergiques des muscles. De plus, elle est injectée en infime quantité (de l'ordre du picogramme), nous pouvons donc supposer qu'il y a peu de passage systémique après administration de dose thérapeutique (14).

L'étude de Carli et al réalisé en 2009, compare les caractéristiques de diffusion des trois toxines botuliques de type A. Cette étude utilise un test hautement sensible basé sur l'expression de molécules d'adhésion des cellules neurales situées dans les muscles (N-CAM). La N-CAM (Neural-Cell Adhesion Molecule) est une glycoprotéine membranaire qui s'accumule sur les fibres musculaires après dénervation et qui n'est pas exprimé dans le muscle non traité. Ce marqueur a pour rôle de suivre la diffusion de la toxine chez la souris. Cette étude a permis de confirmer l'absence de différence significative concernant la diffusion entre les 3 molécules.

1.5.2 Elimination (14)

La neurotoxine lorsque qu'elle se lie aux récepteurs membranaires est endocytosée dans la terminaison nerveuse afin de pouvoir atteindre sa cible. Elle est ensuite dégradée par voie intracellulaire. Les molécules de toxine qui ne se sont pas liées aux récepteurs membranaires et qui circulent librement vont être dégradées comme toute autre protéine circulante par des protéases.

1.5.3 Délai et durée d'action des toxines botuliques (5) (6) (4)

Le tableau 10 résume les délais et durées d'action des différentes toxines.

	Délai d'action initial	Délai d'action maximal	Durée d'action
BOTOX®	3 jours (blépharospasme)	1 à 2 semaines (blépharospasme)	3 à 4 mois
	15 jours (autres indications)	4 à 6 semaines (autres indications)	
DYSPORT®	48 heures	8 à 15 jours	2 à 6 mois
XEOMIN®	4 jours	4 semaines	3 à 4 mois

Tableau 10 : Résumé des délais et durée d'action des différentes toxines botuliques

1.6 Effets indésirables (14)

Les effets indésirables sont classés en fonction de s'ils sont dépendants ou indépendants du site d'injection.

1.6.1 Effets indésirables indépendants du site d'injection

- ✓ Effets indésirables locaux : une douleur au point d'injection avec brûlure peut apparaître avec œdème, saignement ou ecchymoses localisées comme après toute injection.
- ✓ Effets indésirables généraux : faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation ont été rapportés de manière exceptionnelle. Ces effets indésirables sont liés au phénomène de diffusion de la toxine aux muscles voisins du site d'injection. Ils peuvent apparaître lorsque l'injection est profonde ou mal ciblée et entraînent alors une paralysie des muscles adjacents. Ces effets sont transitoires et surviennent en général au cours de la première semaine suivant le traitement.
- ✓ Rares réactions allergiques générales : rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique

1.6.2 Effets indésirables dépendant du site d'injection

Dans le traitement du blépharospasme et du spasme hémifacial ont été rapporté : ptosis complet ou partiel, transitoire, d'une durée de 6 à 8 semaines, diplopie transitoire, sécheresse oculaire, larmoiement, gonflement des paupières, photophobie, kératite, paralysie faciale. (25)

Dans le traitement du torticolis spasmodique, peut apparaître une dysphagie avec possibilité de fausse route et pneumopathie d'inhalation, une dysphonie et une diminution de la force du cou particulièrement si l'injection est réalisée au niveau du sterno-cléido-mastoïdien.

Dans le traitement symptomatique local de la spasticité chez l'adulte, les effets les plus fréquemment rapportés sont : douleur au point d'injection, douleur des membres injectés, ecchymose, hypertonie, faiblesse musculaire. De manière moins fréquente, on retrouve comme effet : arthralgie, asthénie, hémorragie, hyperesthésie, douleur, dépression, dermatite, céphalée, insomnie, malaise, nausée, prurit et éruption cutanée.

Chez l'enfant de 2 ans et plus, dans le traitement symptomatique local de la spasticité, sont rapportés de manière fréquente : maladresse, hypokinésie, somnolence, démarche anormale, paresthésie, vomissement, incontinence urinaire et pollakiurie, faiblesse musculaire, myalgie, spasme musculaire, infections (syndrome grippal, infection virale, infection auriculaire, pneumonie), luxation, chute, contusion, réaction au point d'injection.

Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, une augmentation de la transpiration autre qu'axillaire a été rapportée chez 4.5% des patients dans le mois suivant l'injection. On a remarqué que ces effets disparaissaient chez environ 30% des patients dans les 4 mois suivant l'injection.

Dans le traitement des dysfonctions vésicales, les effets les plus fréquemment rencontrés sont les infections du tractus urinaire, les dysuries, la rétention urinaire et la pollakiurie.

1.7 Contre-indications et IAM

Les contre-indications absolues concernant les toxines sont : (14)

- ✓ L'hypersensibilité à la toxine botulinique ou aux excipients
- ✓ Troubles généralisés de l'activité musculaire (ex : myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton)
- ✓ La présence d'une infection au niveau du site d'injection
- ✓ L'allaitement

Association médicamenteuse déconseillée : (26)

AMINOSIDES : les aminosides à forte dose diminuent la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Il existe donc une potentialisation des effets de la toxine botulinique avec les aminosides. Il est conseillé d'utiliser un autre antibiotique.

1.8 Précaution d'emploi (14)

Comme pour toute administration par voie parentérale, les toxines botuliniques doivent être utilisées avec précaution chez des patients présentant un trouble hémorragique ou un traitement anticoagulant.

Chez les patients de plus de 70 ans, il est recommandé de réduire la posologie.

Au vu d'une absence d'harmonisation des dosages entre les différentes toxines botuliniques, les médecins spécialistes se doivent de faire preuve d'une extrême prudence lorsque le passage d'une toxine à l'autre s'avère nécessaire.

Les doses recommandées en toxine ne doivent pas être dépassées et l'intervalle entre deux injections ne doit pas être raccourci.

1.9 Auto-immunisation

Des injections réalisées de manière trop fréquente peuvent causer la formation d'anticorps qui aura pour conséquence d'entraîner une résistance au traitement et donc une diminution de l'efficacité thérapeutique (27).

Les neurotoxines sont des molécules étrangères au corps humain, elles sont donc susceptibles de stimuler le système immunitaire et par conséquent entraîner la production d'anticorps anti-NTBo spécifique. La probabilité de développer ces anticorps augmente avec les doses de NTBo administrées (27). La formation d'anticorps est donc évitée par l'administration de la toxine botulinique en quantité extrêmement faible et en respectant de longs intervalles entre deux injections. Toutefois la proportion de patients produisant des anticorps anti NTBo reste faible (28) (29).

Les protéines associées à la neurotoxine sont également susceptibles d'entraîner la formation d'anticorps. La proportion de patients produisant des anticorps anti NTBo est plus importante. Cependant ces anticorps ne sont pas dirigés directement contre la neurotoxine mais agirait comme des adjuvants immunitaires (30).

XEOMIN® a pour caractéristique de ne pas contenir de protéines liées à la neurotoxine responsables d'une plus grande immunogénicité. Plusieurs études ont démontré que XEOMIN® n'induisait pas de production d'anticorps chez le modèle animal (31).

Cependant il n'a pas été démontré de diminution de l'efficacité liée à la présence d'anticorps avec les autres toxines chez l'humain par rapport à XEOMIN® (31).

1.10 Modalités de conservation (5)(6)(4)

- ✓ Lorsque le flacon est fermé, la conservation est de :
 - 3 ans pour BOTOX® à une température entre 2°C et 8°C.
 - 2 ans pour DYSPORT® à une température entre 2°C et 8°C.
 - 4 ans pour XEOMIN® à une température ne dépassant pas 25°C.

- ✓ Après ouverture du flacon et reconstitution de la solution, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. Cependant la stabilité physico-chimique de BOTOX® et de XEOMIN® a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. La stabilité physico-chimique de DYSPORT® a elle été démontrée pendant 4 heures entre 2°C et 8°C.

2. Les pathologies

2.1 La spasticité

2.1.1 Définition (32)

La définition de la spasticité actuellement la plus fréquemment utilisée est celle de Lance en 1980 qui définit la spasticité comme « un désordre moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe ostéotendineux, provenant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement. » La spasticité est un symptôme constaté à l'examen clinique et correspond à l'une des 3 composantes du syndrome pyramidal qui inclut le déficit moteur et la perte de sélectivité du mouvement.

2.1.2 Séméiologie de la spasticité (33)

Rappel sur le réflexe d'étirement :

système qui régule en permanence certaines caractéristiques du muscle (longueur, raideur). C'est un réflexe dit proprioceptif, car le stimulus auquel il est sensible est l'étirement musculaire. Il permet de maintenir en permanence un tonus de posture indispensable à la position érigée.

On décrit à ce réflexe une composante phasique et une composante tonique.

La composante phasique est plus marquée dans les muscles fléchisseurs et s'exprime lors des étirements à vitesse rapide (exemple : percussion dans la recherche des réflexes ostéotendineux).

La composante tonique est dominante dans les muscles extenseurs des membres inférieurs (Muscles posturaux ou anti gravidiques s'opposant à la pesanteur). Elle se manifeste lors des étirements à vitesse plus lente ou étirements continus.

Parmi les symptômes de la spasticité, on retrouve :

- ✓ Une augmentation du réflexe tonique d'étirement qui se manifeste chez le patient spastique par une résistance à la mobilisation passive de l'articulation. L'étirement du muscle entraîne une contraction réflexe de ce muscle qui tend à s'opposer à cet étirement.
- ✓ Une hyper-réflexie tendineuse c'est-à-dire une exagération des réflexes ostéotendineux. Elle est la conséquence de l'hyperexcitabilité de l'arc réflexe myotatique. L'arc réflexe myotatique est le circuit nerveux qui aboutit à la formation d'un réflexe. L'hyper-réflexie tendineuse correspond à la composante phasique du réflexe d'étirement. Les réflexes sont vifs et diffus c'est-à-dire que les muscles éloignés des tendons touchés se contractent (syncinésies). Ces réflexes sont également polycinétiques (caractérisées par la production de plusieurs secousses successives provoqué par l'étirement brusque et soutenu d'un muscle). Ce phénomène est cependant parfois absent chez certains patients très hypertoniques.
- ✓ Un clonus : correspond à une exagération du réflexe d'étirement. C'est une succession de contractions rapides sous l'effet d'une stimulation soutenue. Contrairement à l'hyper-réflexie tendineuse qui n'a pas de retentissement fonctionnel, le clonus peut perturber la marche ou la station debout.
- ✓ Des spasmes peuvent apparaître spontanément ou en réponse à la stimulation d'afférence musculaire, cutanée ou articulaire nociceptive ou non. Ils se manifestent par des attitudes en triple flexion ou extension. Ces spasmes sont spécifiquement courants après une lésion médullaire. Qu'ils soient en flexion ou en extension, ils sont très gênants sur le plan fonctionnel et peuvent rendre les transferts ou la station assise au fauteuil difficile. De plus ces spasmes sont douloureux et les douleurs peuvent remonter plus ou moins haut en fonction de l'atteinte lésionnelle. Il n'est pas rare qu'ils entraînent des réveils nocturnes étant la cause d'un retentissement important sur la vie quotidienne du patient.

2.1.3 Etiologie (32)

Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central de type traumatique, infectieux ou dégénératif : accident vasculaire cérébral (AVC), sclérose en plaque (SEP), blessé médullaire, sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou paraplégie spastique héréditaire.

2.1.4 Evaluation de la spasticité (24)

2.1.4.1 Evaluation du tonus musculaire et de la résistance au mouvement passif

Plusieurs échelles cliniques sont employées :

- ✓ L'échelle d'Ashworth : il s'agit de l'échelle la plus utilisée dans la pratique quotidienne mais aussi dans les publications. Sa forme modifiée (Tableau 11) est la plus utilisée et permet d'améliorer sa sensibilité. L'échelle d'Ashworth consiste à réaliser un étirement passif du muscle et à coter l'importance de la réponse de 0 (absence d'augmentation du tonus musculaire) à 4 (contracture permanente).

0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement
1 +	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement
3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction

Tableau 11 : Echelle de Ashworth modifiée (33)

- ✓ L'échelle de Tardieu est une échelle ordinale qui tient compte de la posture et de la vitesse d'étirement. Elle évalue réellement la spasticité et non le tonus musculaire comme l'échelle de Ashworth. La résistance à la mobilisation est évaluée à deux

vitesse. Dans un premier temps, on détermine l'angle de mobilisation articulaire maximal obtenu à vitesse la plus lente possible (vitesse V1). Puis dans un deuxième temps, on mobilise l'articulation à la vitesse la plus rapide possible pour l'examineur et on note l'angle où apparaît le réflexe à l'étirement s'il y en a un (vitesse V3). L'angle de spasticité est la différence entre l'angle à V1 et l'angle à V3. Enfin l'intensité de la réponse est cotée de 0 à 4. L'évaluation doit toujours être réalisée à la même posture et à la même heure.

<i>Qualité de la réaction musculaire (X)</i>	
0	Pas de résistance tout au long du mouvement passif
1	Discrète augmentation de la résistance au cours du mouvement passif sans que l'on puisse ressentir clairement un ressaut à un angle précis
2	Ressaut franc interrompant le mouvement passif à un angle précis, suivi d'un relâchement
3	Clonus épuisable (< 10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
4	Clonus inépuisable (> 10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
<i>Angle où apparaît la réaction musculaire (Y)</i>	
	La mesure est rapportée à la position d'étirement minimale pour chaque articulation (correspondant à l'angle 0), à l'exception de la hanche où la mesure est rapportée à la position de repos anatomique

Tableau 12 : Echelle de Tardieu (33)

✓ L'échelle de Penn : évalue les spasmes

0	Absence de spasmes
1	Spasmes induits par des stimulations sensorielles ou mobilisation passive
2	Spasmes spontanés occasionnels
3	Nombre de spasmes spontanés compris entre 1 et 10/heure
4	Plus de 10 spasmes/heure

Tableau 13 : Echelle de Penn (33)

2.1.4.2 Evaluation de l'amplitude articulaire

Elle est primordiale dans l'évaluation de la spasticité et permet d'apprécier la gêne que représente la spasticité au cours d'un mouvement volontaire ou lors d'un mouvement passif. Elle peut se faire soit cliniquement, soit par goniométrie (mesure des amplitudes articulaires au repos et au cours d'un mouvement).

2.1.4.3 Evaluation des conséquences de la spasticité

- ✓ La douleur : la méthode la plus répandue pour évaluer la douleur est l'échelle visuelle analogique. (EVA). L'EVA se présente sous forme de réglette graduée. La face présentée au patient comporte un curseur qu'il mobilise le long d'une ligne droite dont l'une des extrémités correspond à « absence de douleur » et l'autre à « douleur maximale ». Le patient doit positionner le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur.
- ✓ Evaluation de l'autonomie : elle est réalisée par des échelles destinées au patient et au soignant
 - L'index de Barthel : cet index est fiable, sensible et reproductible, ce qui en fait un outil de référence. Cet indice comporte 10 items (relatant appareil par appareil les activités de la vie quotidienne), chacun étant coté de 0, 5, 10 ou 15. Le score final correspond à la somme des scores obtenue pour chaque item. Un score de 100 équivaut à un score d'indépendance complète. (34)
 - La mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) : elle permet d'évaluer la dépendance dans ses dimensions motrice, cognitive, psychologique et comportementale en mesurant les limitations d'activité et le besoin d'aide. Elle attribue un score de 1 (aide totale) à 7 (indépendance complète).

2.2 Dysfonctions vésicales

2.2.1 Hyperactivité vésicale idiopathique

2.2.1.1 Définition et symptômes (35)(36)

L'hyperactivité vésicale a été définie par l'International Continence Society (ICS) par la survenue d'urgenterie (urgence mictionnelle : désir soudain, impérieux d'uriner) associé ou non à une incontinence urinaire et accompagné en général d'une pollakiurie (≥ 8 mictions/24H) et une nycturie (≥ 1 miction la nuit). C'est une pathologie fréquente, touchant aussi bien l'homme que la femme.

2.2.1.2 Etiologie

L'absence de cause infectieuse, urologique et neurologique définit son caractère idiopathique. On parle alors d'« hyperactivité vésicale idiopathique »

2.2.1.3 Diagnostic (37)

Le diagnostic d'hyperactivité vésicale idiopathique est basé sur la présence d'urgenterie en l'absence de cause évidente après un bilan diagnostique standard. La confirmation du caractère idiopathique de l'hyperactivité vésicale est réalisée par une évaluation clinique complète, une débitmétrie, un examen cyto bactériologique des urines, une échographie de l'appareil urinaire avec mesure du résidu post-mictionnel et une endoscopie vésicale. Ces explorations permettent d'éliminer une cause urologique, gynécologique, neurologique ou psychogène.

Un calendrier mictionnel ainsi qu'une exploration complète du fonctionnement vésico-sphinctérien par un bilan urodynamique (examen où sont enregistrés les volumes, les

pressions et l'activité électrique des muscles du périnée) sont également recommandés pour l'évaluation de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

2.2.2 Hyperactivité détrusorienne neurologique (38)

2.2.2.1 Définition

L'hyperactivité détrusorienne est un concept urodynamique qui rend compte de l'existence de différents types d'anomalies cystomanométriques c'est-à-dire d'anomalie des pressions intravésicales. Elle est définie par des contractions détrusoriennes non inhibées (CDNI) involontaires ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie. Des contractions détrusorienne signifient des contractions du détrusor, c'est-à-dire du muscle de la vessie. Elle est d'origine neurologique.

2.2.2.2 Symptômes

L'expression clinique de l'hyperactivité détrusorienne est polymorphe et entraîne une dégradation importante de la qualité de vie du patient. Les signes les plus fréquemment rencontrés sont :

- ✓ L'incontinence urinaire par impériosité (fuites précédées d'un besoin irrépressible d'uriner)
- ✓ Les mictions impérieuses sans fuite mais avec un très faible délai de sécurité
- ✓ Une impériosité isolée qui peut éventuellement être induite par des stimuli divers tels que l'audition de l'eau qui coule, l'immersion des mains dans l'eau, le stress.
- ✓ La pollakiurie diurne, nocturne ou mixte.
- ✓ L'énurésie nocturne.

2.2.2.3 Etiologie

L'hyperactivité détrusorienne est fréquemment rencontrée lors d'atteinte neurologique centrale et notamment en cas de blessure médullaire et de sclérose en plaque (SEP).

2.2.2.4 Diagnostic

L'hyperactivité détrusorienne est mise en évidence par la cystomanométrie. La cystomanométrie est une technique permettant de mesurer les pressions dans la vessie au fur et à mesure de son remplissage.

2.3 Dystonie cervicale ou torticolis spasmodique

2.3.1 Définition (39)

La dystonie cervicale, également appelée torticolis spasmodique est la forme la plus fréquente des dystonies focales de l'adulte. La dystonie est un trouble du tonus musculaire caractérisé par des contractions musculaires involontaires, prolongées, d'une ou de plusieurs parties du corps, responsables d'attitude anormale. Elle se caractérise par une contracture involontaire des muscles cervicaux entraînant une attitude anormale de la tête de façon intermittente ou permanente. Ce trouble apparaît ou s'accroît à l'occasion du mouvement volontaire et du maintien postural. Elle a longtemps été considérée comme un trouble psychiatrique et était nommée par les neurologues « torticolis mental ». Elle survient de manière plus fréquente chez la femme que chez l'homme et débute en général entre 40 et 60 ans avec un pic de fréquence autour de 50 ans.

2.3.2 Symptômes (39)

Les symptômes s'installent le plus souvent de manière insidieuse sur quelques semaines et la maladie est généralement lentement progressive.

La dystonie cervicale est soit tonique, le patient présente une posture anormale permanente, soit clonique, le patient présente des mouvements intermittents et répétitifs. On peut également observer des dystonies cervicales tonico-cloniques.

En fonction des muscles cervicaux impliqués et de la position de la tête et du cou, on parlera de torticolis (rotation simple de la tête dans le plan horizontal), de latérocolis (inclinaison de la tête dans le plan frontal), d'antérocolis (bascule de la tête en avant) et de rétrocolis (bascule de la tête en arrière).

Le patient se plaint de douleurs localisées soit au niveau des muscles hyperactifs, soit de manière plus globale au niveau de la région cervicale et scapulaire. La douleur est unie ou bilatérale. La gêne fonctionnelle liée à la déviation de la tête et du cou est variable. Un tremblement et des myoclonies (contraction musculaire rapide, involontaire, de faible amplitude, d'un ou plusieurs muscles) peuvent être associés. Des troubles de la déglutition et de la phonation sont également parfois décrits.

La dystonie cervicale va d'une forme bénigne à une forme sévère. L'évolution est variable. Dans 10 à 20% des cas environ une rémission spontanée est observée, cette rémission est d'autant plus fréquente que la survenue de la maladie débute avant l'âge de 40 ans. Sinon on observe soit une stabilisation de la dystonie, soit une aggravation progressive, soit une modification du mouvement dystonique.

Cette pathologie entraîne d'importantes conséquences psychologiques et sociales et compromet très souvent une activité professionnelle.

2.3.3 Etiologie (40)

En 1998, Fahn and al proposa une classification étiologique des dystonies. Dans cette classification, il distingue les dystonies primaires c'est-à-dire les dystonies où la cause est inconnue et les dystonies secondaires qui sont liées à une cause connue.

- ✓ Dystonies primitives : ce sont les plus fréquentes. Elles sont idiopathiques. Cependant, plusieurs travaux ont permis de démontrer le caractère génétique pour certaines de ces dystonies.
- ✓ Dystonie secondaire :
 - Dystonie aigue iatrogène : certains médicaments peuvent entrainer une dystonie. Les médicaments impliqués dans ce phénomène sont les médicaments interférents avec le système dopaminergique tel que : les neuroleptiques, les traitements antiparkinsoniens, certains antiépileptiques et les anti émétiques anti-dopaminergiques.

2.3.4 Diagnostic et évaluation (39)

Le diagnostic de la dystonie cervicale se base sur l'interrogatoire, l'examen physique et neurologique du patient. Un électromyogramme (EMG) peut également être réalisé afin de délimiter les muscles mis en jeu dans la dystonie.

2.4 Blépharospasme (41)

2.4.1 Définition

Le blépharospasme est une forme localisée de dystonie (dystonie focale), elle se manifeste par des contractions répétées et involontaires des muscles orbiculaires des paupières, sourciliers et intersourciliers, ce qui a pour conséquence la fermeture partielle ou complète de la paupière de façon répétitive et incontrôlée. Cette pathologie touche plus fréquemment les femmes avec un âge de début entre 50 et 70 ans.

2.4.2 Symptômes

De manière précoce, plusieurs symptômes sont observés : clignements excessifs des paupières avec sensation de corps étranger dans les yeux, sensibilité accrue à la lumière, irritation et douleur oculaire ainsi qu'une sécheresse oculaire.

Puis au fil des semaines, les symptômes s'aggravent et cela peut aller jusqu'à l'impossibilité d'ouvrir les yeux de manière volontaire. Le patient pourra parfois réussir à ouvrir les yeux spontanément en éliminant toute forme de stress.

Il est possible que les spasmes présentent au niveau des paupières s'étendent vers la partie inférieure de la face provoquant des contractions involontaires de la mâchoire et de la langue. Cette complication est appelée syndrome de Meige. Lorsque les spasmes atteignent les cordes vocales, on parle alors de dystonie spasmodique.

2.4.3 Etiologie (42)

Les recherches les plus avancées à ce jour montrent qu'une activité métabolique anormale dans une zone du cerveau appelée noyaux gris centraux provoque une activité électrique excessive de la septième paire crânienne (le nerf facial). La cause de cette activité cérébrale anormale est pour l'instant inconnue.

2.4.4 Diagnostic et évaluation (43)

Il n'existe pas de test spécifique pour le diagnostic du blépharospasme, le diagnostic repose sur l'examen clinique, les antécédents médicaux ainsi que l'exclusion des autres causes possibles.

Il existe donc différents niveaux de gravité allant perturber plus ou moins les activités de la vie quotidienne avec un retentissement important sur la qualité de vie du patient. Afin d'évaluer la sévérité du blépharospasme mais aussi l'efficacité de la toxine botulique plusieurs échelles ont été mise en place : Le Jankovic Rating Scale (JRS) décrit par Jankovic

et Orman en 1987 qui est probablement à ce jour, l'échelle la plus utilisée avec le Blepharospasm Scale Disease (BSDI) décrit par Goertelmeyer et al. en 2002. L'échelle de Jankovic évalue la sévérité du blépharospasme à partir de critères cliniques alors que le Blepharospasm Scale Disease évalue la pathologie à partir de la faisabilité d'activité de la vie quotidienne.

Cette pathologie est difficile à évaluer du fait de la variabilité des symptômes en fonction du moment de la journée. Il convient alors de réaliser l'évaluation à heure fixe.

Par ailleurs, ces échelles présentent un manque de précision et de sensibilité. Le JRS par exemple ne prend en compte que les spasmes de la paupière et ne tient pas compte des symptômes annexes tel que la sécheresse oculaire, la photophobie, ...

Blepharospasm Severity
0 = None
1 = Minimal, increased blinking present <u>only</u> with external stimuli (e.g., bright light, wind, reading, driving, etc.)
2 = Mild, but spontaneous eyelid fluttering (without actual spasm), definitely noticeable, possibly embarrassing, but not functionally disabling)
3 = Moderate, very noticeable spasm of eyelids only, mildly incapacitating
4 = Severe, incapacitating spasm of eyelids and possibly other facial muscles
Blepharospasm Frequency
0 = None
1 = Slightly increased frequency of blinking
2 = Eyelid fluttering lasting less than 1 second in duration
3 = Eyelid spasm lasting more than 1 second, but eyes open more than 50% of the waking time
4 = Functionally "blind" due to persistent eye closure (blepharospasm) more than 50% of the waking time

Tableau 14 : Jankovic Rating Scale (Jankovic and Orman 1987) (43)

Items
Reading
Driving a vehicle
Watching television
Shopping
Doing everyday activities
Getting about on foot (walking)
Ratings
0 = no impairment
1 = mild impairment
2 = moderate impairment
3 = severe impairment
4 = not possible due to disease
Not applicable

Tableau 15 : Blepharospasm Disability Index (Goertelmeyer 2002) (43)

2.5 Spasme hémifacial (44)(45)

2.5.1 Définition

Le spasme hémifacial est un trouble caractérisé par des contractions unilatérales et involontaires des muscles innervés par le nerf facial également appelé également VIIème paire crânienne). Cette affection débute généralement par des contractions tonico-cloniques du muscle orbiculaire de l'œil. Il s'agit de contraction tonique provoquant un état de rigidité associés à une répétition des contractions en convulsion saccadés appelés cloniques. Elle s'étend progressivement aux muscles de la face inférieure. Le spasme hémifacial touche les hommes et les femmes, mais il est plus fréquent chez les femmes avec un ratio de 4 pour 1. L'âge moyen d'apparition se situe entre 50 et 70 ans.

Un élément déclencheur tel qu'un choc émotionnel ou une avulsion dentaire est quelquefois signalé par le patient :

2.5.2 Clinique

La symptomatologie du spasme hémifacial présente quatre caractéristiques : unilatérale, involontaire, brusque et isolée.

- ✓ Unilatérale : l'hémiface est plissée, l'œil est à demi-clos, la pointe du nez est incurvée et la commissure des lèvres est tirée en haut et en dehors.
- ✓ Involontaire
- ✓ Brusque : les contractions musculaires sont cloniques ou clonico-toniques. Elles sont semblables à des excitations électriques et leur évolution est caractéristique. L'orbiculaire de la paupière est la première zone à être touchée avec premièrement un frémissement de la paupière inférieure qui gagne ensuite la paupière supérieure. L'orbiculaire est finalement touché par une contraction spasmodique, ce qui détermine un blépharospasme unilatérale avec une diminution de la fente palpébrale voire une occlusion complète. Puis après quelques mois, ou plusieurs années, la pathologie évolue et l'on assiste à une diffusion des spasmes vers la musculature de l'hémiface qui devient alors le siège d'une grimace massive.
- ✓ Isolée : Les intervalles entre les accès sont totalement libres de troubles moteurs, il n'y a donc pas de contracture permanente, ni de déficit résiduel. Il n'y a en général aucun signe d'accompagnement, le spasme hémifacial est isolé.

Ce trouble ne retentit pas uniquement sur l'aspect esthétique du patient, il affecte également son quotidien en perturbant sa vision. Ainsi, des activités telles que la lecture ou la conduite seront dans certains cas impossibles.



Figure 16 : spasmes de l'hémiface : grimaces asymétriques unilatérales, involontaires, brusques et isolées (45)

2.5.3 Etiologie

Le spasme hémifacial est causé par un phénomène de « compressions pulsatiles » qui se situe au niveau de la racine du nerf facial où le nerf est comprimé par une artère. On parle alors de conflit artère-nerf. Un certain nombre de causes organiques comprimant le nerf facial ont été identifiés comme étant responsable de ce spasme : l'anévrisme vertébro-basilaire, le cholestéatome de l'angle ponto-cérébelleux, le syndrome d'Arnold Chiari, la maladie de Paget, ...

2.5.4 Diagnostic

2.5.4.1 Diagnostic positif

Le diagnostic de spasme hémifacial repose sur l'examen clinique et l'interrogatoire. Un examen électromyographique permet également de mettre en évidence des anomalies caractérisant la pathologie.

2.5.4.2 Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique a pour but d'éliminer une éventuelle cause tumorale. Il permet également de différencier l'hémispasme facial d'autres troubles du mouvement du visage en mettant en évidence le conflit vasculo-nerveux.

Les méthodes de diagnostic utilisées sont des techniques de type imagerie par résonance magnétique (IRM). Elles permettent de faire le diagnostic, d'évaluer précisément le ou les vaisseaux responsables de la compression ou du dommage du nerf et de poser un pronostic.

DEUXIEME PARTIE : Le suivi des toxines aux HCL en 2015

1. Le contexte

1.1 Rappel sur les HCL (46)

Les Hospices Civils de Lyon (HCL), deuxième Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de France regroupe 14 établissements pluridisciplinaires ou spécialisés et est organisé en 5 groupements :

- ✓ Le Groupement Hospitalier Nord (GHN) est composé de l'Hôpital de la Croix-Rousse, de l'Hôpital gériatrique Dr Frédéric Dugoujon, et de l'Hôpital gériatrique Pierre Garraud,
- ✓ Le Groupement Hospitalier Est (GHE) est composé de l'Hôpital Pierre Wertheimer, de l'Hôpital Louis Pradel, ainsi que de l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME),
- ✓ Le Groupement Hospitalier Sud (GHS) est composé du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), de l'Hôpital Henry Gabrielle et de l'Hôpital gériatrique Antoine Charial,
- ✓ Le Groupement Hospitalier Centre (GHC) regroupe l'Hôpital Edouard Herriot (HEH), l'Hôpital gériatrique des Charpennes, et le Service de consultations et de traitements dentaires,
- ✓ L'Hôpital Renée Sabran (RS).

Les HCL proposent une prise en charge adaptée à toutes les pathologies en médecine, chirurgie, obstétrique et cancérologie avec plus de 5 300 lits et places d'hôpital de jour. Près de 23 000 professionnels travaillent au sein des HCL.

Sur chaque groupement, les pharmacies à usage intérieur sont chargées de l'approvisionnement, du stockage, de la traçabilité et du bon usage des produits pharmaceutiques, médicaments et dispositifs médicaux.

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) participe à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de l'établissement. La COMEDIMS décide notamment du référencement des produits pharmaceutiques dans l'établissement et participe au bon usage des médicaments.

1.2 Etat des consommations des toxines aux HCL de 2010 à 2016 :

Les toxines botuliniques représentent un budget important aux Hospices Civils de Lyon. Dans cette analyse, les consommations sont exprimées en euros TTC.

1.2.1 Consommations totales de toxines aux HCL

Le tableau 17 et les figures 18, 19 et ci-dessous présentent les consommations totales des toxines botuliniques aux HCL en termes de coût pour les années 2010 à 2016.

Dans cette analyse, NEUROBLOC® ne sera pas développé.

Toxines	Coût en euros TTC						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
BOTOX®	281 985	295 827	321 564	360 276	419 850	455 147	528 505
DYSPOUR®	242 902	251 864	246 061	232 337	250 193	275 737	306 939
XEOMIN®	-	-	-	-	-	85 429	50 095
NEUROBLOC®				838	838		
Total	524887	547691	567625	593451	670881	816313	885539

Tableau 17 : Consommation des toxines botuliniques en euros aux HCL de 2010 à 2016

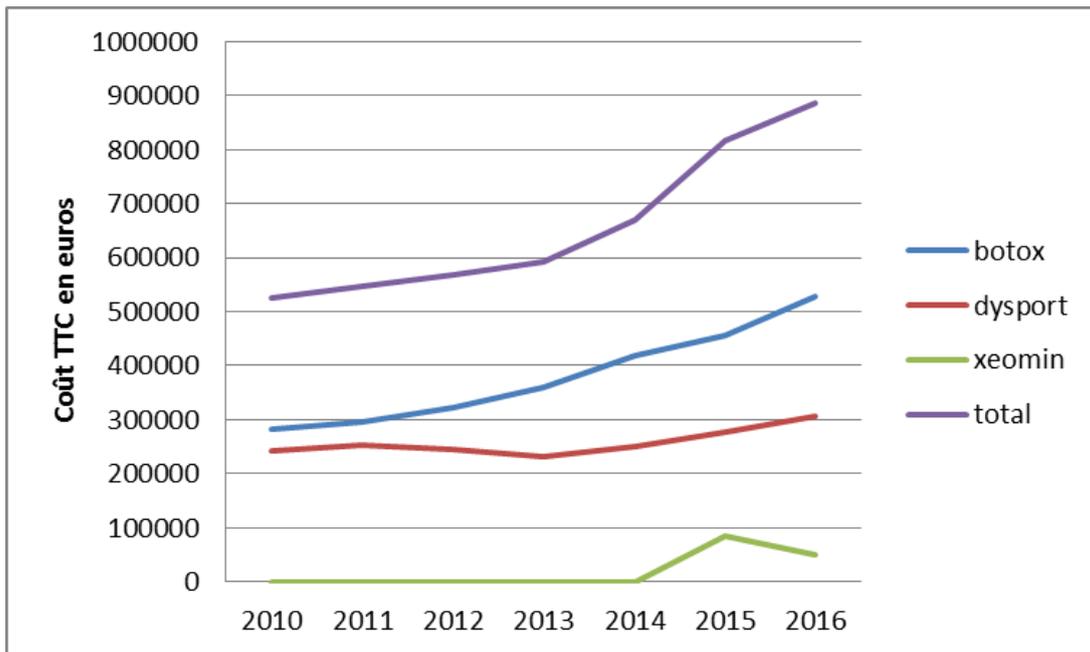


Figure 18 : Evolution des consommations en euros TTC de 2010 à 2016

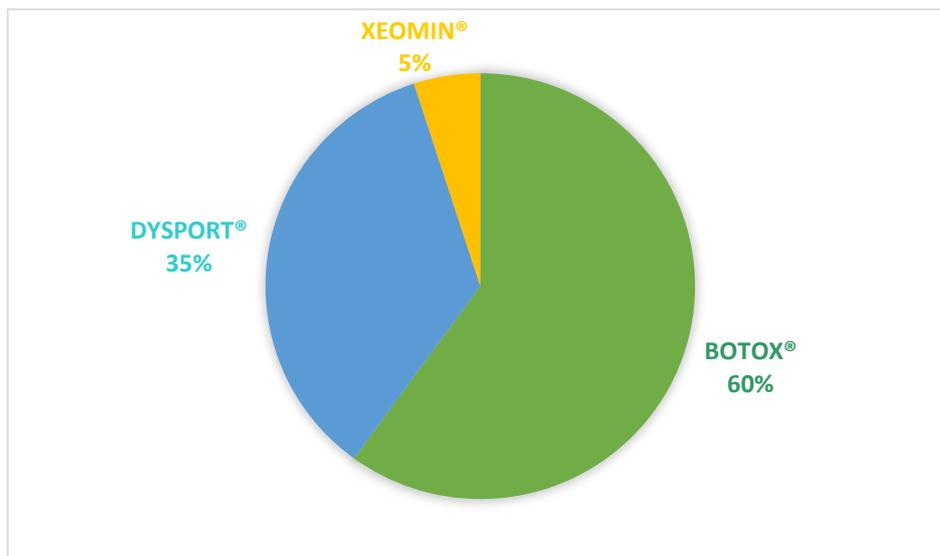


Figure 19 : Répartition des consommations entre les 3 toxines en 2016

En 2016, les toxines botuliniques représentent une dépense de 900 000 euros TTC environ répartie à 60% pour BOTOX®, 35% pour DYSPOUR® et 5% pour XEOMIN® (Figure 19). Cette dépense est en évolution croissante depuis 2010 mais on remarque une augmentation plus importante à partir de 2013 où les dépenses sont passées de 600 000 euros à 900 000

euros en 3 ans soit un taux de croissance de 50 %. Il est à noter que de 2010 à 2015, seuls BOTOX® et DYSPORT® étaient référencés. L'utilisation de XEOMIN® n'apparaît qu'en 2015 suite à la mise à disposition de cette molécule en janvier 2015. Entre 2010 et 2012, l'utilisation de BOTOX® est constante puis elle croît progressivement à partir de 2012. L'utilisation de DYSPORT® quant à elle reste plus ou moins constante depuis 2010, elle augmente légèrement à partir de 2013. XEOMIN® mis en place plus tardivement reste peu consommé et accuse même une baisse entre 2015 et 2016.

1.2.2 Consommation des toxines par établissements

Le tableau 20 et les figures 21 et 22 établissent un état des lieux de la consommation des toxines botuliniques par établissement aux HCL. Afin de simplifier l'analyse des données, l'Hôpital Henry Gabrielle et le Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS) ont été regroupés en Groupement Hospitalier Sud (GHS) ainsi que l'Hôpital Neurologique, l'Hôpital Cardiologique et l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) en Groupement Hospitalier Est (GHE).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2016%
Hôpital Neurologique	173 841 €	180 690 €	190 051 €	201 858 €	212 420 €	230 450 €	273 676 €	31%
Hôpital Henry Gabrielle	179 164 €	200 261 €	217 261 €	171 455 €	159 090 €	260 919 €	237 766 €	27%
CHLS	67 115 €	54 607 €	54 364 €	110 934 €	182 326 €	180 049 €	187 148 €	21%
René Sabran	25 698 €	29 070 €	40 740 €	46 593 €	42 634 €	64 988 €	77 148 €	9%
HFME	52 420 €	61 071 €	45 102 €	40 757 €	52 583 €	47 726 €	64 178 €	7%
HEH	22 552 €	17 956 €	13 966 €	18 588 €	17 179 €	19 755 €	19 525 €	2%
Gériatrie						3 943 €	13 991 €	2%
GHN		1 193 €	1 607 €	2 973 €	4 649 €	8 483 €	13 148 €	1%
Hôpital Cardiologique	4 098 €	2 844 €	4 534 €	294 €			-1 040 €	0%
TOTAL	524 887 €	547 691 €	567 625 €	593 451 €	670 881 €	816 313 €	885 539 €	100%

Tableau 20 : Consommation en euros TTC des toxines botuliniques par établissement de 2010 à 2016.

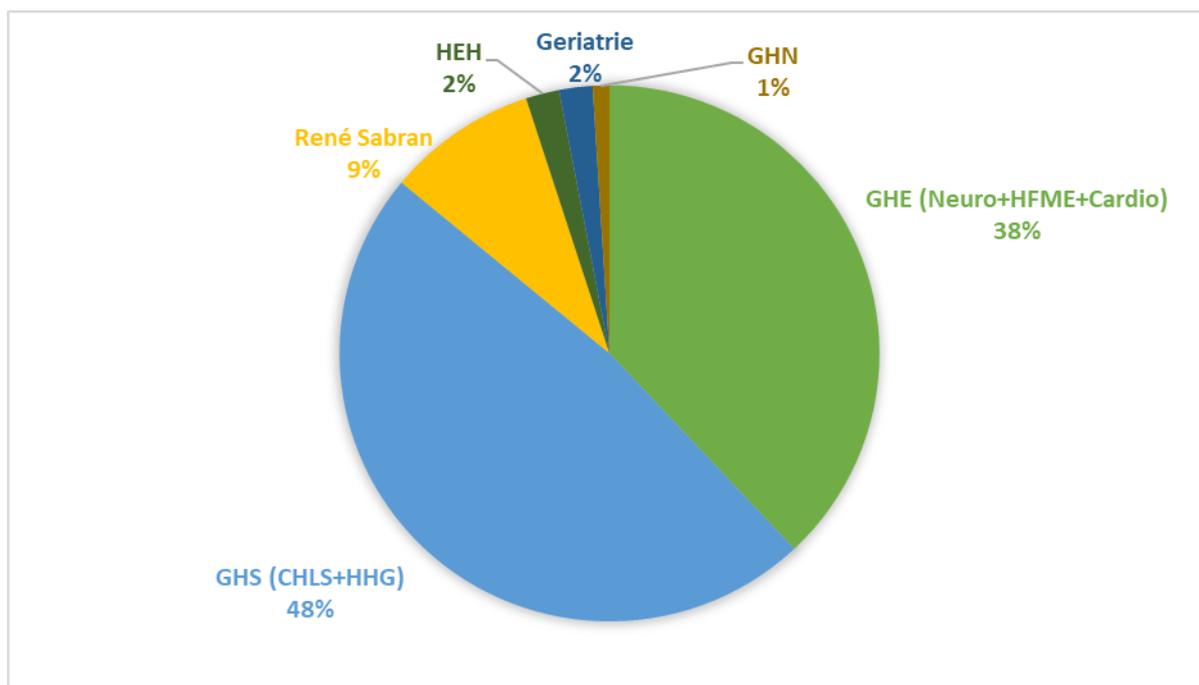


Figure 21 : Répartition des consommations des toxines par établissement

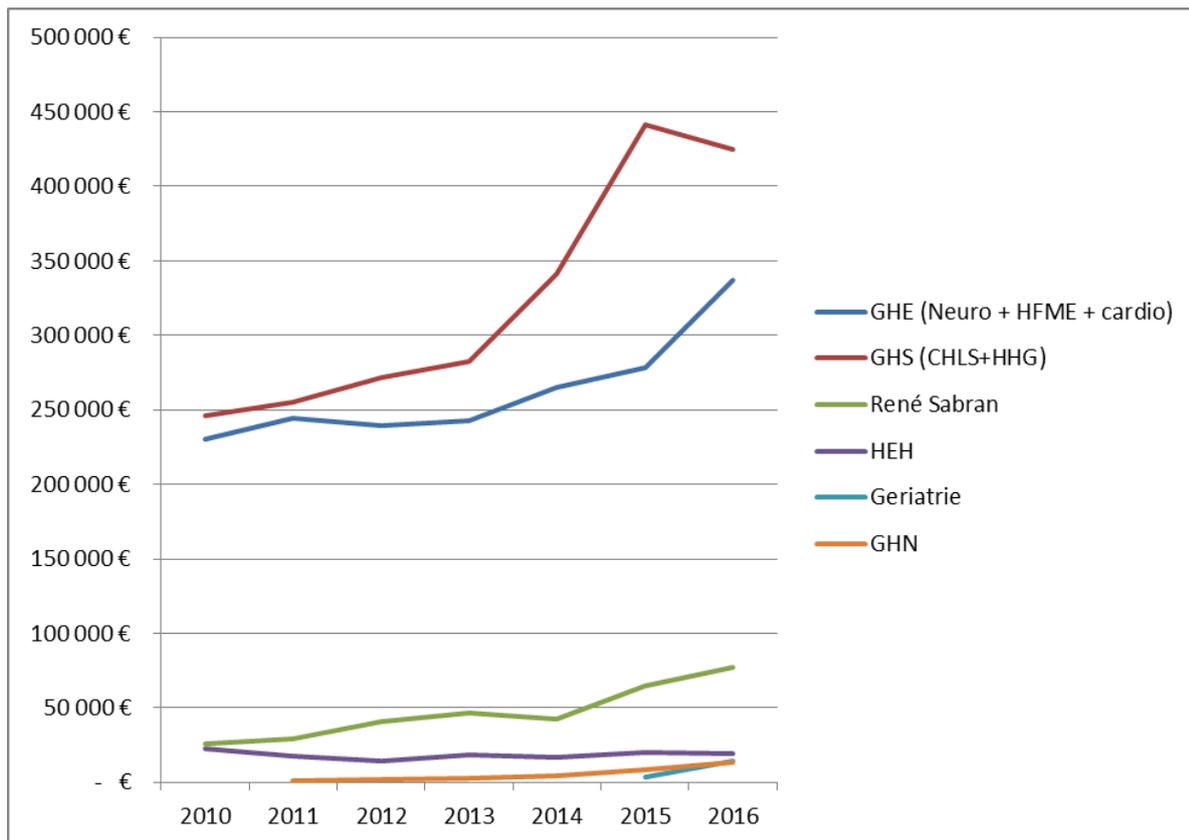


Figure 22 : Evolution du coût des toxines botuliniques consommées par établissement de 2010 à 2016.

Nous observons dans la figure 21 que le GHS représente 48% des dépenses.

Il est suivi par le Groupement Hospitalier Est (GHE) qui représente 38% des dépenses totales, René Sabran (9%), l'Hôpital Edouard Herriot (HEH) et la gériatrie (2%).

On note une augmentation des consommations des toxines botuliniques entre 2010 et 2016 avec une forte augmentation en 2013 en particulier pour le GHS et le GHE et de manière moins importante pour René Sabran. La consommation de toxines botuliniques reste toutefois limitée et relativement constante pour HEH et GHN.

1.3 Contrainte budgétaire

1.3.1 Financement de la toxine botulinique en Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO)

La T2A est un mode de financement mis en place lors de la réforme hospitalière du plan Hôpital 2007. Elle permet d'uniformiser le cadre de facturation et de financement des activités hospitalières des différents établissements publics (EP), établissements privés à but non lucratif (EPNL) et établissements privés à but lucratif (EPL). Dans ce système, les ressources sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à une estimation de recettes. Le prix de chaque activité est fixé chaque année par le ministère chargé de la santé via le mécanisme des Groupe Homogène de Séjour (GHS) / Groupe Homogène de Malade (GHM) (47). Le GHM est un système de classification médico-économique des hospitalisations permettant de tarifier la prise en charge des patients par l'Assurance Maladie. Le séjour de chaque patient est classé dans un GHM et chaque GHM est associé à son pendant financier le GHS défini par l'Assurance Maladie. Le GHS est le tarif applicable à un GHM donné. Les GHM sont identifiés par un code alpha-numérique combiné à un intitulé médical (exemple : 01K04J injection de toxine botulique, en ambulatoire) (48). En résumé, les hôpitaux reçoivent de la sécurité sociale un paiement forfaitaire global pour chaque séjour de patient. Ce paiement forfaitaire permet de financer les actes réalisés et les médicaments administrés durant le séjour. Pour certains médicaments considérés comme innovants et onéreux, la sécurité sociale prend en charge l'intégralité du coût du médicament, on parle de paiement en sus. La toxine botulinique n'a pas de financement en sus, la sécurité sociale ne prend donc pas en charge le coût de la toxine en sus du tarif du séjour hospitalier du patient.

Depuis le 1^{er} mars 2017, le mode de financement des injections de toxines botuliniques est en cours d'évolution en MCO. L'arrêté « Prestation » paru en Février 2017 a créé un forfait SE (Sécurité Environnement) pour les actes CCAM d'injection de toxines botuliniques, présenté ci-dessous.

- BALB001 : Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau des paupières
- PCLB002 : Séance d'injection de toxine botulique dans les muscles striés par voie transcutanée, sans EMG

- PCLB003 : Séance d'injection de toxine botulique dans les muscles striés par voie transcutanée, avec EMG

Un forfait SE est une catégorie de prestations d'hospitalisation, qui permet aux établissements de couvrir leurs dépenses pour des actes non suivis d'hospitalisation.

Par conséquent, les injections dans le muscle strié avec ou sans EMG et les injections dans la paupière sortent du financement en hôpital de jour, la cotation est faite en soin externe.

Ces injections de toxines botuliniques sont prises en charge par l'Assurance Maladie sur la base d'un forfait SE5 dont s'ajoute une valorisation de l'acte CCAM.

Le montant du remboursement par l'Assurance Maladie s'élève à :

180 euros pour le forfait SE + 93 euros pour un acte sans EMG = 273€

Ou 180 euros pour le forfait SE + 116 euros pour un acte avec EMG = 296€

Ou 180 euros pour le forfait SE + 32 euros pour un acte sur la paupière = 212€

Le remboursement actuel du GHM 01K04J (injection de toxine botulique, en ambulatoire) est de 367€. Le remboursement pour ces actes CCAM va donc diminuer.

Les autres injections de toxines restent quant à elles financées en hôpital de jour.

1.3.2 Financement de la toxine botulinique en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR)

Avant l'évolution des modalités de financement du SSR défini par l'Art. 78 de la loi de financement de la Sécurité Sociale du 21 décembre 2015, la toxine n'était pas identifiée parmi les médicaments onéreux. Le financement s'effectuait de la façon suivante :

- ✓ Par la Dotation Annuelle de Financement (DAF), pour les établissements publics (EP) et les établissements privés à but non lucratif (EPNL). C'est une enveloppe budgétaire globale attribuée par année. Ce financement n'est pas lié à l'activité.
- ✓ Par un paiement à la journée pour les établissements privés à but lucratif (EPL). Ici, le paiement est lié à l'activité, c'est-à-dire que l'établissement facture directement les

actes à l'Assurance Maladie à l'aide de tarifs définis par prestation et discipline médico-tarifaire.

Le financement de l'activité SRR est en cours d'évolution. Il est défini par l'Art. 78 de la Loi Financement de la Sécurité Sociale du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016. Il s'agit d'une Dotation Modulée à l'Activité (DMA), composé d'une dotation socle et d'un financement au séjour, auquel s'associent 3 autres postes de financement : les Molécules Onéreuses (MO), les Missions d'Intérêt Général (MIGAC) et les Plateaux Techniques Spécialisés.

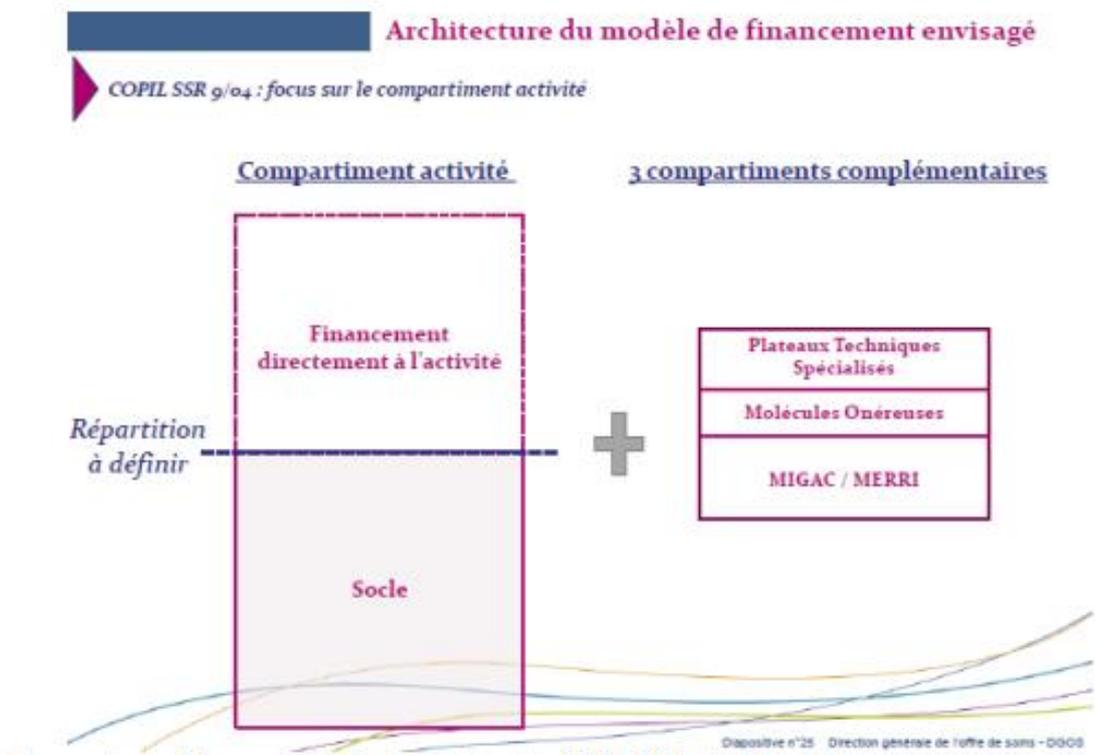


Figure 23 : Architecture de la Dotation Modulée à l'Activité ou DMA (DGOS 2015)

L'Activité est financée en deux parties

- ✓ une dotation socle destinée à sécuriser une base de ressources calculé au départ sur la base de l'activité historique et sur les tarifs nationaux.
- ✓ un financement au séjour à partir de l'activité réellement produite pour optimiser les coûts.

Le modèle de classification choisi est celui des Groupes Médico-Economiques (GME).

Ce système est associé à 3 autres postes de financement : les Molécules Onéreuses (MO), les Missions d'Intérêt Général (MIGAC) et les Plateaux Techniques Spécialisés.

Dans ce nouveau système de financement, la toxine botulique fait partie des molécules onéreuses (MO) prise en charge « en sus ». La liste des MO a été établie par arrêté ministériel. (49). Ce poste de financement permet aux services de SSR de dispenser des médicaments coûteux, non pris en charge par la dotation socle et le financement au séjour. Il est l'équivalent « du paiement en sus » du système MCO.

Ce système est en cours de mise en place.

1.4 Un marché évolutif

L'utilisation de la toxine botulinique entre dans sa troisième décennie. Il s'agit d'un des agents thérapeutiques les plus polyvalents d'un point de vue des indications. Initialement utilisé dans le strabisme, le blépharospasme et le torticolis spasmodique, la toxine botulinique est aujourd'hui employée dans de nombreuses indications que ce soit avec ou sans AMM.

La première toxine botulinique à être commercialisée est BOTOX® (onabotulinumtoxine A) en 1989 par ALLERGAN (Etats-Unis), elle sera suivie par DYSPORT® (abobotulinumtoxine A) en 1991 commercialisé par SPEYWOOD PHARMACEUTICALS puis par IPSEN (Royaume-Uni). Enfin XEOMIN® (incobotulinumtoxine A) fera son apparition dans les années 2000 et sera commercialisé par MERZ (Allemagne). En 2000 un produit contenant de la neurotoxine botulinique de type B (rimabotilinumtoxine) fait son apparition. Il existe sous

le nom commercial MYOBLOC® aux Etats-Unis tandis que NEUROBLOC® est le nom commercial utilisé dans le reste du monde. En Chine une toxine botulinique A est également distribuée sous le nom de CBTX-A. Cependant les publications étant peu suffisantes, sa mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe semble peu probable (50).

A l'heure d'aujourd'hui, plusieurs nouvelles toxines botuliniques sont également en phase de développement.

En parallèle du développement de diverses toxines, les applications cliniques ont également tendance à se développer. En France, la toxine botulinique était indiquée initialement dans les troubles de l'oculomotricité (strabisme, blépharospasme, spasme hémifaciale, torticolis spasmodique). Son indication s'est ensuite étendue à la déformation du pied en équin chez l'enfant et à la spasticité. En 2003, l'hyperhidrose devient également une de ses indications. Il faudra attendre 2011 et 2014 pour que la toxine botulinique obtienne l'AMM pour l'hyperactivité détrusorienne neurologique et l'hyperactivité vésicale idiopathique.

Comme nous l'avons vu précédemment, la toxine botulinique est aussi utilisée dans de nombreuses indications ne présentant pas l'AMM.

1.5 Mise en place d'un groupe de travail aux HCL

Les Hospices Civils de Lyon disposaient depuis plusieurs années de deux toxines botuliniques, BOTOX® et DYSPORT®. Une troisième toxine était proposée sur le marché, XEOMIN®, et fortement demandée par les utilisateurs.

Face à cette nouvelle demande et devant des consommations importantes, la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) a décidé, en octobre 2014, de mettre en place un groupe de travail sur les toxines botuliniques.

Ce groupe de travail est constitué de pharmaciens et de médecins représentants des différentes spécialités (Médecine physique et réadaptation, Neurologie, Urologie et Ophtalmologie).

Ce groupe a pour mission de clarifier le champ d'indication des différentes toxines et de faire le point sur les besoins des utilisateurs aux HCL.

Des réunions sont organisées tous les ans. Elles permettent de discuter des stratégies, des évolutions cliniques et de la réglementation.

Suite à la première réunion du groupe en octobre 2014, il a notamment été décidé :

- ✓ d'introduire à compter de janvier 2015, XEOMIN dans le cadre d'un essai sur une période d'un an.
- ✓ de suivre les indications des toxines pendant un an sur les HCL

C'est dans le cadre de ce projet que s'est inscrit mon travail.

2. Objectifs

L'objectif de cette étude était de suivre pendant un an, durant l'année 2015, les utilisations des différentes toxines botuliniques aux HCL dans le but de connaître les pratiques afin de décider d'une stratégie de référencement aux HCL.

3. Matériel et méthode

Une fiche de suivi des administrations de toxine a été rédigée et validée par le groupe de travail. Le recueil des informations pour l'étude a été effectué à travers les fiches de suivi.

Ce document comporte les informations suivantes :

- ✓ les principales indications ainsi qu'une indication « autre » permettant de recueillir de façon exhaustive les différentes situations cliniques,
- ✓ la dose administrée,
- ✓ les informations concernant le patient, le service et le prescripteur.

Chaque dispensation était associée à la remise d'une fiche de suivi. Chaque fiche de suivi était remplie par le médecin et transmise à la pharmacie de l'établissement concerné à posteriori de l'utilisation. Ainsi les éléments recueillis représentent les données réelles. Ces données ont

ensuite été communiquées par les PUI à la coordinatrice du groupe pour la traçabilité et le regroupement des données. Cette fiche est présentée en Annexe 4

Les données ont ensuite été saisies dans le logiciel Access puis les résultats ont été transposés dans un fichier Excel pour être analysés.

L'analyse du recueil de données a été réalisée avec le logiciel Excel à l'aide de tableaux croisés dynamiques.

4. Résultats et interprétations

Trois groupements ont participé à l'étude et ont rempli les fiches de suivi : l'Hôpital Neurologique (GHE), René Sabran et le GHS (composé de l'Hôpital Lyon Sud et Henry Gabrielle). L'hôpital Edouard Herriot et l'hôpital de Croix Rousse n'ont pas participé au suivi des toxines à l'aide des fiches de recueil mais une synthèse des principales indications nous a été communiquée par écrit.

4.1 Répartition des fiches de suivi par toxine botulinique et établissement

Durant l'année 2015, 1539 fiches ont été renseignées par le GHS, le GHE et l'Hôpital René Sabran.

Les tableaux 24 et 25 représentent la répartition des fiches de suivi retournées par les établissements, en fonction des trois toxines et des différents établissements.

TOXINES	ETABLISSEMENTS				
	CHLS	Henry Gabrielle	Hôpital Neurologique	René Sabran	Total général
BOTOX®	339	380	24	78	826
DYSPOUR®	96	265	87	79	527
XEOMIN®	2	45	110	28	185
NR	1	0	0	0	1
Total général	438	690	226	185	1539

Tableau 24 : Répartition des fiches de suivi par toxine et par établissement

	ETABLISSEMENTS				
TOXINES	CHLS	Henry Gabrielle	Hôpital Neurologique	René	Total général
BOTOX®	22%	25%	2%	5%	54%
DYSPOUR®	6%	17%	6%	5%	34%
XEOMIN®	0%	3%	7%	2%	12%
NR	0%	0%	0%	0%	0%
Total général	28%	42%	15%	12%	100%

Tableau 25 : Répartition des fiches de suivi par toxine et par établissement en pourcentage

D'après le tableau 25, les fiches de suivi se distribuent de la manière suivante :

- ✓ 73% des fiches retournées par les établissements concernent le GHS, 28% pour le CHLS et 42% pour HHG.
- ✓ 15% concerne l'hôpital Neurologique.
- ✓ 12% concerne l'hôpital René Sabran.

L'hôpital Neurologique, bien que grand utilisateur de toxines botuliniques, n'a pas renseigné les fiches pour l'ensemble des indications et l'ensemble de la période d'où le nombre de fiches récupérées restreint. Pour René Sabran et le GHS, le recueil est quasiment exhaustif, conformément aux consommations de toxines botuliniques.

Dans notre étude, BOTOX® représente 54% des prescriptions de toxines botuliniques. Nous pouvons expliquer ceci par le fait que BOTOX® est la toxine botulinique possédant le champ d'indications AMM le plus large. Il est suivi par DYSPOUR® retrouvé dans 34% des fiches. Enfin XEOMIN® représente 12% des prescriptions.

L'utilisation des toxines diffère en fonction des établissements. BOTOX® et DYSPOUR® sont utilisés par l'ensemble des établissements, en lien avec leurs indications AMM. XEOMIN®, bien que très demandé par les prescripteurs, a été peu utilisé par les différents sites, durant la phase d'essai.

4.2 Répartition des fiches de recueil par établissement et par indication

Le tableau 26 présente la répartition des fiches de recueil en fonction de l'établissement et des différentes indications

INDICATIONS	ETABLISSEMENTS				
	CHLS	Henry Gabrielle	Hôpital Neurologique	René Sabran	Total général
Spasticité	4	683	24	101	812
Dysfonctions vésicales	308	1	0	69	378
Torticolis spasmodique	-	-	116	1	117
Spasme hémifacial	46	-	39	-	85
Blépharospasme	34	-	26	-	60
Troubles de l'oculomotricité	2	-	-	-	2
NR	5	-	1	2	8
Autres (à préciser)	39	6	20	12	77
Total général	438	690	226	185	1539

Tableau 26 : Répartition des fiches de suivi par indication et par établissement

Comme nous l'avons vu précédemment, le CHLS utilise en grande partie du BOTOX® (22%) et de manière moins importante DYSPORT® (6%). XEOMIN® est rarement utilisé voire pas du tout. Ceci s'explique par le fait que l'utilisation de la toxine botulinique est réalisée en majorité par le service d'Urologie. En effet comme nous l'avons indiqué dans la première partie de cette thèse, seul BOTOX® possède l'AMM dans les indications urologiques. DYSPORT® est également utilisé dans les indications d'urologie hors AMM.

L'indication majoritaire à l'hôpital Henry Gabrielle est la spasticité. Ceci est cohérent avec le fait que dans cet établissement les trois toxines sont utilisées à hauteur de 25% pour BOTOX®, 17% pour DYSPORT® et 3% pour XEOMIN®. Nous remarquons la très faible utilisation de XEOMIN® alors que celle-ci possède l'AMM pour la spasticité. Toutefois il est important de rappeler que l'AMM de XEOMIN® est restreinte au membre supérieur avec flexion du poignet et fermeture de la main à la suite d'un AVC alors que BOTOX et DYSPORT disposent d'une AMM pour la spasticité des membres supérieurs et inférieurs. Cette restriction pourrait être un frein à l'utilisation de XEOMIN®.

L'hôpital Neurologique a quant à lui prescrit de manière plus ou moins équivalente XEOMIN® (7%) et DYSPORT® (6%) suivi par BOTOX® (2%). L'indication prédominante était le torticolis spasmodique. Elle constitue une nouvelle indication entrant dans l'AMM du XEOMIN®. Cette indication a probablement été ciblée pour l'utilisation de XEOMIN® et le rendu des fiches de suivi.

L'hôpital René Sabran utilise la toxine botulinique majoritairement pour traiter la spasticité. Sont prescrits de façon équivalente BOTOX® et DYSPORT® (5%) suivi par XEOMIN® (2%). De la même manière que pour Henry Gabrielle, nous observons également une faible utilisation de XEOMIN® dans cet établissement.

4.3 Répartition des fiches de recueil par toxines botuliniques et par indication

Le tableau 27 représente la répartition des fiches de suivi en fonction des trois toxines et des différentes indications tout établissement confondu.

	TOXINES				
INDICATIONS	NR	BOTOX®	DYSPORT®	XEOMIN®	Total général
Spasticité (hyperactivité musculaire)	-	391	336	86	813
Dysfonctions vésicales	-	341	48	0	389
Torticolis spasmodique	-	7	14	88	109
Spasme hémifacial	-	40	46	0	86
Autres (à préciser)	-	30	42	5	77
Blépharospasme	-	14	40	6	60
Troubles de l'oculomotricité	-	2	-	-	2
NR	1	1	1	-	3
Total général	1	826	527	185	1539

Tableau 27 : Répartition des fiches de suivi par toxine et par indication

Nous pouvons observer à travers ce tableau que BOTOX® est largement utilisé quelles que soit les indications sauf pour le torticolis spasmodique et le blépharospasme. Pour ces deux dernières indications, XEOMIN® possède l'indication AMM et a été volontairement utilisé, notamment à l'hôpital Neurologique.

BOTOX® bénéficie d'AMM pour toutes les indications ce qui expliquerait sa large utilisation.

Nous notons également une utilisation de DYSPORT® dans les dysfonctions vésicales (48 fiches) malgré l'absence d'AMM. Ceci pourrait s'expliquer par l'efficacité de DYSPORT® dans ces indications. Cette efficacité a effectivement été démontrée dans plusieurs publications (51) (52) (53).

L'indication « Autre » regroupe des indications hors AMM ou des indications multiples (ex : blépharospasme + spasticité).

Le tableau 28 illustre à titre informatif les indications avec le nombre de fiches correspondantes retrouvées dans cette catégorie.

INDICATIONS NEUROLOGIQUES	Quantité	INDICATIONS UROLOGIQUES	Quantité	INDICATIONS OPHTALMOLOGIQUES	Quantité	AUTRES	Quantité	NON DEFINIS	Quantité
Dysphonie spasmodique	6	Dyssynergie vesico-sphincterienne	11	Entropion	1	Désordre cranio mandibulaire (DCM)	3	Hémiplégie	2
Dystonie membre supérieur (cervico-brachiale, crampe de l'orateur)	7	Hyperactivité vésicale avec fuites	1			Déformation du pied	1	SEP	1
Dystonie du pied	3	Hypertonie du sphincter strié	1			Douleurs persistantes et résistantes aux traitements	1	Sphincter urétral	1
Dystonie hémicorporelle	1	Neuro vessie avec hypertonie sphinctérienne et dyssynergie vesico-sphincterienne	9			Gonarthrose gauche	1		
Géniospasme familial	1					Griffe d'orteil	1		
Paralysie faciale	9					Hyperlacrymation	2		
Raideur membres inférieurs	1					Hypersalivation	1		
Spasticité des muscles frontaux	1					Hypertrophie de la houe du menton	1		
Syndrome de Frey	1								
Syndrome de Meige	4								
Blépharospasme + Spasme hémifacial	1								
Dystonie cervicale + Spasticité membre supérieur	1								
Spasticité + Blépharospasme	1								

Tableau 28 : Résumé des indications retrouvées dans la catégorie « Autres ».

4.4 Posologie moyenne par toxine botulinique et par indication

Ce tableau expose les posologies moyennes retrouvées par indication pour les trois toxines botuliniques.

INDICATIONS	MOYENNE DE POSOLOGIE (UI)		
	BOTOX®	DYSPOUR®	XEOMIN®
Autres (à préciser)	86	380	96
Blépharospasme	73	210	34
Dysfonctions vésicales : hyperactivité détrusorienne neurologique	268	926	0
Dysfonctions vésicales : hyperactivité vésicale idiopathique	176	1 000	0
Dysfonctions vésicales sans précision	237	1 000	0
Spasme hémifacial	57	68	0
Spasticité (hyperactivité musculaire) des membres inférieurs	199	693	209
Spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs	197	656	203
Spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et inférieurs	276	916	300
Spasticité (hyperactivité musculaire) sans précision	148	486	197
Torticolis spasmodique	143	522	157
Troubles de l'oculomotricité	30		

Tableau 29 : Posologies moyennes par toxine botulinique et par indication

Nous constatons que globalement, les posologies moyennes calculées par indication pour les trois toxines sont conformes à l'AMM.

Notons toutefois que ces posologies moyennes nous donnent seulement un ordre d'idées des posologies rencontrées pour chaque indication.

4.4.1 Evolution du coût moyen des trois toxines botuliniques en fonction de l'indication pour une séance d'injection entre 2015 et 2016

Le tableau 30 a pour objectif de nous informer sur le coût moyen des trois toxines botuliniques pour une séance d'injection d'un patient en fonction de l'indication. Seul le coût du produit est pris en compte dans cette analyse. Ce coût a été établi à partir des posologies moyennes estimées à l'aide du recueil de données de l'étude et du coût des différents flacons des trois toxines. L'analyse porte sur les posologies moyennes relevées en 2015.

Dans certains cas, ces coûts peuvent bénéficier d'une remise supplémentaire. Le taux de remise appliqué dépend de la négociation entre pharmaciens et laboratoires. Pour une question de confidentialité, ces remises ne seront pas communiquées.

Nous retenons également comme hypothèse qu'un flacon est utilisé pour un seul patient. Ainsi un flacon non entièrement consommé n'est pas utilisé pour un autre patient mais est éliminé.

Ces couts sont présentés à titre indicatif. Ils doivent être réévalués au cas par cas en fonction des patients et de la posologie réellement prescrite. Ils nous ont servis de base de discussion avec les fournisseurs pour décider de la stratégie achat et pour une éventuelle négociation. Ils nous ont également servis de base de discussion avec les médecins, les situations cliniques et réelles étant beaucoup plus complexes.

INDICATIONS	Posologie moyenne (UI) BOTOX®	Coût moyen (€) BOTOX® 2015	Coût moyen (€) BOTOX® 2017	Posologie moyenne (UI) DYSPORT®	Coût moyen(€) DYSPORT® 2015	Coût moyen(€) DYSPORT® 2017	Posologie moyenne (UI) XEOMIN®	Coût moyen (€) XEOMIN® 2015	Coût moyen (€) XEOMIN® 2017
Hyperactivité vésicale idiopathique	176	276	276	1000	518	472	0	0	0
Hyperactivité détrusorienne neurologique	268	421	421	926	518	472	0	0	0
Spasticité des membres inférieurs	199	276	276	693	430	392	209	347	352
Spasticité des membres supérieurs	197	276	276	656	430	392	203	347	352
Spasticité des membres supérieurs et inférieurs	276	421	421	916	518	472	300	410	416
Blépharospasme	73	145	145	210	171	156	34	77	78
Spasme hémifacial	57	145	145	68	171	156	0	0	0
Torticolis spasmodique	140	224	224	502	430	392	156	270	274
Troubles de l'oculomotricité	30	79	79	0	0	0	0	0	0

Tableau 30 : Coût moyen des trois toxines botuliniques en fonction de l'indication pour une séance d'injection en 2015 et en 2017

4.5 Répartition des patients par nombre de séance d'injection

Les tableaux 31, 32 et 33 nous informent sur la répartition des patients en fonction du nombre de séances d'injection réalisé durant l'année 2015, de manière globale (tableau 31), en fonction des trois toxines botuliniques (tableau 32) ou en fonction des indications (tableau 33).

1 séance	2 séances	3 séances	4 séances	5 séances	Total
535	234	129	28	4	930*
58%	25%	14%	3%	0,40%	100

* Ont été exclues : 6 fiches sans nom de patient et 5 fiches sans date d'administration

Tableau 31 : Répartition des patients en fonction du nombre de séance d'injection

Pourcentage de patient	TOXINES		
	BOTOX®	DYSPOURT®	XEOMIN®
1 séance	59%	67%	47%
2 séances	29%	18%	25%
3 séances	10%	14%	18%
4 séances	2%	1%	9%
5 séances	0%	0%	1%

Tableau 32 : Répartition des patients par toxine en fonction du nombre de séance d'injection

Pourcentage de patient	INDICATIONS						
	SPASTICITE	DYSFONCTION VESICALE	BLEPHAROSPASME	SPASME HEMIFACIALE	TORTICOLIS SPASMODIQUE	TROUBLE DE L'OCULOMOTRICITE	AUTRES
1 séance	47%	70%	73%	81%	40%	100%	82%
2 séances	29%	28%	20%	15%	7%	0%	11%
3 séances	21%	2%	7%	4%	27%	0%	6%
4 séances	4%	0%	0%	0%	24%	0%	0%
5 séances	0,50%	0%	0%	0%	2%	0%	0%

Tableau 33 : Répartition des patients en fonction de l'indication et du nombre de séance d'injection

D'après le tableau 32, les patients sous XEOMIN® ont eu plus de séance d'injection par année que les patients sous BOTOX® ou DYSPORT®.

L'indication où les patients pratiquent le plus de séance d'injection est le torticolis spasmodique. Ceci est cohérent avec le fait que le délai minimum entre deux injections pour cette indication est le plus court pour les trois toxines (2 mois pour BOTOX® et DYSPORT® et 10 semaines pour XEOMIN® contre 3 mois pour les autres indications de manière générale)

Toutefois il est important de prendre en compte le fait que la fréquence des séances par patient ne dépend pas que de la clinique mais aussi de manière non négligeable de l'organisation du service et des disponibilités des injecteurs. Ces résultats sont donc à prendre avec précaution.

4.6 Informations communiquées par l'Hôpital Edouard Herriot et l'Hôpital de la Croix Rousse concernant leur utilisation de toxine botulinique

Service	Indications	choix spécialité
Radiologie	Injection intra salivaire pour "mise au repos" de la glande parotide (le plus souvent)	Plutôt le DYSPORT®
Urologie	Hyperactivité vésicale idiopathique +++ Quelques vessies neurologiques Rares injections dans le sphincter urinaire / prostate sur des hypertonies sphinctériennes.	Exclusivement BOTOX®
Dermatologie	Esthétique Hyperhidrose	VISTABEL®
Exploration fonctionnelle digestive	Injection intra-œsophagienne (trouble moteur) très exceptionnelle dans le pylore (1 fois) et sphincter inférieur de l'œsophage	BOTOX®
Cadre URO ORL	Injection intradétrusorienne rares injections lors d'endoscopie ORL	BOTOX® ; Ponctuellement DYSPORT (pour RX PAV B)

Tableau 34 : Informations communiquées par l'Hôpital Edouard Herriot concernant leur utilisation de toxine botulinique.

Service	Indications	Spécialité
Chirurgie maxillo-faciale	Syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur Névralgies chroniques hémifaciales Hypertrophie musculaire massétérine Bruxisme Syndrome de Frey Arthrose dégénérative de la mâchoire avec trismus	BOTOX®
	Paralysie faciale	BOTOX® / DYSPORT®
Chirurgie plastique esthétique et reconstructrice	Paraplégie spastique post traumatique Paralysie hémifrontale Hyperhidrose	DYSPORT®
Urologie	Vessie neurologique avec une hyper activité vésicale (paraplégie)	BOTOX®
Chirurgie générale et digestive et de la transplantation hépatique	Hypertonie sphinctérienne compliquée d'une ischémie de la muqueuse locale avec des fissures anales à répétition	BOTOX®

Tableau 35 : Informations communiquées par l'hôpital de la Croix Rouse concernant leur utilisation de toxines botulinique.

Les tableaux 34 et 35 nous permettent de faire le point sur l'utilisation des toxines botuliniques à l'Hôpital Edouard Herriot et à l'Hôpital de Croix-Rousse.

Nous remarquons que dans les deux établissements, les toxines botuliniques sont utilisées dans des indications conformes à l'AMM mais également dans de nombreuses indications hors référentiel.

5. Discussion

Initialement utilisées dans le strabisme, le blépharospasme et le torticolis spasmodique, les toxines botuliniques sont aujourd'hui utilisées dans de nombreuses spécialités dans le cadre d'indications thérapeutiques variées, parfois hors AMM. Ce sont des produits complexes qui représentent une dépense en constante augmentation pour les hôpitaux.

L'objectif de cette étude était de réaliser le bilan des indications des trois toxines botuliniques durant l'année 2015 aux HCL afin de faire le point sur les besoins des utilisateurs et de décider d'une stratégie achat. Cette étude s'inscrit dans les projets du groupe de travail portant sur les toxines botuliniques mis en place par le COMEDIMS des HCL.

Le travail réalisé dans cette étude a permis de relever plusieurs éléments.

En premier lieu, il a confirmé la difficulté du switch entre toxine. En effet, malgré la forte demande des prescripteurs d'introduire XEOMIN® en essai, nous remarquons que celui-ci n'a été que très peu utilisé et n'a ainsi pas eu l'impact espéré. Ces difficultés et réticences de la part des prescripteurs peuvent s'expliquer par le fait que les trois toxines ne sont pas équivalentes, tout d'abord de par leurs indications AMM, mais également de par leur unité. Effectivement, les unités ne sont pas les mêmes en fonction des spécialités. Il existe une non équivalence de celles-ci pour une même indication. En dépit des publications présentes sur la bioéquivalence et le switch des toxines, il n'est pas toujours évident pour les prescripteurs de changer de molécule chez un patient en situation clinique complexe et équilibré par une autre spécialité. La diversité des modalités d'utilisation et de préparation de produit est également un élément à prendre en compte pour expliquer la difficulté du switch des toxines.

Cette étude permet également de mettre en évidence la diversité des indications rencontrées. En effet, aux HCL, la toxine est utilisée à la fois dans des indications conformes à l'AMM

mais aussi dans de nombreux cas hors référentiel. De par son mode d'action singulier, c'est un agent thérapeutique très polyvalent retrouvé dans des spécialités très variées. On le retrouve aussi bien en Urologie, Neurologie, Médecine Physique et Réadaptation et Dermatologie qu'en Ophtalmologie, Chirurgie maxillofaciale, Chirurgie digestive, ... Ainsi, la diversité des situations cliniques rencontrées nous ont permis de mieux comprendre la disparité des posologies utilisées.

De par cette étude, nous avons pu par ailleurs constater que BOTOX® était la toxine botulinique la plus utilisée aux Hospices civils de Lyon. Ceci peut s'expliquer par le fait que ce soit la toxine historique c'est-à-dire la première toxine à être commercialisée. De plus, elle possède à l'heure d'aujourd'hui le panel d'indications AMM le plus large. Cette position explique également la difficulté de négociation avec les fournisseurs, notamment lorsque le fournisseur connaît sa position en terme d'indications.

Néanmoins, cette analyse fut l'objet de plusieurs limites. Tout d'abord il a été difficile d'obtenir un rendu exhaustif des fiches de suivi par les différents établissements. En effet, alors que le GHS et l'Hôpital René Sabran nous ont rendu de manière quasi exhaustive les informations relatives à leur utilisation de toxines botuliniques, l'Hôpital Neurologique par exemple à quant à lui rencontrer des difficultés concernant le rendu des fiches de suivi, notamment en raison de la charge de travail supplémentaire demandé. Ceci constitue un biais non négligeable dans l'étude qui a dû être pris en compte lors de l'analyse des résultats obtenus.

D'autre part, au vu de la quantité importante de données à analyser (1539 fiches), il n'a pas toujours été évident d'obtenir des informations de qualité. En effet que ce soit lors du remplissage des fiches par les prescripteurs ou lors de la saisie des données sur le logiciel Access, des erreurs étaient facilement réalisables. Des corrections et une mise à jour de la base de données ont dues être réalisées en aval afin d'obtenir les résultats les plus justes possible. Malgré le travail effectué, des erreurs et des informations manquantes étaient encore présentes dans la base constituant ainsi un autre biais de l'étude.

Lors de cette analyse, nous avons défini des posologies moyennes par indication, cependant au vu du faible nombre de fiches de suivi récolté pour certaines indications, ces résultats sont à interpréter avec prudence. Par exemple, les posologies moyennes calculées pour XEOMIN® dans le blépharospasme ne reflètent pas la réalité des posologies rencontrées en clinique. Il en

est de même pour la spasticité où selon le nombre de muscles injectés, la posologie peut énormément varier d'un patient à l'autre dans cette indication. Toutefois, ceci nous a tout de même permis d'obtenir un aperçu des posologies rencontrées par indication et de percevoir la diversité des situations cliniques.

Pareillement, l'analyse du coût moyen réalisé à partir de posologie moyenne par séance d'injection en fonction des trois toxines constitue une information intéressante mais à manipuler avec prudence. Néanmoins, il serait intéressant de calculer le coût réel d'une séance d'injection pour un patient donné. En effet la posologie utilisée pour faire le calcul serait réelle rendant la comparaison du coût des trois toxines plus pertinente.

L'hôpital Edouard Herriot et l'hôpital de Croix Rousse, peu utilisateurs, n'ont pas participé au suivi des toxines à l'aide des fiches de suivi mais une synthèse des principales indications nous a été communiquée par écrit. Ceci nous a permis uniquement d'avoir un aperçu concernant leur utilisation de la toxine botulinique. Toutefois, les informations communiquées n'ont pas été suffisantes pour réaliser une analyse complète.

Enfin, l'avantage du XEOMIN® concernant la non-immunogénicité n'a pas pu être vérifié au cours de ce travail du fait d'un délai trop court de l'étude.

Toutefois, cette étude s'est avérée très intéressante et enrichissante à mener et constitue une base réelle de discussion et d'échange avec les prescripteurs. Ceci a pour intérêt tout d'abord d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients mais également d'être une aide à la prise de décision de nouvelles stratégies d'achat.

A la suite de cette étude, Les trois toxines ont été maintenues au marché, de façon à laisser le choix aux prescripteurs en fonction de la clinique. Les fiches de suivi des toxines botuliniques ont continué à être remplies par les prescripteurs, notamment sur l'hôpital Henry Gabrielle, où des données supplémentaires ont été intégrées. Une nouvelle version plus complète de la fiche de suivi a été élaborée. Cette nouvelle version de la fiche de suivi est présentée en Annexe 5.

Le groupe de travail toxine continue à se réunir régulièrement. Il prendra en compte notamment pour ses décisions, les évolutions en termes d'AMM, les publications mais également les évolutions réglementaires et financières.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Doris BATTAGLI

Les toxines botuliniques sont des produits complexes, coûteux, avec des indications thérapeutiques diverses, parfois hors AMM. Les Hospices Civils de Lyon disposaient depuis plusieurs années de deux toxines botuliniques, DYSPORT® et BOTOX®. La demande des utilisateurs était forte pour faire référencer la troisième toxine botulinique disponible sur le marché, XEOMIN®.

Dans ce contexte, un groupe de travail portant sur les toxines botuliniques a été mis en place en octobre 2014 aux Hospices Civils de Lyon, sous l'égide de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles. L'objectif de ce groupe était de clarifier le champ d'indications des différentes toxines et de faire le point sur les besoins des utilisateurs afin de décider d'une stratégie achat. Dans ce cadre, XEOMIN® a été mis en essai à partir de janvier 2015 pour une durée prévue d'1 an.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre des projets de ce groupe et réalise le bilan des utilisations des trois toxines botuliniques durant l'année 2015 aux HCL.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue de la littérature afin de décrire ce qu'est la toxine botulinique, quelles sont ses caractéristiques et ses grandes indications.

Dans un deuxième temps, nous avons présenté l'étude proprement dite avec la méthodologie utilisée et les résultats obtenus au cours de l'année 2015. Pour cette étude, nous avons rédigé une fiche de suivi de l'administration des toxines botuliniques que nous avons distribué dans les différents services utilisateurs. Les informations fournies par les prescripteurs sur ces fiches nous ont ensuite permis d'établir une base de données. L'analyse de ces données nous a permis de définir les principales indications des toxines botuliniques aux HCL, les principaux prescripteurs et de définir par indication et par produit des posologies moyennes.

Le travail réalisé dans cette thèse a permis de souligner plusieurs points. Tout d'abord, il a confirmé la difficulté du switch entre toxines, d'une part du fait de la non équivalence des AMM mais également de la non équivalence des unités pour une même indication. Il a d'autre

part mis en évidence les difficultés et les réticences des prescripteurs à changer de toxine chez les patients équilibrés par une spécialité. Ceci explique que la mise en essai du XEOMIN® n'ait pas eu l'impact espéré. Par ailleurs, ce travail a montré la diversité des modalités d'utilisation, en termes de préparation et de dilution de produit. Il a montré également la diversité des situations cliniques auxquelles les prescripteurs doivent faire face, expliquant la disparité des posologies utilisées.

Cette étude constitue une base de réflexion importante et intéressante pour communiquer avec les principaux utilisateurs. Elle nous a aussi servi de point de départ à la définition d'une nouvelle stratégie achat.

BIBLIOGRAPHIE

1. Poulain B. [Botulinum neurotoxin]. Rev Neurol (Paris). janv 2010;166(1):7-20.
2. Poulain B, Humeau Y. [Mode of action of botulinum neurotoxin: pathological, cellular and molecular aspect]. Ann Réadapt Médecine Phys Rev Sci Société Fr Rééduc Fonct Réadapt Médecine Phys. juill 2003;46(6):265-75.
3. Beylot C. [Different botulinum toxins and their specifications]. Ann Dermatol Venereol. mai 2009;136 Suppl 4:S77-85.
4. Résumé des Caractéristiques du Produit xeomin [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67411667&typedoc=R&ref=R0220990.htm>
5. Résumé des Caractéristiques du Produit botox [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0195740.htm>
6. Résumé des Caractéristiques du Produit dysport [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204924.htm>
7. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. Eur J Neurol. déc 2009;16 Suppl 2:2-5.
8. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. Toxins. 4 mars 2016;8(3).
9. Cofemer. Toxines botuliques : mode d'action.<http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/ToxBotAct.pdf> (consulté le 28.07.17) [Internet]. [cité 28 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/ToxBotAct.pdf>

10. Neurone et influx nerveux [Internet]. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur:
<http://www.afblum.be/bioafb/neurone/neurone.htm>
11. B Poulain EL. [Mechanisms of action of botulinum toxins and neurotoxins]. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2009;136 Suppl 4:S73-6.
12. Tschanz C [b1] (analytic), Salomon D [b1] (analytic), Magistris MR [b2] (analytic). *Toxine botulique : une révolution thérapeutique : Dermatologie (French)*. *Botullnum Toxin Ther Revolutlon Engl*. cover date 2003;61(2434):854-8.
13. Marine Medina. *Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées [thèse d'exercice de médecine]*. Bordeaux; 2014.
14. VIDAL Hoptimal. [http://vidalfrance.com/solutions/solutions-professionnels/vidal-hoptimal/\(consulté le 28.07.17\)](http://vidalfrance.com/solutions/solutions-professionnels/vidal-hoptimal/(consulté%20le%2028.07.17)) [Internet]. [cité 28 juill 2017]. Disponible sur:
<http://vidalfrance.com/solutions/solutions-professionnels/vidal-hoptimal/>
15. Sebbon J, Even-Schneider A. Autres indications de la toxine botulique. *Kinésithérapie Sci.* :35-8.
16. Durand A, Serment G. Toxines botuliques : utilisation pratique. *Ann Réadapt Médecine Phys*. juill 2003;46(6):386-8.
17. Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 1 févr 2006;13:21-9.
18. Brisinda G, Sivestrini N, Bianco G, Maria G. Treatment of Gastrointestinal Sphincters Spasms with Botulinum Toxin A. *Toxins*. 29 mai 2015;7(6):1882-916.
19. Simon O, Raibaut P, Faucher M, Sheik-Ismael S, Amarenco G. [Botulinum toxin in headache]. *Ann Readaptation Med Phys Rev Sci Soc Francaise Reeduction Fonct Readaptation Med Phys*. juill 2003;46(6):312-8.

20. Truong D, Hallett M, Zachary C, Dressler D. Toxine Botulique thérapeutique: Guide d'utilisation. John Libbey Eurotext; 2017. 327 p.
21. ALLERGAN.Botox Full Prescribing Information [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf
22. IPSEN.Dysport Full Prescribing Information [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: <http://dysport.com/welcome/downloads/Dysport%20Full%20Prescribing%20Information.pdf>
23. MERZ.Xeomin Full Prescribing Information [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: <http://www.xeomin.com/consumers/pdf/xeomin-full-prescribing-information.pdf>
24. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA SPASTICITE [Internet]. [cité 16 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af854c30b202846ab35.pdf
25. Mazlout H, Kamoun Gargouri H, Triki W, Kéfi S, Brouer J, Afrit MA El, et al. Efficacité et tolérance de la toxine botulique dans l'hémispasme facial. *J Fr Ophtalmol.* mars 2013;36(3):242-6.
26. Interactions médicamenteuses - thesaurus.pdf [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/thesaurus.pdf>
27. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. *Exp Neurol.* sept 1997;147(1):96-102.
28. Herrmann J, Geth K, Mall V, Bigalke H, Schulte Mönning J, Linder M, et al. Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol.* mai 2004;55(5):732-5.

29. Dressler D, Bigalke H. Immunological aspects of botulinum toxin therapy. *Expert Rev Neurother.* mai 2017;17(5):487-94.
30. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mars 2004;19 Suppl 8:S92-100.
31. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biol Targets Ther.* 9 déc 2010;4:325-32.
32. Gay S, Egon G. Spasticité. *Physiothérapie, mesures préventives et traitements.* *Ann Fr Anesth Réanimation.* juin 2005;24(6):663-6.
33. Ben Smaïl D, Kiefer C, Bussel B. [Clinical evaluation of spasticity]. *Neurochirurgie.* mai 2003;49(2-3 Pt 2):190-8.
34. Index de Barthel. Cofemer [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/Barthel2.pdf>
35. Urofrance: Article [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/hyperactivite-vesicale-idiopathique-de-la-femme-et-systeme-nerveux-autonome.html>
36. Cornu J-N, Haab F. Traitements pharmacologiques de l'hyperactivité vésicale idiopathique : revue de la littérature. *Prog En Urol.* avr 2013;23(4):227-36.
37. Hermieu J-F, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler É, Cosson M, Costa P, et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Prog En Urol.* déc 2013;23(17):1457-63.
38. Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert L. Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. *Ann Urol.* 1 juin 2005;39(3):105-15.

39. Tranchant C. [Focal dystonia: clinical, etiologic and therapeutic aspects]. Rev Neurol (Paris). déc 2000;156(12):1087-94.
40. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. Adv Neurol. 1998;78:1-10.
41. Huang X-F, Wang K-Y, Liang Z-H, Du R-R, Zhou L-N. Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. Eur Neurol. 2015;73(5-6):337-41.
42. Benign Essential Blepharospasm Research Foundation. BLEPHAROSPASME ESSENTIEL. (BEBRF). [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.blepharospasm.org/french.pdf>
43. Wabbels B, Jost WH, Roggenkämper P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. J Neural Transm. 1 juin 2011;118(6):925-43.
44. Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, Michaelides EM, Sekula RF, Bulsara KR, et al. Hemifacial Spasm and Neurovascular Compression, Hemifacial Spasm and Neurovascular Compression. Sci World J Sci World J. 28 oct 2014;2014, 2014:e349319.
45. Spasme de l'hémiface J Magnan.pdf.
46. Chabert G, Carré E. Elaboration d'un guide pratique d'utilisation des substituts osseux aux Hospices civils de Lyon. Lyon, France: Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.
47. Financement des établissements de santé [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2010 [cité 25 avr 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/article/financement-des-etablissements-de-sante>
48. Manuel des groupes homogènes de malades [Internet]. [cité 26 avr 2017]. Disponible sur: http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2708/volume_1.pdf

49. Spécialités pharmaceutiques en SSR | Publication ATIH [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/specialites-pharmaceutiques-en-ssr>

50. Truong DD, Jost WH. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord.* sept 2006;12(6):331-55.

51. Grosse J, Kramer G, Jakse G. Comparing two types of botulinum-A toxin detrusor injections in patients with severe neurogenic detrusor overactivity: a case-control study. *BJU Int.* sept 2009;104(5):651-6.

52. Bottet F, Peyronnet B, Boissier R, Reiss B, Previnaire JG, Manunta A, et al. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. *Neurourol Urodyn* [Internet]. 2017 [cité 15 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.readcube.com/articles/10.1002/nau.23291>

53. Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int.* 1 mai 2006;97(5):1030-4.

ANNEXES

Annexe 1 : Indication AMM des 3 toxines botuliniques A (vidal)

Annexe 2 : Indice de barthel

Annexe 3 : Mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF)

Annexe 4 : Fiche de suivi

Annexe 5 : Fiche de suivi nouvelle version

Annexe 1 : Indication AMM des 3 toxines botuliniques A (vidal)

BOTOX® 50, 100, 200 UI Unités Allergan	DYSPORT 300, 500 UI Unités Speywood	XEOMIN 50, 100 UI Unités DL50
Adultes et enfants de plus de 12 ans Blépharospasme 100 UI/oeil	Adulte Blépharospasme 120 UI /oeil	Adulte : blépharospasme 100UI
Adultes et enfants de plus de 12 ans Spasme hémifacial 100 UI/séance	Adulte Spasme hémifacial 120 UI/oeil	
Adultes et enfants de plus de 12 ans Torticolis spasmodique 300 UI/séance	Adulte Torticolis spasmodique 1000 UI/séance	Dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) 300 UI
Adultes et enfants de plus de 12 ans Troubles de l'oculomotricité ; strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente Strabisme: 1,25 à 5UI en fonction des muscles		
Adultes Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou membres inférieurs 6UI/kg/séance	Adulte Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou membres inférieurs 1500 UI/séance	Adulte Spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral. 400UI
Enfants de 2 ans et plus Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou membres inférieurs Hémiplégie: 4U/kg Diplégie: 6U/kg 15UI/kg/séance	Enfant à partir de 2 ans Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs. 1000 UI/ séance	
Adultes Dysfonctions vésicales : -Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique. 100UI/séance -Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (BM, SEP) 200UI/séance		
Adultes et enfants de plus de 12 ans Hyperhidrose axillaire sévère 50UI/aisselle		
Délai entre deux séances 3 mois pour spasticité, dysfonctions vésicales 4 mois pour hyperhidrose 10 semaines pour torticolis spasmodique 2 mois pour autres	Délai entre deux séances 2 mois pour le blépharospasme, torticolis spasmodique, spasme hémifacial 3 mois pour la spasticité	Délai entre deux séances 3 mois

Annexe 2 : Index de Barthel

Nom :	Étiquettes du patient
Prénom :	
Date de naissance :	
Service :	
Hôpital/Centre MPR :	
Examineur :	
Date du jour :	

Index de Barthel

Cet index est fiable, sensible et reproductible, ce qui en fait un outil de référence.

Cet indice comporte 10 items (relatant, appareil par appareil, les activités de la vie quotidienne), chacun étant coté de 0, 5, 10 ou 15 (pour seulement deux d'entre eux). Le score final correspond à la somme des nombres obtenus par chaque item. Le chiffre 100 équivaut à un score d'indépendance complète.

Coter 0 si l'activité est impossible.

Alimentation

10	Indépendant. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable.	■
5	À besoin d'aide par exemple pour couper.	■
0	Dépendance.	■

Contrôle sphinctérien

10	Continence.	■
5	Fuites occasionnelles.	■
0	Incontinence ou prise en charge personnelle si sonde vésicale à demeure.	■

Anorectal

10	Continence. Capable de s'administrer un lavement ou un suppositoire.	■
5	Accidents occasionnels. À besoin d'aide pour un lavement ou un suppositoire si nécessaire.	■
0	Incontinence	■

W.C.

10	Indépendance.	■
5	Intervention d'une tierce personne.	■
0	Dépendance.	■

Soins personnels

5	Possible sans aide.	■
0	Dépendance complète.	■



Bain

- | | | |
|---|----------------------|---|
| 5 | Possible sans aide. | ■ |
| 0 | Dépendance complète. | ■ |

Habillage

- | | | |
|----|---|---|
| 10 | Indépendance (pour boutonner un bouton, fermer une fermeture éclair, lacer ses lacets, mettre des bretelles). | ■ |
| 5 | A besoin d'aide, mais fait la moitié de la tâche en un temps correct. | ■ |
| 0 | Dépendance complète. | ■ |

Transfert du lit au fauteuil

- | | | |
|----|---|---|
| 15 | Indépendant, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant. | ■ |
| 10 | Peut s'asseoir mais doit être installé. | ■ |
| 5 | Capable de s'asseoir, mais nécessite une aide maximale pour le transfert. | ■ |
| 0 | Incapacité totale. | ■ |

Déplacements

- | | | |
|----|---|---|
| 15 | Marche avec soutien ou pas, pour faire plus de 50 mètres. | ■ |
| 10 | Marche avec aide pour faire 50 mètres. | ■ |
| 5 | Indépendant pour faire 50 mètres en fauteuil roulant. | ■ |
| 0 | Dépendance complète. | ■ |

Escaliers

- | | | |
|----|--|---|
| 10 | Indépendant, peut se servir de cannes. | ■ |
| 5 | A besoin d'aide ou de surveillance. | ■ |
| 0 | Incapacité totale. | ■ |

Score total



Annexe 3 : Mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF)

Mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF)

Indépendance : 7 : indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger).

6 : indépendance modifiée (appareil, adaptation).

Dépendance modifiée : 5 : surveillance. **4** : aide minimale (autonomie = 75 % +).

3 : aide moyenne (autonomie = 25 % +).

Dépendance complète : 2 : aide maximale (autonomie = 25 % +).

1 : aide totale (autonomie = 0 % +).

	Entrée	Séjour	Sortie	Suivi
Soins personnels				
A Alimentation	■	■	■	■
B Soins de l'apparence	■	■	■	■
C Toilette	■	■	■	■
D Habillage - partie supérieure	■	■	■	■
E Habillage - partie inférieure	■	■	■	■
F Utilisation des toilettes	■	■	■	■
G Vessie	■	■	■	■
H Intestins	■	■	■	■
Mobilité, transferts				
I Lit, chaise, fauteuil roulant	■	■	■	■
J w.c.	■	■	■	■
K Baignoire, douche	■	■	■	■
Locomotion				
L Marche*, fauteuil roulant*	M ■ F ■	M ■ F ■	M ■ F ■	M ■ F ■
M Escaliers	■	■	■	■
Communication				
N Compréhension**	A ■ V ■	A ■ V ■	A ■ V ■	A ■ V ■
O Expression***	V ■ N ■	V ■ N ■	V ■ N ■	V ■ N ■
Conscience du monde extérieur				
P Interactions sociales	■	■	■	■
Q Résolution des problèmes	■	■	■	■
R Mémoire	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

M** : marche - ***F** : fauteuil roulant - *A** : auditive - ****V** : visuelle

*****V** : verbal - *****N** : non verbal

Remarque : si un élément n'est pas vérifiable, cocher niveau 1.



BATTAGLI Doris

Utilisation des toxines botuliniques aux Hospices Civils de Lyon : bilan 2015 des indications

RESUME

Les toxines botuliniques sont utilisées dans de nombreuses spécialités. Ce sont des produits complexes, coûteux, avec des posologies variables selon les indications. Les Hospices Civils de Lyon (HCL) disposaient depuis plusieurs années de deux toxines botuliniques, DYSPORT® et BOTOX®. La demande des utilisateurs était forte pour faire référencer la troisième toxine botulinique disponible sur le marché, XEOMIN®.

Dans ce contexte, un groupe de travail sur les toxines botuliniques a été mis en place en octobre 2014 par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) aux Hospices Civils de Lyon. Il a pour but de clarifier le champ d'indications des différentes toxines et de faire le point sur les besoins des utilisateurs afin de décider d'une stratégie achat. Dans ce cadre il a été décidé en janvier 2015 de mettre en essai XEOMIN® pour une durée de 1an.

Pour répondre aux objectifs de ce groupe, nous avons tout d'abord fait le point sur la bibliographie puis nous avons réalisé une étude sur l'utilisation des toxines botuliniques aux HCL durant l'année 2015. Les résultats nous ont permis de définir les principales indications des toxines botuliniques aux HCL, les principaux prescripteurs et de définir par indication et par produit des posologies moyennes.

Cette étude constitue une base de réflexion intéressante pour communiquer avec les principaux utilisateurs. Elle constitue une aide à la définition d'une nouvelle stratégie achat.

MOTS CLES

Toxine botulinique
Indications
Bilan
Stratégie achat

JURY

Dr CARRE Emmanuelle, PH
Pr LOCHER François, PU-PH
Pr LUAUTE Jacques, PU-PH
Dr ARMOIRY Xavier, PH

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 28 septembre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

22, rue Constantine – 69001 Lyon