



**HAL**  
open science

## Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble

Anne-Sophie Sar

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Sar. Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01689595

**HAL Id: dumas-01689595**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01689595v1>**

Submitted on 22 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

REFLEXION SUR LA MANIERE DE SECURISER LE CIRCUIT DE LA TOXINE  
BOTULIQUE AU CHU DE GRENOBLE

THÈSE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*DIPLÔME D'ÉTAT*

Anne-Sophie SAR

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 21/01/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le professeur Benoit Allenet

Membres :

M. Etienne Brudieu (directeur de thèse) Praticien hospitalier pharmacien des hôpitaux au pôle pharmacie du CHU de Grenoble et directeur de thèse

Mme Isabelle Rieu, Responsable Qualité Circuit des Médicaments et des DMS - CHU Grenoble; Professeur Associé Qualitologie - UJF Grenoble

Mme Prudence Gibert, Pharmacien assistant spécialiste au CHU de Grenoble

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

# Liste des enseignants de l'UFR de pharmacie de Grenoble:



Affilié au site par Lucette FAURE NEUHAUSER

Assistante du Doyen

[Lucette.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lucette.Faure@ujf-grenoble.fr)

Domaine de la Merle - BP 170 La Tronche

38042 Grenoble Cedex 9 - France

Téléphone : 04 76 63 71 00 - Fax : 04 76 63 71 70

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2015-2016

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahène	D3	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoît	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

\*D1 : Département « Médecines Biologiques des Maladies et des Traitements (M&BT) »

D2 : Département « Chimie Physicochimie et Médecines »

D3 : Département « Chimie, Chimie et Spécialisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Biologie Immunologique, Microbiologique et Infectieuse des Maladies et Médecines associées »

D5 : Département « Médecines et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3365 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	L.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM -UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI UMI 3365 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Rendée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent	-	
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553

D2 : Département « Mécanisme Biogéochimique Métabolique et des Toxicités » (M2EMT)  
D3 : Département « Biomécanique, Physiologie et Métabolisme »  
D4 : Département « Origine, Évolution et Spécialisation des Principes Actifs des Médicaments »  
D5 : Département « Biomécanique, Métabolisme et Toxicité des Métabolites et Médicaments »  
D6 : Département « Mécanisme et Produits de Toxicité »  
D7 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne-Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatoimir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROULLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRH : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
et de Cognition et Ontogénèse

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

IHS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Rogot

LAIM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

D1 : Département « Médecines Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBT) »

D2 : Département « Biomécanique et Physiologie des Maladies »

D3 : Département « Origine, Évolution et Optimisation des Pratiques Actives des Maladies »

D4 : Département « Biomécanique, Biométrie et Informatique des Maladies et Méthodes associées »

D5 : Département « Méthodes et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

LIBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Mise à jour le 13 octobre 2015

LCIM : Laboratoire Chimie et Biologie des  
Métaux LCIB : Laboratoire de Chimie  
Inorganique et Biologie LECA : Laboratoire  
d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
MCU : Maître de Conférences des Universités  
MCU-PIH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens  
Hospitaliers  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
PU : Professeur des Universités  
PU-PIH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la  
Modélisation  
UMR: Unité Mixte de Recherche  
UVHCE: Unit of Virus Host Cell Interactions

\*U : Département « Mécanisme Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBT) »  
II : Département « Chimie Physicochimique et Médicament »  
II : Département « Origine, Chimie et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »  
DE : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »  
DE : Département « Médecine sociale et Prévalence de Santé »  
DE : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

## Remerciements

*A mon président de thèse,*

### **M. Benoit Allenet**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse. C'est un immense honneur que vous m'accordez d'encadrer ce travail qui clôture ma formation de pharmacien. Je vous remercie également pour vos précieux conseils et votre confiance. Veuillez trouver ici la preuve de ma sincère reconnaissance, de mon profond respect et de mon admiration.

*A mon directeur de thèse,*

### **M. Etienne Brudieu**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail, je vous en remercie et vous remercie également pour votre disponibilité, la patience dont vous avez fait preuve à l'égard de mes travaux, et pour votre orientation pertinente qui m'a conduit à présenter cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de ma gratitude.

*A mes juges,*

### **Mme Isabelle Rieu**

### **Mme Prudence Gibert**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail, pour l'intérêt et le temps que vous y avez consacré, veuillez trouver ici mes profonds remerciements.

*A mes professeurs et au doyen M. Christophe Ribuot de l'université Joseph Fourier,*

Pour m'avoir transmis leurs connaissances, avoir su m'aiguiller pertinemment et avoir été à l'écoute tout au long de mon cursus, pour faire de moi un futur professionnel de santé comme je m'évertue à l'être aujourd'hui.

*A tous les membres des services de soins du CHU de Grenoble*

Pour leur accueil, leur partage de savoir et d'expériences et le temps qu'ils m'ont accordé pour mener à bien cette thèse.

A tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre m'ont soutenue ou aidée dans la réalisation de ce travail.

## **Remerciements personnels**

*A ma maman,*

Pour son imperturbable soutien, ses encouragements présents tout au long de mes études et sa patience, son écoute et son calme avec toujours de bons conseils à l'appui. Sans elle, je n'en serai pas là aujourd'hui.

*A mon père,*

Pour sa contribution, sa patience et son soutien pour ce travail malgré la distance qui nous sépare.

*A ma mamie,*

Pour son soutien avant sa maladie, sa fierté vis-à-vis de mes études.

*A mes grands parents d'adoption (Edmond et Monique),*

Pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes études, leur soutien et le temps qu'ils m'ont consacré.

*A Marie-Ange, Erland ,et Jean,*

Pour leurs encouragements et accompagnement tout au long de mes études.

*A Richard, Anthony, Clément et Mélisande,*

Pour m'avoir aidé et soutenue pour l'aboutissement de ce travail.

*A mes collègues de promotion,*

Pour leurs sincères soutien et encouragements.

*A toutes les personnes qui m'ont soutenu au cours de mes études,*

Je vous dis merci.

## Liste des tableaux et figures

1. Tableau I des compositions en excipients de trois spécialités de toxine botulique
2. Tableau II résumant les recommandations de dilutions issues des AMM de chacune des spécialités
3. Tableau III présentant les caractéristiques des différentes spécialités de toxine botulique et usage thérapeutiques
4. Figure n°1 : Schéma du système qualité résumant les points clés de la réflexion sur la sécurisation du circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble
5. Figure n°2: schéma des rapports des doses BOTOX® - Dysport® rapportés dans la littérature médicale (23)
6. Figure n°3 : Recommandations de bonnes pratiques de juin 2009 émises par l'AFSAPS pour le traitement médicamenteux de la spasticité
7. Tableau IV de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau du creux axillaire
8. Tableau V de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau des muscles oculomoteurs
9. Tableau VI de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau des paupières
10. Tableau VII de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau de la face

11. Tableau VIII de résumé des caractéristiques (techniques d'injection recommandées, doses initiales, maximales et le nombre et les sites d'injection) des trois spécialités de toxine botulique au CHU de Grenoble, selon leurs AMM respectives
12. Tableau IX des consommations des spécialités de toxines botuliques sous forme d'état des lieux de janvier 2015 (23)
13. Tableau X des quantités et des prix des spécialités de toxines botuliques consommées au cours de l'année 2014 pour les services de neurologie et SRPR du CHU de Grenoble (23)
14. Tableau XI regroupant les services du CHU de Grenoble disposant d'une dotation de toxine botulique et les quantités respectives de cette dotation (état des lieux de juin 2015)
15. Tableau XII résumant les réponses des cadres des services concernés par l'utilisation de la toxine botulique, au questionnaire envoyé par mail dans le cadre de la thèse
16. Tableau XIII des indications validées par les AMM des différentes spécialités de toxine botulique
17. Tableau XIV regroupant les problématiques recensées lors d'observations des séances d'injections de toxine botulique au CHU de Grenoble en service de neurologie
18. Tableau XV résumant les dilutions effectuées en service de neurologie et propres à chaque spécialité
19. Tableau XVI des procédés d'élimination de la toxine botulique au sein des services de neurologie et d'urologie
20. Figure 4: outil qualité
21. Tableau XVII résumant les indications validées pour l'usage de chaque spécialité de toxine au CHU de Grenoble

## Liste des abréviations utilisées

AMM autorisation de mise sur le marché

ANSM agence nationale de sécurité du médicament

ATC anatomic therapeutic chemical

AVC accident vasculaire cérébral

CHU centre hospitalier universitaire

COMEDIMS Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

DL dose létale

EMG électromyogramme

FDA Food and Drug Administration

GHS Groupe Homogène de Séjour

HAS haute autorité de santé

HDJ hôpital de jour

INSERM institut national de la santé et de la recherche médicale

MCO médecine chirurgie obstétrique

MOT micro-organisme et toxique hautement pathogène

MPR médecine physique et réadaptation

PCR polymerase chain reaction

PUI pharmacie à usage intérieur

RCP résumé des caractéristiques des produits

SNAP 25synaptosomalassociatedprotein 25

SNARE Soluble NFS (N ethylmaleimidesensitive factor) attachment protein receptor

SRPR service de rééducation post réanimation

U unité

UF unité fonctionnelle

## Introduction

La toxine botulinique, plus connue sous le surnom de « *botox* » demeure dans l'esprit de la plupart des gens, une toxine anti ride par excellence.

Son essor grandissant dans de nombreuses indications thérapeutiques la fait cependant connaître sous un autre angle qui l'éloigne de plus en plus de son contexte originel.

En effet, la toxine botulique est l'une des plus puissantes toxines bactériennes offertes par la nature et c'est pourquoi il ne faut pas oublier une des fameuses notions de Paracelse lorsqu'on l'utilise en thérapeutique : « c'est la dose qui fait le poison ».

Elle agit au niveau de la jonction neuromusculaire pour induire la relaxation du muscle en le paralysant via une action sur les récepteurs cholinergiques.

Par ailleurs, il ne faut pas omettre sa possible utilisation dans le bioterrorisme, puisque ingérée par le biais d'une contamination alimentaire ou inhalée, elle peut conduire à la mort de l'homme.

Ainsi, utilisable en thérapeutique, en chirurgie esthétique ou de manière détournée, il devient aisé de comprendre l'intérêt de la sécurisation de son utilisation et plus particulièrement en milieu hospitalier, véritable fourmilière de patients et soignants.

C'est donc pour cette raison qu'une réflexion sur la sécurisation de son circuit en milieu de soins hospitaliers trouve sa place et sera développée dans les lignes qui suivent, fruit d'enquêtes réalisées au cours de l'année étudiante 2015. Le schéma suivant résume ainsi les différentes étapes du système qualité adopté pour répondre à cette problématique de réflexion sur ce circuit d'une spécialité médicamenteuse particulière contenant une des toxines la plus toxique connue.

# Système de management qualité pour la résolution de problèmes

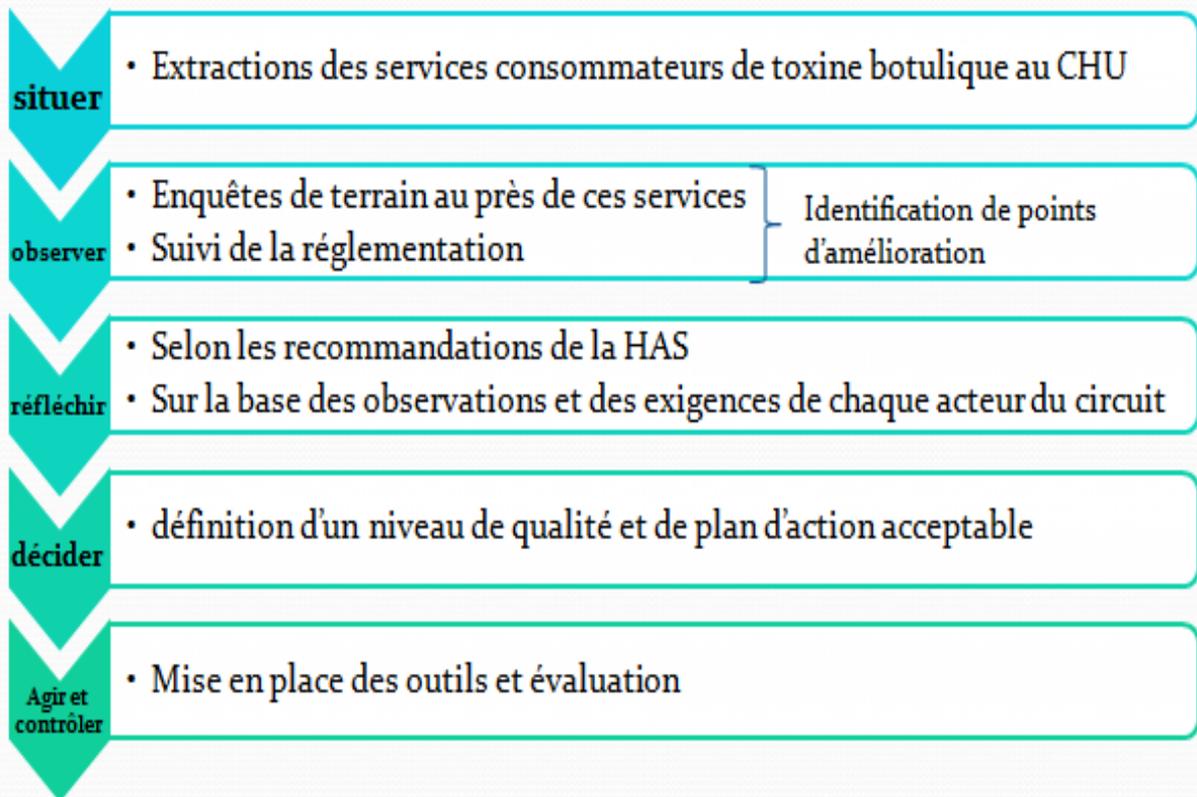


Figure 1 : Schéma du système qualité résumant les points clés de la réflexion sur la sécurisation du circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble

## Table des matières

Environnement.....	16
La toxine à son état naturel.....	16
La toxine en temps que spécialité médicamenteuse.....	19
Mode de production .....	19
Mode d'action .....	23
Importance de la dose injectée et de sa concentration .....	25
Contexte d'utilisation thérapeutique.....	26
Indication AMM des différentes spécialités médicamenteuses .....	26
Problématique d'équivalence de dose entre différentes spécialités .....	27
Les recommandations de bonnes pratiques d'utilisation.....	29
Contexte réglementaire .....	30
Les exigences réglementaires issues des AMM des différentes spécialités de toxine .....	30
Recommandations générales sur les injections.....	30
Durée et précautions particulières de conservation .....	32
Interactions médicamenteuses.....	33
Précautions particulières d'élimination et de manipulation .....	33
Traçabilité des produits.....	33
La toxine botulique au CHU de Grenoble.....	34
Les procédures d'achat de la toxine botulique au CHU de Grenoble.....	34
Description du circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble.....	39
Le référencement des spécialités de toxine botulique et les services utilisateurs .....	39
Prescription .....	41
La validation pharmaceutique des dispensations de toxine botulique .....	44
La délivrance et l'utilité d'une dotation au sein d'un service .....	48
Optimisation du circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble .....	55
Prescription .....	56
Modèle d'aide à la prescription .....	56
Référencement des indications dans le livret du CHU de Grenoble et dans INFOCENTRE ..	56
Habilitation des prescripteurs.....	57
Dispensation et traçabilité sanitaire .....	57
Quel modèle de validation des demandes ?.....	57
Quel modèle de délivrance adopter?.....	58
Administration.....	60
Perspectives de suivi et d'amélioration du circuit de la toxine botulique.....	60
Validation et diffusion d'une procédure commune d'utilisation de la toxine pour tout service utilisateur .....	60
Ce qui aurait pu être envisagé .....	61
Indications thérapeutiques en devenir et accroissement des demandes.....	62
Conclusion .....	63
Bibliographie .....	65
Annexes.....	71

## Environnement

### *La toxine à son état naturel*

Il existe 7 toxines botuliniques qui sont classées de A à G et quatre groupes de souches de *Clostridium botulinum* qui les produisent. (1)

Deux points les différencient : leur potentiel antigénique d'une part et le type de *clostridium botulinum*, bactérie anaérobie ubiquitaire et cosmopolite, qui permet leur production, d'autre part. Les types A, B et E (et plus rarement F) sont responsables du botulisme humain, C et D du botulisme animal, et G est retrouvé dans le sol.

Il existerait une souche H, gardée encore sous couvert du fait de son caractère meurtrier, le plus puissant, et de l'absence, pour le moment, d'antidote.

### Botulisme et mode de contamination

Ces toxines botuliques sont responsables, pour certaines, du botulisme humain, qui est une maladie à déclaration obligatoire en France (2) mais demeurant rare dans notre pays.

En effet, l'effet thérapeutique de cette toxine est souvent plus connu que le mode de contamination et les symptômes secondaires au botulisme.

La bactérie, *Clostridium botulinum*, sécrète la toxine responsable des symptômes qui se déclarent entre 6 heures et 10 jours et qui se caractérisent par : des premiers signes d'ordre digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) qui sont non spécifiques puis viennent ensuite des signes neurologiques : troubles de l'accommodation, paupières tombantes, troubles de l'élocution, difficulté à avaler, sécheresse de la bouche, faiblesse musculaire pouvant évoluer vers une paralysie des membres et des muscles respiratoires faute de prise en charge. Le traitement n'en demeure pas moins symptomatique car les antibiotiques n'ont aucune action sur la toxine botulique et le vaccin anti-botulique existant est réservé aux personnes exposées comme celles travaillant en laboratoire car il peut exposer à des effets indésirables importants. (1)

Si le botulisme est rare, sa mortalité n'en demeure pas moins importante si une prise en charge rapide et adéquate n'est pas instaurée.

Ainsi, la prévention face à cet agent reste la première des protections. Le mode de contamination le plus fréquent est celui d'une contamination alimentaire. En effet, *Clostridium botulinum* ne se développe qu'en absence d'oxygène, ce qui explique qu'un aliment initialement contaminé par cette bactérie puis mis sous conditionnement favorisera la multiplication de la bactérie et inéluctablement la formation de la toxine. La toxine est détruite par la cuisson à une température de 100°C pendant une dizaine de minutes. Pour ce qui est de la bactérie, celle-ci se protège, dans des conditions impropres à son développement, par la formation de spores qui ne sont inactivées qu'après une exposition à une température de 120°C pendant une vingtaine de minutes (pouvant être une chaleur humide obtenue dans un autoclave ou un autocuiseur). (1)

Le groupe 1 de souche de *Clostridium botulinum* est responsable de la formation de la neurotoxine de type A entre autre. Ce groupe est constitué de bactéries protéolytiques, lipolytiques, fermentant glucose, fructose (+/-), maltose (+/-). Leur température de croissance est de 35 à 40°C et la température minimale de croissance et de formation des toxines est de 10°C environ. La thermorésistance des spores qui est élevée permet l'établissement de barème de température de stérilisation des conserves alimentaires. (1)

### Botulisme et pathologie

Les types de botulisme reconnus sont:

- le botulisme infantile dû à la colonisation de l'intestin, encore immature, du nouveau né, par la bactérie ;
- le botulisme alimentaire dû à l'ingestion de toxine botulique préformée dans un aliment ;
- le botulisme par blessure, consécutif à la contamination d'une plaie par la bactérie comme dans le cas du tétanos.

Le botulisme par inhalation existe, mais relève d'un usage détourné de la toxine par le bioterrorisme (par libération de toxine dans des aérosols) et la dose létale est alors de 2 ng de toxine botulique par kg. (3)

Enfin le botulisme iatrogène est un effet secondaire indésirable pouvant survenir à la suite d'une injection de toxine, alors utilisée en thérapeutique, et se caractérise par une faiblesse clinique et des anomalies électro physiologiques.

### Mesures préventives

Une attention particulière doit être apportée aux conserves préparées à la maison, et aux denrées alimentaires conservées ou fermentées de manière générale, pour éviter les types de contaminations alimentaires, les plus fréquents. En outre l'OMS donne cinq clés de prévention visant à : avoir une hygiène rigoureuse, séparer les aliments crus et cuits, adopter une bonne cuisson des aliments, les conserver à bonne température et utiliser de l'eau et des produits surs.

Pour éviter le botulisme iatrogène, un encadrement rigoureux de la préparation, dilution, et injection de la toxine sont nécessaires afin de l'éviter au maximum ; d'où une sécurisation nécessaire de son circuit en milieu de soin.

### Une relation dose effet de la toxine

Il existe une relation dose-effet pour cette toxine qui est considérée à l'heure actuelle comme le poison le plus puissant qui existe. A ce jour, on considère la toxine botulique A comme la plus active. La dose létale pour un adulte est estimée entre 100 ng et 1µg par voie parentérale et 70 µg (soit 1µg par kg) par voie orale. Plus la quantité de toxine, de bactérie ou de spore administrée est croissante, plus la maladie sera d'apparition rapide et de sévérité importante. (1)

Par la suite, les propos développés ne concerneront plus que la toxine botulique de type A sauf précision particulière.

### Structure de la neurotoxine

La toxine de type A est un polypeptide à deux chaînes, une lourde qui lie la toxine au récepteur neuronal et permet ainsi la translocation de la seconde chaîne : appelée chaîne légère et porteuse de l'activité enzymatique responsable de l'effet de la toxine. Ces deux chaînes sont reliées entre elles par un pont disulfure. (4)

## ***La toxine en temps que spécialité médicamenteuse***

### **Mode de production**

#### Un contexte de production particulier

La toxine botulique appartient au groupe des MOT : micro-organismes et toxines hautement pathogènes définis par la liste prévue à l'article L 5139-1 du Code de la Santé Publique et implique une réglementation particulière qui s'applique aussi aux produits qui en contiennent.

Un arrêté du 30 avril 2012 régit les règles afin de réduire les risques de sécurité et de sûreté biologiques dans un contexte de développement des progrès de la science et de la recherche tout en assurant la protection de la population. Ainsi, ces textes définissent des conditions et un régime d'autorisation pour toute opération de production, fabrication, transport, importation, exportation, détention, offre, cession, acquisition et emploi des micro-organismes et toxines.(5)

L'ANSM délivre et administre les autorisations relatives à toutes ces opérations sur les micro-organismes et toxines. Elle intervient également en effectuant des inspections des installations où les opérations sont réalisées. (5)

#### La production par les laboratoires leaders

La production de la neurotoxine est décrite par le laboratoire Allergan sur son site(9). Ainsi, les étapes de production se décomposent de la manière suivante:

- Fermentation des souches de sérotype A

- Récolte de la toxine à partir d'une préparation acide suivie d'une extraction et d'une purification par précipitation à l'éthanol
- Cristallisation dans du sulfate d'ammonium à 0.9 molaire.

Ce procédé aboutit à la formation de la toxine sous forme d'un complexe moléculaire de 900 K daltons qui est la forme active de la toxine retrouvée dans la spécialité BOTOX. (9) Ce complexe se compose naturellement des protéines complexantes associées à la neurotoxine et qui sont, elles, non toxiques. Elles représentent un poids de 750 K daltons sur les 900 du complexe moléculaire obtenu. Le laboratoire revendique alors le fait que la conservation de ses protéines autour de la neurotoxine assure sa stabilité et évite sa dégradation par le pH acide du tractus gastro-intestinal. (9) En outre le laboratoire assure que le risque de production d'anticorps par immunisation du patient ne serait pas dû à la présence de ces protéines complexantes.

La spécialité XEOMIN, dernière arrivée sur le marché, se revendique comme « Première neurotoxine botulinique injectable de type A sans protéines complexantes ». (7)

Cette mention affichée par le laboratoire fut sanctionnée par le code de la santé publique puisque les données figurant dans son AMM en termes de précaution d'emploi, d'effets indésirables et de fréquence d'administration ne différaient finalement pas des deux autres spécialités formulées avec conservation de protéines complexantes à la toxine. Ainsi, certaines informations publicitaires jugées non conformes aux données figurant dans l'AMM furent interdites par le décret du 16 janvier 2009 du code de la santé publique. (7)

En effet, à l'état naturel, *Clostridium botulinum* produit sa toxine en association à des protéines complexantes, pouvant être ou non éliminées lors des procédés de fabrication de la toxine utilisée à des fins thérapeutiques. Ces protéines pouvant être responsables d'une réaction immunitaire chez les patients recevant des injections de toxines botuliques trop fréquentes et sur le long terme, par la formation d'anticorps anti-neurotoxine, le laboratoire Merz, a souhaité

extraire ces protéines complexantes dans une des étapes de formulation de la toxine. Les étapes de production de la toxine se font alors en deux temps :

1. Purification de la toxine botulique de type A extraite à partir de la fermentation de souche de *Clostridium botulinum* de sérotype A
2. Isolation de la neurotoxine porteuse des propriétés thérapeutiques et élimination des protéines complexantes dénuées de toxicité. (8)

Enfin, le laboratoire Ipsen se revendique comme laboratoire « bio-innovant » via l'introduction dans la souche bactérienne de gènes permettant l'obtention de séquençages spécifiques responsables des propriétés thérapeutiques souhaitées de la toxine. (4 ; 6)

Ce laboratoire met aussi en exergue sur son site des collaborations particulières de recherches à l'internationale qui visent à la découverte de nouvelles toxines botuliques recombinantes destinées au traitement de maladies neurologiques graves. (6)

Les progrès scientifiques en termes de biotechnologie induisent de nouvelles approches de production de la toxine. Au début de son utilisation, la toxine botulique était produite par extraction de souches bactériennes mises en culture puis purifiées, mais actuellement, la production de manière recombinante semble en plein essor. Ceci soulève aussi les problèmes de mise en concurrence des laboratoires, souhaitant toujours se différencier les uns des autres par des procédés et des médicaments obtenus aux résultats thérapeutiques toujours plus prometteurs tout en diminuant les effets indésirables, dans le but de garantir aux patients la meilleure prise en charge possible. Une analyse scientifique et attentive des nouvelles toxines botuliques formulées fera partie des points de vigilance pour le référencement opportun en centre de soins.

### La formulation

La production d'un médicament comportant une toxine ou protéine produite par un micro-organisme peut effectivement se faire selon deux procédés de fabrication :

-soit la production de la toxine par le micro-organisme lui-même, mis en condition de culture favorable à la formation de la toxine puis extraction et purification de la protéine ou toxine obtenue. Dans le cas de la toxine botulique, lorsque celle-ci est issue de la bactérie, elle est sous forme d'un monomère d'un poids moléculaire de 150 000 dalton et inactive sous cette forme et il faudra la purifier en la clivant pour obtenir la chaîne lourde et la chaîne légère liées entre elles par un pont disulfure. (4)

-soit la production se fait par synthèse par génie génétique et l'induction de l'expression de certains gènes spécifiques grâce à la réalisation de plasmides introduits dans l'ADN bactérien et amplifiés par des méthodes de PCR.

Le tableau suivant résume la composition en excipient de trois spécialités de toxine botulique et permet de comparer leur mode de formulation. Ces données sont extraites des RCP de chacune des spécialités.

*Tableau I des compositions en excipients de trois spécialités de toxine botulique*

Spécialités de toxine botulique	BOTOX	XEOMIN	DYSPORT
<b>Composition en excipients</b>	Neurotoxine de Clostridium botulinum de type A +albumine humaine et chlorure de sodium	Neurotoxine de Clostridium botulinum de type A sans protéine complexante + albumine et saccharose	Complexe toxine-hémagglutinine BOTX-A +solution d'albumine humaine à 20% et lactose monohydraté

La présence d'albumine, qui est une protéine humaine présente dans le sang, permet la circulation de la toxine au niveau systémique, l'albumine jouant alors un rôle de vecteur de la toxine dans l'organisme. Cette protéine endosse aussi le rôle de stabilisant dans les préparations parentérales, ayant aussi un pouvoir cryoprotecteur lors de l'étape de lyophilisation subie par la toxine botulique au cours de sa formulation. Toutes ces fonctions de l'albumine peuvent être plus ou moins représentées au sein des préparations en fonction du pourcentage employé pour cet excipient. (10)

L'ajout de saccharose ou de lactose sert de diluant à l'extrait de toxine obtenu. (10)

Pour la spécialité DYSPORT, l'association de la neurotoxine à la protéine d'hémagglutinine stabiliserait la neurotoxine au sein de l'organisme. (11) Cette protéine est inerte d'un point de vue thérapeutique.

Toutes ces spécialités se présentent sous la forme de lyophilisat en poudre qui devra être reconstitué par dilution de la toxine botulique grâce à l'ajout d'une solution de chlorure de sodium.

La différence de composition de la formulation peut avoir un impact sur la diffusion de la toxine plus ou moins à distance du muscle injecté. (16)

### **Mode d'action**

La neurotoxicité de la toxine est apportée par sa chaîne légère qui agit à la manière d'une endopeptidase à zinc en clivant une des protéines SNARE (d'attachement aux vésicules pré synaptique et à la membrane neuronale) : la SNAP 25. La dégradation de cette protéine empêche alors la libération d'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire et il en résulte une paralysie temporaire du muscle. (12)

En effet, pour qu'un muscle fonctionne, il reçoit un message du système nerveux sous la forme d'un potentiel d'action. Ce potentiel d'action va induire l'entrée de calcium au sein des cellules pour permettre la fusion des membranes des vésicules contenant l'acétylcholine et la libération de celle-ci pour qu'elle rejoigne ses récepteurs. Chaque vésicule contient environ 10000 molécules d'acétylcholine qui seront libérées dans la fente synaptique. Ensuite l'acétylcholine se fixe sur des récepteurs post synaptiques et cela induit la mobilisation du calcium intracellulaire allant permettre la contraction du muscle. (13)

Le mécanisme d'action de la toxine botulique peut ainsi être résumé en quatre étapes bien décrites dans le RCP de la spécialité XEOMIN :

- **Une étape de liaison**, assurée par la chaîne lourde de la toxine qui se fixe de manière hautement sélective et avec une forte affinité aux récepteurs cholinergiques ;
- L'étape deux consiste en **une internalisation** par invagination de la membrane nerveuse encapsulant par endocytose la toxine botulique.
- Vient ensuite une étape de **translocation** : la fonction amine terminale de la chaîne lourde forme un pore au travers de la membrane de la vésicule ce qui rompt un pont disulfure et permet à la chaîne légère de passer au travers de ce pore pour être libérée dans le cytosol ;
- Enfin, **l'étape d'inhibition** se caractérise par l'action de la chaîne légère qui clive la protéine cible SNAP 25 sans laquelle la libération de l'acétylcholine est impossible.

Le rétablissement complet de la fonction motrice et de conduction nerveuse intervient normalement en l'espace de 3 à 4 mois, après régénération des terminaisons nerveuses et rétablissement des connexions avec la plaque motrice. (30)

Chaque sérotype de neurotoxine botulique a sa propre spécificité de liaison à une des protéines SNARE et son site d'action, et c'est pourquoi en utilisant la neurotoxine de type A, on retrouve la cible spécifique SNAP 25 et le clivage de cette protéine se fait entre les acides aminés arginine et glycine pour cette neurotoxine. Ce sérotype A a la particularité d'avoir une longue durée d'action sur l'activité neuromusculaire du muscle injecté. (14)

Enfin, la toxine botulique, outre son action sur la jonction neuromusculaire, bloque la transmission cholinergique au niveau des ganglions, du tractus intestinal et au travers des jonctions du système nerveux sympathique qui utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur. La toxine botulique a une grande spécificité d'action pour l'innervation cholinergique et n'agit pas du tout sur le système adrénérique médié par la norépinephrine ou noradrénaline. (4)

## **Importance de la dose injectée et de sa concentration**

Le mode de reconstitution de la toxine botulique par dilution implique l'utilisation possible de différentes concentrations parfois recommandées dans les AMM des différentes spécialités (cf. tableau II en annexes) et parfois basées sur des usages de la littérature et des usages empiriques des médecins.

Ainsi, lors d'observations réalisées en HDJ de neurologie à l'hôpital nord de Grenoble à La Tronche, il semblerait que des patients répondent de manière plus efficace à des concentrations plus importantes de toxine (meilleure efficacité clinique, mais aussi sur une durée plus prolongée).

Cela pourrait venir du fait d'une diffusion moindre de la toxine au sein du muscle.

En outre, lorsqu'une quantité moins grande de toxine est injectée dans le muscle, la douleur à l'injection est moins importante. Cet élément ne doit pas être négligé car la composante douloureuse peut avoir une influence sur l'observance des patients. Selon la littérature, plus la concentration est faible et dans un grand volume, plus la diffusion de la toxine est importante et sur une large zone. (16)

La diffusion dépendrait aussi du type de muscle injecté, un muscle de la face ne présentant pas le même profil de diffusion de la neurotoxine qu'un muscle du membre inférieur du fait de sa taille et de la surface de distribution offerte à la toxine injectée ; l'anatomie propre à chaque patient et la présence de fascia impactant aussi. (16) Ainsi toutes ces données à la fois cliniques, anatomiques et secondaires aux contraintes préparatoires sont à prendre en compte. La diffusion pouvant, dans certains cas thérapeutiques, être recherchée. La concentration et le volume d'injection restent les deux paramètres qui influencent le plus la diffusion de la toxine botulique. (16)

Enfin, une injection trop rapide ou avec une aiguille trop grosse blesse les tissus adjacents majorant le risque de diffusion. (16)

Outre l'impact sur l'efficacité clinique et sur la douleur à l'injection, la dilution choisie de la toxine botulique pose aussi un véritable problème lors de sa préparation par les infirmiers. En effet cela peut s'avérer être une source d'erreurs lors de la communication avec les médecins prescripteurs et injecteurs et lors de la réalisation des calculs qui conduisent à la préparation de la dilution demandée. L'absence de procédure commune aux différents services et de tableau d'aide à la conversion du nombre d'unités obtenues pour chaque spécialité et de la quantité de soluté à ajouter, majore le risque d'erreurs.

Se pose ensuite le problème de reproduction du schéma thérapeutique au fil des différentes séries d'injections. Ainsi, plus la solution est concentrée et plus il est difficile d'être reproductible, ce qui est l'inverse pour une solution plus diluée.

Enfin le choix des dilutions ne fait pas l'objet d'un consensus entre les différents médecins prescripteurs et injecteurs ce qui complique la tâche des infirmières lors de la préparation et contraint le patient à conserver le même médecin injecteur ou dans tous les cas, à suivre le schéma thérapeutique de dilution utilisé lors de l'instauration de son traitement. Ce dernier point impose donc une traçabilité précise des schémas d'injections antérieurs et des spécialités de toxines employées, ainsi que de la dose, et dilution.

## **Contexte d'utilisation thérapeutique**

### ***Indication AMM des différentes spécialités médicamenteuses***

En thérapeutique, ce sont les types A et B qui sont utilisés dans différentes spécialités : pour le type A BOTOX, XEOMIN, DYSPORT et pour le type B NEUROBLOC. En fonction de la spécialité, la composition en excipients varie et les indications qui en découlent aussi. Le tableau III figurant en annexes regroupe les principales toxines utilisées en thérapeutiques ainsi que les

indications validées par leurs AMM respectives. La spécialité BOTOX est celle qui possède le plus d'indications thérapeutiques validées dans son autorisation de mise sur le marché (AMM) aussi bien en neurologie (spasticité), dermatologie (hyperhidrose axillaire) et urologie (hyperactivité détrusorienne) par exemple.

Il est à noter que d'autres spécialités de toxine botulique existent mais ne possèdent comme indication AMM qu'un usage cosmétique pour le traitement des rides et ces toxines ne sont donc pas développées ici.

### ***Problématique d'équivalence de dose entre différentes spécialités***

Les AMM des différentes spécialités s'accordent toutes sur le point suivant : « *étant donné l'absence d'harmonisation des systèmes d'unités pour les différentes toxines botuliniques commercialisées, il est nécessaire de faire preuve d'une extrême prudence au cas où le passage d'une toxine botulinique d'un laboratoire pharmaceutique à la toxine botulinique d'un autre laboratoire pharmaceutique s'avèrerait nécessaire.* » (29) (30) (31)

Ainsi, on ne peut substituer une spécialité autre que celle demandée en cas de rupture de stock de la spécialité initialement reçue par le patient sans en référer au médecin injecteur.

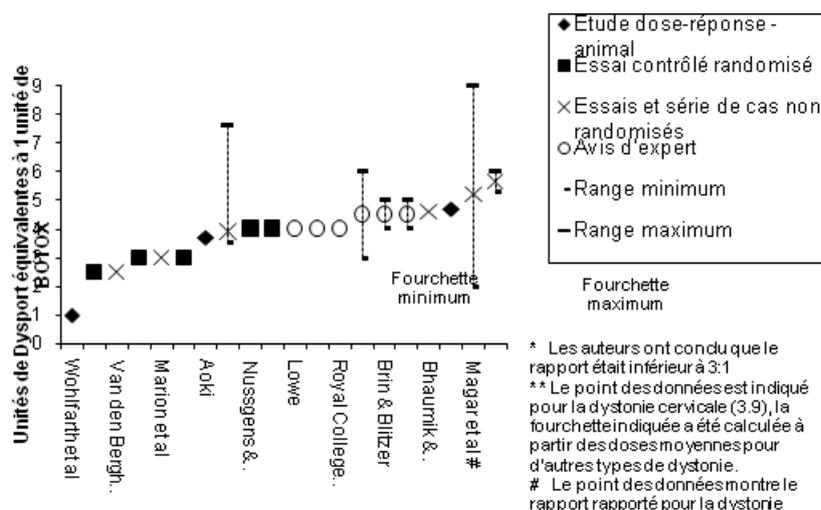
Afin de limiter les erreurs thérapeutiques entre les différentes spécialités de toxine botulique, la FDA impose aux laboratoires producteurs de ces spécialités d'inscrire dans chacun des documents de présentation de la toxine (RCP, AMM) une déclaration soulignant la non-interchangeabilité des unités entre ces spécialités. Ainsi sur le site de la spécialité BOTOX du laboratoire Allergan la mention suivante apparaît: "...Units of biological activity of BOTOX® cannot be compared to nor converted into Units of any other botulinum toxin or products assessed with any other specific assay method."(9)

Il est cependant reconnu cliniquement que les spécialités BOTOX et XEOMIN semblent avoir une efficacité clinique similaire aux mêmes doses utilisées. D'autant que leurs dilutions recommandées dans leurs AMM respectives sont identiques, comme vu précédemment.

En ce qui concerne la spécialité DYSPORT, il existerait un rapport allant de 1/3 à 1/2.5 lorsqu'il y a conversion des unités de la spécialité DYSPORT en question en celles de la spécialité BOTOX (ou XEOMIN). Aucune différence significative ne fut observée, en termes d'effet thérapeutique et de profil de tolérance chez les patients ayant reçu soit la spécialité DYSPORT soit 1/3 de la dose en unité de la spécialité BOTOX pour le traitement d'une dystonie cervicale. (17) Il semblerait cependant qu'une équivalence d'effet thérapeutique et de profil de tolérance soit effective pour un rapport de 1 pour 2.5 chez des patients étant aussi traités pour une dystonie cervicale. (18)

En outre ces rapports de doses diffèrent de 1 pour 2 à 1 pour 4 en fonction des indications d'utilisation de la toxine et donc du site d'injection et du muscle correspondant. (19 ; 20 ; 21 ; 22)

*Figure n°2 : Schéma des rapports des doses BOTOX® - Dysport® rapportés dans la littérature médicale(23)*



Un accord entre médecins et pharmaciens du CHU de Grenoble et une diffusion de recommandations communes d'utilisation pourraient sécuriser les actes d'injections de toxine botulique et guider les personnels médicaux lors du changement de spécialité pour un patient devenant non répondeur à une des autres spécialités. Cependant, aucun accord n'est reconnu à ce jour.

### ***Les recommandations de bonnes pratiques d'utilisation***

Les autorités compétentes en matière de recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments, que sont l'ANSM et la HAS, ont émis divers documents et supports à l'usage des utilisateurs de la toxine botulique.

Ainsi, l'AFSSAPS (actuelle ANSM) a rédigé en juin 2009 des recommandations de bonne pratique pour le traitement médicamenteux de la spasticité. Ces recommandations, présentes en annexes (figure 3), soulignent des points importants en termes de pratiques des injections et de traçabilité des produits.

Pour les autres indications d'usage thérapeutique de la toxine botulique, la HAS a émis des recommandations sous forme de synthèse de Service d'évaluation des actes professionnels.

Les tableaux IV, V, VI et VII ci-joints en annexes suivant résument les points importants fournis par ces recommandations de bon usage.

En outre il est à noter que des conditions particulières de préparation du patient sont nécessaires avant une injection de toxine botulique au sein de la musculature par urétrocystoscopie (réalisation d'un examen cytbactériologique des urines dans les 5 jours précédents l'intervention entres autres(29)) et que la sécurité de réalisation des injections est renforcée par rapport aux autres indications. Le mode de dilution de la toxine est aussi différent des autres indications et spécifiés dans les AMM de la spécialité BOTOX. (29)

## **Contexte réglementaire**

***Les exigences réglementaires issues des AMM des différentes spécialités de toxine*** (29) (30) (31)

### **Recommandations générales sur les injections**

Les spécialités BOTOX, DYSPORT et XEOMIN doivent être administrées dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté. Dès lors un manque de précision demeure sur la signification sous entendue de l'expression « une bonne expérience de l'utilisation de la toxine ».

Les doses recommandées de la spécialité BOTOX ne sont pas interchangeable avec les autres préparations de toxine botuliniques et elles sont exprimées en unités Allergan, il en va de même pour les doses de XEOMIN exprimées en unités dose létale 50 (DL 50) et de DYSPORT en unités Speywood.

Après reconstitution, les spécialités BOTOX, XEOMIN et DYSPORT ne doivent être utilisés que pour une seule séance d'injection pour un seul patient.

#### Intervalle minimum entre deux injections

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement. En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimum entre deux injections doit être respecté, 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 neurologie 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 AVC.

### Technique d'injection

Le type d'aiguille utilisé a son importance pour diminuer la douleur lors de l'injection et atteindre le muscle injecté de façon optimale comme vu précédemment. En règle générale, les aiguilles conseillées par les AMM des trois spécialités ont une taille qui s'échelonne entre 25, 27 et 30 gauges. Seules les deux indications en urologie pour la spécialité BOTOX requièrent l'utilisation d'un cystoscope rigide ou flexible.

Le tableau VIII en annexes, résume, en fonction des indications issues de l'AMM des différentes spécialités, les techniques d'injection recommandées et plus particulièrement les doses initiales, maximales et le nombre et les sites d'injections dans les cas échéants.

### **Durée et précautions particulières de conservation**

La spécialité BOTOX a une durée de conservation de 3 ans. Après reconstitution, une utilisation immédiate de la solution est recommandée, toutefois la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C, il en va de même pour la spécialité DYSPORT qui ne se conservera cependant que 4 heures entre 2°C et 8°C après reconstitution selon les données de l'AMM. Ces informations laissent en suspens les recommandations d'étiquetage et l'identification du produit reconstitué et conservé au réfrigérateur. Il s'avère alors nécessaire de n'autoriser aucune conservation de flacon reconstitué qui ne serait pas injecter immédiatement pour un patient donné.

La spécialité XEOMIN se conserve à une température ne dépassant pas 25°C en flacon fermé et une fois la solution reconstituée, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été

démontrée pendant 24h entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

### **Interactions médicamenteuses**

L'association est déconseillée pour les spécialités BOTOX, DYSPORT et XEOMIN avec les aminosides (par risque d'augmentation de l'effet de la toxine) (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme). Il est alors recommandé d'utiliser un autre antibiotique.

Il est à noter que les amino-4-quinoléines peuvent réduire l'effet de XEOMIN.

En cas d'utilisation concomitante de myorelaxants périphériques, il convient de réduire la dose de départ du myorelaxant ou d'utiliser une substance à action intermédiaire plutôt que des substances ayant un effet durable.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Les aiguilles, seringues et les flacons qui ne doivent pas être vidés, seront placés, après usage, dans des containers adaptés (boîtes jette-aiguilles et poubelles jaunes des déchets en contact avec les tissus humains et piquants ou tranchants) qui devront être incinérés.

Le matériel contaminé (tissu absorbant, gants, débris d'ampoule) doit être placé dans un sac intraversable et éliminé par incinération.

Les surfaces contaminées par la toxine doivent être nettoyées avec une solution d'hypochlorite de sodium.

### **Traçabilité des produits**

(...) Après reconstitution, chaque spécialité ne doit être utilisée que pour une seule séance d'injection pour un seul patient. (...) Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas de trouble de la déglutition, de troubles du langage ou de troubles respiratoires. (29) (30) (31)

Une fiche de suivi et d'information destinée à chaque patient semblerait ainsi trouver sa place pour répondre à cette contrainte de traçabilité. Cependant à ce jour, une telle fiche de communication au patient n'est pas en circulation au CHU de Grenoble.

## **La toxine botulique au CHU de Grenoble**

### ***Les procédures d'achat de la toxine botulique au CHU de Grenoble***

Au CHU de Grenoble, les médicaments disponibles pour les soins des patients, sont référencés dans le livret thérapeutique des médicaments. Ce livret est géré par plusieurs pharmaciens hospitaliers, qui en plus de leur fonction au sein du CHU, sont responsables par classe ATC, du référencement des médicaments les concernant. Ce référencement se fait toujours en binôme médecin-pharmacien responsables de la même classe ATC, et après passage devant la COMEDIMS.

En effet, depuis les années 2000 et un décret fixé par le gouvernement (15) cette commission est obligatoire pour tous les établissements ayant une pharmacie à usage intérieur afin de sécuriser l'utilisation des dispositifs médicaux et des médicaments au sein des hôpitaux, « lieux de concertations entre les médecins prescripteurs et les pharmaciens hospitaliers ». Elle vise à optimiser les choix thérapeutiques en les rationalisant, les priorisant afin de respecter le contrat de bon usage du médicament et de répondre aux contraintes budgétaires et économiques des établissements de soins et de l'état.

Ainsi, dix COMEDIMS par an ont lieu au CHU de Grenoble, soit une tous les mois, excepté au cours des deux mois d'été. C'est lors de ces réunions que médecins et pharmaciens se rassemblent pour discuter des nouveaux référencements de médicaments ou dispositifs médicaux et c'est aussi le moment pour les médecins de justifier leurs besoins thérapeutiques spécifiques. A titre d'exemple, le référencement de la spécialité XEOMIN fut soumis à une COMEDIMS au cours de laquelle une des neurologues du CHU de Grenoble justifia son besoin précis pour cette

spécialité. C'est avec des publications scientifiques à l'appui et après concertation que cette spécialité fut référencée dans le livret du CHU de Grenoble, avec une indication particulière validée et réservée à son usage au sein du CHU. Seule cette indication peut alors donner lieu à sa dispensation or, actuellement, peu de suivis précis permettent de contrôler efficacement et rigoureusement cette contrainte d'usage.

En ce qui concerne les procédures d'achat, deux manières sont effectives au sein des établissements de soins :

1. les achats en réseau, donnant lieu à des achats négociés nationalement. Ainsi, Uni HA (auquel appartient le CHU de Grenoble) est un groupement de commandes entre 61 hôpitaux publics répartis sur le territoire français et permettant la réalisation d'achats coopératifs entre ces hôpitaux publics.
2. les achats locaux sous forme d'appels d'offre ou demande directe avec les grossistes. Ils concernent les besoins spécifiques du CHU demandeur et apportent moins de puissance de négociation avec les fournisseurs.

En ce qui concerne la toxine botulique, il n'y avait qu'une seule spécialité référencée au livret au début de son utilisation au CHU de Grenoble : la spécialité BOTOX.

Cependant, comme il est difficile de satisfaire le plus grand nombre d'utilisateurs au sein d'un établissement de soin et devant les nouvelles indications thérapeutiques de la toxine élargissant d'autant plus l'éventail d'utilisateurs, une nouvelle spécialité fut référencée courant 2013 : DYSPORT. La dernière référencée fut la spécialité XEOMIN qui, comme vu précédemment, devait être réservée à une indication et un médecin particuliers.

Ainsi, les procédures d'achat pour les spécialités BOTOX et DYSPORT, se font sous forme de gestion locale par appels d'offre renouvelés tous les deux ans. Grenoble n'a donc pas choisi les achats groupés via Uni HA, en passant par le CHU de Bordeaux qui est responsable des achats

concernant les produits de santé autour de la thématique thérapeutique « muscle et squelette », car les lots proposés en appel d'offre par Uni HA ne permettaient pas une réelle mise en concurrence des laboratoires fournisseurs de toxines.

Le choix des lots au niveau local se fait par classement par ordre de préférence et se base sur la répartition suivante : 30% concernent le domaine économique autour du médicament alors que les 70 % restant concernent l'aspect technique autour du médicament, c'est-à-dire les aspects réglementaires de son AMM, le plan de gestion de risque, le conditionnement, la charte de visite médicale...

Deux lots furent proposés en appel d'offre par le CHU de Grenoble et furent affectés sur le compte de la neurologie in GHS. La description des lots en appel d'offre doit permettre une mise en concurrence anonyme des fournisseurs ce qui fut délicat pour la toxine botulique alors exprimée en unités qui diffèrent en fonction des laboratoires. Une cellule juridique de gestion des marchés locaux vérifie, avant le passage de l'appel d'offre, la conformité de la constitution des lots proposés afin d'assurer une sécurité juridique pour le directeur général du CHU qui engage sa responsabilité dans la gestion des achats de son établissement. Cette cellule juridique vérifie le choix rigoureux des lots et elle participe aux procédures de choix. Elle ne siège pas à la COMEDIMS contrairement à la direction de l'établissement, mais elle prend en compte l'avis technique rendu et la décision qui suit venant du bureau de la commission des prescriptions. Ces différents dossiers qui se succèdent ont une importance capitale en ce qui concerne les médicaments in GHS et sont contrôlés de près par le gouvernement assurant le remboursement de ces médicaments. Voilà pourquoi une rigueur de respect du cadre de la commission de prescriptions s'impose.

Enfin, pour la spécialité XEOMIN, soumise à une plus faible contrainte de volume de consommation au CHU de Grenoble, la procédure de demande de prix se négocie directement avec le laboratoire Merz, sans mise en concurrence, pour chaque année civile. Cette procédure

d'achat spécifique, par commande directe, augmente les coûts de gestion de par les contraintes engendrées : la création de son référencement propre, la gestion de son approvisionnement spécifique, l'établissement de son lieu de stockage, et le temps de main d'œuvre humaine investi pour assurer sa disponibilité finale. Une réévaluation des réels besoins des services pour chaque spécialité peut donc s'avérer utile dans le cadre d'une sécurisation de circuit de médicament.

Actuellement, les quantités négociées commandées sont non contractuelles, elles ne peuvent être inférieures au seuil demandé mais peuvent ouvrir à des achats allant jusqu'à deux fois le seuil fixé, en fonction de l'activité de l'établissement.

Les compléments de gamme pour un élargissement du référencement des différents dosages se fait par demande directe avec les laboratoires sans nécessité de nouveau passage en COMEDIMS.

Lorsque les procédures d'achat sont faites sous forme d'appels d'offre locaux, il est possible d'obtenir des remises sur les tarifs de la part des fournisseurs selon les consommations propres du CHU, en payant dans un certain délai de temps les factures des fournisseurs, ou encore en respectant une logique de développement durable en procédant à un choix rigoureux de saisonnalité des commandes.

Les tableaux suivants servent d'illustration des flux de spécialités de toxine botulique ; ce sont les données quantitatives du flux logistique de la toxine botulique au CHU de Grenoble entre 2014 et 2015.

Médicaments in GHS pôle psychiatrie et neurologie (état des lieux en janvier 2015)	Quantité	Valeur (en euros)
<b>BOTOX 100</b>	1348	186 457
<b>BOTOX 200</b>	58	15 288
<b>DYSPOUR 300</b>	43	7 245
<b>DYSPOUR 500</b>	271	63 936
<b>XEOMIN 100</b>	128	18 172

*Tableau IX des consommations des spécialités de toxines botuliques sous forme d'état des lieux de janvier 2015 (23)*

<b>Libellé</b>	<b>Prix 2014</b>	<b>Quantité 2014 Neurologie</b>	<b>Quantité 2014 SRPR</b>	<b>Prix 2015</b>
<b>XEOMIN 50</b>	78,62€	20	0	78,62€
<b>XEOMIN 100</b>	142,94€	125	5	142,94€
<b>BOTOX 50</b>	75,90€	1	17	80,72€
<b>BOTOX 100</b>	138,00€	838	566	147,83€
<b>BOTOX 200</b>	264,77€	0	69	281,58€
<b>DYSPORE 300</b>	169,08€	9	40	143,96€
<b>DYSPORE 500</b>	234,83€	22	275	239,94€

*Tableau X des quantités et des prix des spécialités de toxines botuliques consommées au cours de l'année 2014 pour les services de neurologie et SRPR du CHU de Grenoble (23)*

La discordance entre la quantité d'actes déclarés et les quantités de flacons des différentes spécialités utilisées témoignent d'un éventuel regroupement de patients sous un même flacon lors de l'enchaînement de la réalisation d'injections par les médecins chez plusieurs patients nécessitant la même spécialité de toxine botulique. Cependant aucun document précis ne mentionne cette pratique au CHU de Grenoble, laissant ces décomptes imprécis entre utilisation de flacons et déclaration de la réalisation d'acte d'injection par patient.

La spécialité BOTOX 100 demeure la plus utilisée suivie de XEOMIN 100 puis de DYSPORE 500 pour le service de neurologie alors que la spécialité DYSPORE 500 est plus largement utilisée en service de rééducation post réanimation (SRPR) devant la spécialité XEOMIN ce qui semblerait en accord avec la restriction d'usage de cette dernière spécialité pour un médecin neurologue nommé.

## ***Description du circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble***

### **Le référencement des spécialités de toxine botulique et les services utilisateurs**

Trois toxines botuliques de type A sont référencées au CHU de Grenoble (regroupant les pôles des hôpitaux de La Tronche Hôpital Nord et d'Échirolles : hôpital SUD): BOTOX, DYSPORT et XEOMIN.

De par le vaste champ d'indications de la toxine botulique AMM ou hors AMM, de nombreux services du CHU nord de Grenoble et de l'hôpital Sud sont utilisateurs de la toxine: les services de neurologie, de dermatologie, d'hépatogastro-entérologie, de gynécologie, de pédiatrie, de chirurgie maxillo-faciale, d'urologie, de médecine physique et rééducation (MPR), médecine chirurgie obstétrique (MCO) et SRPR. Il est ainsi aisé de comprendre que la sécurisation de l'utilisation de la toxine botulique prend toute son importance face à une telle demande pour des usages qu'il convient de valider scientifiquement grâce à la réglementation des spécialités et aux données de la littérature et non de façon purement empirique.

La dispensation de la toxine botulique est centralisée à la PUI du CHU de La Tronche soit par demande nominative et extemporanée, sur prescription médicale au nom du patient alors faxée en interne à l'accueil de la pharmacie, soit par le renouvellement de dotation accordée pour certains services, utilisateurs fréquents de toxine.

Le tableau suivant précise les services disposant d'une dotation dans les centres hospitaliers nord et sud de Grenoble ainsi que le nom des spécialités et les quantités de cette dotation.

*Tableau XI regroupant les services du CHU de Grenoble disposant d'une dotation de toxine botulique et les quantités respectives de cette dotation (état des lieux de juin 2015)*

Spécialité en dotation	XEOMIN 50	XEOMIN 100	BOTOX 50	BOTOX 100	BOTOX 200	DYSPORE 300	DYSPORE 500
HDJ neurologie	2	10	0	35	0	4	8
HDJ MPR et MCO	0	0	5	30	5	5	15
Endoscopie digestive	0	0	0	4	0	0	0

Les autres services gèrent leur demande au cas par cas en fonction des situations cliniques de leurs patients, cependant aucun mode opératoire ni prescription standardisée n'encadrent ces demandes nominatives extemporanées.

En outre le service ORL regroupe son activité d'injection de toxine avec celle de la neurologie générale en organisant ses séances d'injection en service d'HDJ neurologie et en utilisant leur dotation mais en conservant son propre personnel : médecins injecteurs et infirmiers du service d'ORL. Ceci fausse cependant les sorties générées de toxine botulique alors facturées sur le compte du service de neurologie.

Ce type de pratique souligne donc la nécessité d'un encadrement plus rigoureux du suivi de la toxine botulique et notamment de préciser lors de la dispensation l'indication pour laquelle la validation de la demande est faite.

Afin de mieux connaître les réelles possessions des spécialités de toxine botulique par les différents services relevés comme utilisateurs de toxine entre 2014 et 2015, un questionnaire, portant sur les items suivants dans le tableau 12 en annexe, fut envoyé aux cadres responsables des services cités précédemment. Ainsi, il fut possible de déterminer quels étaient les services qui disposaient d'une dotation et, sinon, de connaître le mode d'approvisionnement utilisé pour les demandes nominatives et leur fréquence. Enfin, cela permit de comptabiliser et de référencer le nombre d'injecteurs exerçant au CHU de Grenoble et de savoir si la traçabilité des produits était réalisée.

Le questionnaire adressé par mail aux cadres de santé des services utilisateurs de toxine botulique entre janvier 2014 et janvier 2015 figure en annexe accompagné d'un tableau (tableau XII) résumant les réponses des cadres

Les résultats attestent de la présence de trois dotations, dont deux seulement disposaient d'une procédure connue, pour tout le CHU et de la réalisation de demandes nominatives pour tous les autres services concernés par l'utilisation de toxine botulique. Cependant, ils permettent aussi de pointer du doigt un manque de rigueur en termes de traçabilité dans certains cas et justifient une amélioration de ce point et d'une mise à jour d'une liste des services disposant d'une dotation et du nombre de spécialités établi.

## **Prescription**

### *Habilitation des prescripteurs*

Actuellement, au CHU de Grenoble, aucun document ne valide la qualité d'un prescripteur à injecter la toxine botulique. Il en va de la confiance de l'équipe de soin et du patient qui s'en réfère au prescripteur du médicament. Cette constatation ne remet pas en cause l'autorité des médecins à prescrire la spécialité qui leur semble adaptée à l'état clinique de leur patient, cependant les injections de toxine botulique requièrent une certaine maîtrise de l'acte en fonction du muscle injecté, de la manière d'injecter (parfois en sous-cutané) ...

Ainsi dans chacune des autorisations de mise sur le marché des trois spécialités de toxine botulique référencées au CHU de Grenoble, est stipulé: « L'INJECTION DOIT ETRE REALISEE PAR UN MEDECIN SPECIALISTE AYANT UNE BONNE EXPERIENCE DE L'UTILISATION DE LA TOXINE BOTULINIQUE DANS LES INDICATIONS PREVUES PAR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE » (29) (30) (31)

Cette mention fut complétée par l'ANSM en février 2011 dans une de ces rapports : « *quelle que soit l'indication (neurologique ou esthétique), l'injection doit être réalisée par un médecin ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique.* » (32)

Le côté vague de la notion de « médecin ayant une bonne expérience », sans qu'aucune précision ne soit apportée, n'aide pas le pharmacien dispensateur de la toxine à juger de la compétence de son collègue médecin, mais laisse suggérer la nécessité d'un engagement plus rigoureux et notifié de la part des médecins injecteurs se révélant aptes à cette pratique.

### Choix de la spécialité en fonction de l'indication

Chaque spécialité a ses propres indications validées suite à son autorisation de mise sur le marché, rappelées dans le tableau ci-dessous.

Nom de la spécialité de toxine botulique	BOTOX	XEOMIN	DYSPORE
Indications validées dans son AMM	<p><b>Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysfonctions vésicales (adulte)</li> <li>-Troubles de l'oculomotricité ; strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente</li> </ul> <p><b>Adulte et enfant &gt;12ans :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Blépharospasme.</li> <li>-Spasme hémifacial.</li> <li>-Torticolis spasmodique</li> <li>-Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important</li> </ul> <p>Adulte et enfant &gt;2ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs</li> </ul>	<p><b>Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-blépharospasme</li> <li>-dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique)</li> <li>-spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral.</li> </ul>	<p><b>Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-blépharospasme</li> <li>-spasme hémifacial</li> <li>-torticolis spasmodique</li> <li>-traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et ou inférieurs</li> </ul> <p><b>Chez l'enfant à partir de 2ans :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs</li> </ul>

*Tableau XIII des indications validées par les AMM des différentes spécialités de toxine botulique*

Il en va de l'engagement réglementaire et de la responsabilité du pharmacien de vérifier, lors de la dispensation de la toxine, que la spécialité demandée a bien l'indication pour laquelle elle est prescrite. Cette notion est d'autant plus importante que les différentes spécialités n'ont pas la

même formulation et surtout n'ont pas des doses équivalentes entre elles. Ainsi, il peut être acceptable de dispenser la spécialité XEOMIN dans une indication validée dans l'AMM de la spécialité BOTOX car les études et observations cliniques ont montré une équivalence d'effet thérapeutique aux mêmes doses pour ces deux spécialités ; bien que cela engage tout de même réglementairement le pharmacien et le médecin lors de la dispensation et prescription d'un médicament dans une indication non validée par son AMM propre. Cependant, il apparaît inconcevable de valider une dispensation de DYSPORT dans une indication autre que celle de son AMM compte tenu du rapport d'équivalence de dose qui diffère avec celui des spécialités BOTOX et XEOMIN. Un manipulateur non aguerri risquerait d'injecter une dose inadéquate en se référant aux recommandations de l'AMM de la spécialité pour laquelle il choisit une indication tout en utilisant une des autres spécialités de toxine. Il se pose alors la question de la pertinence d'un référencement de trois spécialités de toxine botulique de type A pour un usage interne au CHU de Grenoble.

Lors de la dispensation à la pharmacie centralisée du CHU, c'est donc au préparateur, pharmacien, interne ou externe qui dispense la toxine demandée, de valider la spécialité prescrite en fonction de son indication. Cela implique alors de connaître l'indication dans laquelle la spécialité est prescrite (il faut alors parfois appeler le service lorsque celle-ci n'est pas indiquée sur la prescription) et ensuite de vérifier dans une des bases de données disponibles en ligne au CHU, que la spécialité coïncide avec la demande. Dans des conditions de temps de plus en plus tendues, cet exercice devient contraignant et très chronophage.

Enfin, il faut aussi considérer le fait que certaines indications d'usage au CHU sont hors-AMM mais validées par les études scientifiques et la bibliographie à l'appui, ce qui complique davantage la dispensation de la spécialité de toxine adéquate.

Une aide à la prescription et dispensation de la spécialité reconnue comme efficace dans son indication thérapeutique choisie serait donc judicieuse pour répondre aux demandes de manière

efficace et sécuritaire. Ainsi cette aide pourrait prendre la forme d'un organigramme papier mis à la disposition des personnels dispensant la toxine à la pharmacie ou bien sous forme d'aide informatisée sur le logiciel intranet du CHU de Grenoble tout en imposant la réalisation de prescriptions informatiques sur ce logiciel intranet.

## **La validation pharmaceutique des dispensations de toxine botulique**

### *Demandes nominatives : un contrôle précédant les injections à destination des patients*

Comme évoquée précédemment, les dispensations nominatives sont prises en charge à l'accueil de la pharmacie à usage intérieur du CHU de Grenoble sous forme de prescription faxée le jour ou la veille d'une injection programmée.

Le personnel de l'accueil de la pharmacie de l'hôpital, qui se compose : d'externes en cinquième année hospitalo-universitaire de pharmacie en stage à la pharmacie, de préparateurs en pharmacie, de pharmaciens et d'internes en pharmacie, se chargent de la validation des dispensations émanant de chacune de ces demandes faxées par les services. Quel que soit le type de prescription (hormis les demandes de stupéfiants au circuit plus particulier), les dispensations se font par l'un des personnels de l'accueil et sont suivies d'un double contrôle par un pharmacien ou interne, obligatoirement pour les externes au statut encore d'étudiants. La validation de l'ordonnance et de la spécialité dispensée se compose toujours d'une validation réglementaire (le prescripteur est-il habilité ? la demande est-elle correctement rédigée ? (comprenant la date, le nom du patient, le nom du médicament, son dosage, sa posologie) et d'une validation thérapeutique dans le but de sécuriser le patient (interactions médicamenteuses, contre-indications physiopathologiques, posologies correctes, indication validée). En ce qui concerne la toxine botulique, les prescriptions ne sont pas clairement encadrées, laissant au bon vouloir du médecin la rédaction libre des demandes avec les informations qu'il jugera importantes de préciser. En outre la toxine botulinique, en fonction de la spécialité employée, ne

présente pas forcément toutes les indications validées réglementairement, et en fonction de ces indications, les doses et fréquences d'administration ne sont pas les mêmes.

Ces dernières remarques illustrent alors bien la complexité de l'acte de dispensation de la toxine botulique d'autant plus si l'on prend en considération le rythme de travail imposé par la conjoncture au sein des CHU de France.

Une fois ce double contrôle réalisé, les spécialités sont emballées avec une copie de l'ordonnance originelle sur laquelle figure le nom du dispensateur, la quantité dispensée et la spécialité délivrée. Les spécialités BOTOX et DYSPORT sont emballées avec les précautions nécessaires pour le respect de la chaîne du froid.

Ces commandes sont enfin livrées par des coursiers, à horaires réguliers, au sein des services demandeurs.

#### Dotation: un contrôle a posteriori

#### **Dotation du service de neurologie**

Une procédure datant du 27/08/2007 est disponible sur un site intranet du CHU de Grenoble, outil de communication au sein de l'équipe du personnel de la PUI, dans la rubrique gestion du médicament. Y figure le descriptif de la dotation en vigueur à la date de rédaction et le mode opératoire de renouvellement de cette dotation.

A l'heure actuelle, le suivi du renouvellement de la dotation se fait par la préparatrice référente de neurologie.

Le renouvellement de la dotation se fait chaque jeudi à partir d'un fax qui arrive à l'accueil de la pharmacie à l'attention du préparateur de neurologie. Ce fax comporte plusieurs pages dont celles du renouvellement de la dotation de toxine botulique de BOTOX®, DYSPORT® et XEOMIN®. Le suivi de la dotation se fait grâce à une feuille remplie par les médecins

prescripteurs ou administrateurs par date du jour d'administration de la toxine botulique au patient.

Le préparateur référent compte le nombre de flacons demandés en fonction du nombre de patients ayant reçu une des spécialités de toxine botulique. Cependant aucun point dans la procédure ne précise s'il y a autorisation de regroupement de plusieurs patients pour un même flacon de toxine dilué (ce qui est fait en pratique, selon une asepsie rigoureuse, lors d'une même journée afin de limiter les pertes de produit). La question qui s'ensuit alors est la suivante : Faut-il compter le nombre total d'unités reçues pour connaître la quantité de flacons nécessaires au renouvellement ou considérer que chaque patient reçoit un flacon qui lui est propre ? En effet, le préparateur ne sait pas si les personnes qui administrent la toxine botulique utilisent un même flacon pour plusieurs patients ou si chaque flacon est jeté après une utilisation pour un patient donné.

Le préparateur ne contrôle que les quantités injectées pour savoir combien de flacons sont à dispenser pour le renouvellement de la dotation.

Les flacons de BOTOX ou XEOMIN, sont sortis du frigo et mis dans un sachet puis dans la caisse montant dans le service de neurologie avec un pain de glace.

La caisse est nommée par le code UF de la neurologie (neurologie HDJ 4650).

Un double contrôle, par un autre préparateur, un pharmacien ou un interne, de la quantité dispensée pour le renouvellement de la dotation, est effectué.

La préparation de la commande monte au sein du service par une caisse scellée avec des liens rouges signifiant que celle-ci contient un produit issu de la chaîne du froid. C'est un coursier qui vient chercher cette caisse dans la matinée. Cette caisse contient les autres produits de la commande de neurologie du jour et les produits que le service dispose en dotation.

Cette caisse s'accompagne d'un bon de livraison rempli et signé par la personne qui prépare et délivre les différentes spécialités de toxine botulique.

Il convient de spécifier la quantité de chaque spécialité mise dans la caisse.

La double vérification s'effectue après remplissage de cette fiche et porte sur la totalité des quantités de médicaments mis dans la caisse. Ce bon de livraison est mis dans la caisse qui est ensuite scellée.

**Dotation du service de l'IDR de l'hôpital Sud** (sont concernés les services de l'HDJ de MPR, de neurologie ICARE et Neptune)

De la même manière que pour le service précédemment décrit, une procédure datant du 09/07/2013 est disponible sur SharePoint dans la rubrique Gestion du médicament. Les mêmes points que ceux décrits dans la procédure de gestion de la dotation du service de neurologie y sont évoqués.

Dans le cas présent, la réception de la feuille de suivi de renouvellement de la dotation de la toxine botulique se fait à l'accueil de la PUI et la préparation de cette commande se fait par un des externes ou préparateurs ou pharmacien ou interne présent à l'accueil lors de la réception du fax. Comme pour toutes dispensations, un double contrôle est effectué par un préparateur, un pharmacien ou un interne.

La présence de dotation implique un mode différent de dispensation des médicaments, puisque le pharmacien ne peut que constater ce qui a été injecté une fois la feuille de renouvellement de dotation renvoyée. Ce type de procédé nécessite alors un encadrement rigoureux des pratiques des services concernés et une traçabilité telle, qu'elle doit permettre de répondre, a posteriori, à la validation réglementaire et thérapeutique des injections prescrites et administrées. A ce jour, la rigueur d'encadrement du circuit des spécialités de toxines botuliques au sein du CHU de

Grenoble, ne semble pas satisfaire à ces exigences réglementaires et thérapeutiques qui concourent à la sécurisation des injections réalisées aux patients.

## **La délivrance et l'utilité d'une dotation au sein d'un service**

Une fois la dispensation validée, la délivrance de tout médicament se fait par coursier au CHU de Grenoble.

Les spécialités DYSPORT et BOTOX imposent le respect de la chaîne du froid, ce qui n'est pas le cas de la spécialité XEOMIN.

Les infirmières ou la cadre des services réceptionnent les médicaments commandés à la pharmacie à usage intérieur et les rangent, après vérification de la concordance entre les spécialités, dosages et quantités demandées et celles réceptionnées, de manière à respecter leurs contraintes de conservation jusqu'à administration aux patients.

En fonction du volume et de la fréquence des prescriptions médicales pour une même spécialité, il peut être convenu, par accord et rédaction d'une procédure entre le pharmacien référent et le service demandeur, d'une autorisation de gestion de dotation de la spécialité concernée afin de soulager la contrainte logistique de son importante consommation par le service.

En ce qui concerne la toxine botulique, deux services ont actuellement la nécessité d'une dotation comme vu précédemment.

Ces deux services sont ainsi mieux familiarisés à l'usage de la toxine botulique et à la gestion de son circuit, de sa réception à son élimination.

A ces deux services s'ajoutent le service d'endoscopie qui dispose d'une réserve de 4 flacons de la spécialité BOTOX 100 et qui renouvelle ce stock par les demandes nominatives justifiant des injections.

## L'utilisation de la toxine botulique en service de neurologie du CHU de Grenoble

A titre d'illustration, le service de neurologie organise en hospitalisation de jour des séances d'injections de toxine botulique de manière hebdomadaire.

Ainsi, une matinée type s'organise de la manière suivante : une infirmière est désignée comme responsable de la préparation et de la gestion de la toxine botulique pour la matinée. Elle ne sera pas dérangée par une autre tâche qui pourrait la déconcentrer.

Une paillasse est dédiée à la préparation de la toxine. A son arrivée, l'infirmière prépare cette paillasse ainsi qu'un chariot destiné à la salle de consultation du médecin. Elle affiche au-dessus de la paillasse la liste des injections prévues ce jour sur laquelle figure le nom des patients, leur horaire de venue, l'indication pour laquelle ils reçoivent la toxine, et si le patient est déjà connu du service, la spécialité utilisée et le dosage/la dilution supposées par rapport aux injections antérieures reçues .

La paillasse se compose, de seringues de 1ml, 2.5ml, d'aiguilles jaunes 25G (pour piquer le visage), oranges 12.5 G (destinée au muscle du cou) et vertes pour les prélèvements pour réaliser les dilutions. En outre il y a du sérum physiologique en dosettes, une boîte jette aiguilles, du gel hydro-alcoolique, de l'alcool, des compresses, un sac poubelle destiné aux emballages cartonnés (recomptés en fin de matinée) et un autre sac poubelle pour tous les autres déchets.

Au fur et à mesure que l'infirmière préparera les injections de toxines, elle remplira une fiche de suivi des injections reçues par chaque patient afin de justifier et de tracer la feuille de renouvellement de la toxine botulique pour le service de HDJ neurologie. Une fiche de suivi existe et est propre à chaque spécialité (DYSPOUR, XEOMIN, BOTOX) et signée en fin de journée par le médecin injecteur.

Une traçabilité de cotation des actes est aussi faite à la fois par le personnel infirmier, et par les médecins. Cette traçabilité par la rubrique GESTACT du Logiciel Cristal'link du CHU de

Grenoble permet la prise en charge par l'assurance maladie des injections de toxines botuliques réalisées. La cotation des actes d'injection se fait en fonction du lieu d'injection de la toxine et de l'utilisation ou non d'un électromyogramme (EMG) pour réaliser l'injection, les doses injectées ne sont pas renseignées. L'infirmière renseigne : le nom du patient, le nom du médecin, l'heure d'injection, le type d'injection appelé « type d'intervention » qui peut être :

- Une séance d'injection de toxine au niveau de la face ou des paupières (Blépharospasme, spasme hémifacial) ayant pour code BALB 001
- Une séance d'injection dans un muscle strié avec EMG ayant pour code PCLB 003
- Une séance d'injection dans un muscle strié sans EMG ayant pour code PCLB 002

Parfois un même patient est coté plusieurs fois s'il reçoit une injection avec EMG et une autre sans par exemple. Cependant, aucune traçabilité du numéro de lots n'est clairement réalisée.

Juste avant les premiers RDV de la matinée, l'infirmière va chercher de la glace qui permettra de poser les seringues préparées après dilution afin de respecter la chaîne du froid jusqu'à l'injection au patient.

La préparation des seringues diluées est directement destinée à l'injection au patient.

Au préalable, l'infirmière en charge de la préparation de la toxine, évalue au vu du dossier de chaque patient quelle quantité totale sera nécessaire à la préparation des injections du jour, afin de s'assurer qu'elle aura assez de flacons de toxines au réfrigérateur. Les dilutions sont faites avec comme solvant du sérum physiologique.

Une fois que tout est prêt (paillasse, glace...) l'infirmière attend la venue du premier patient qu'elle peut suivre grâce à une validation dans le logiciel cristal link par les secrétaires. En effet ce n'est qu'une fois le patient arrivé qu'il devient possible de lancer la préparation de la toxine botulique sans risque de perte de produit ni de gaspillage.

L'un des médecins du service précise cependant que pour le BOTOX les dilutions déjà préparées peuvent être gardées (en cas de reste d'une séance à l'autre) jusqu'à 2 semaines au réfrigérateur. Cela remet en question les données du RCP qui stipulent 24 heures et la stabilité du produit n'est donc pas assurée au-delà selon le laboratoire.

Les dilutions pratiquées en service de neurologie sont celles qui figurent dans le tableau XIV présenté en annexes et sont réalisées à partir de la quantité correspondante de sérum physiologique ajoutée au flacon de la spécialité concernée.

En fonction de la dilution prescrite oralement par le médecin à l'infirmière, cette dernière ajoute au flacon de la spécialité demandée, la quantité nécessaire de chlorure de sodium. Cette manipulation se fait à l'aide d'une aiguille de couleur rose ou verte et selon les instructions décrites par les laboratoires fournisseurs de toxines. Une dépression doit avoir lieu au moment du perçage de la capsule du flacon préalablement désinfectée, et l'injection du chlorure de sodium doit être rapide et faite avec un geste de rotation afin d'homogénéiser au mieux la dilution réalisée et d'éviter la formation de bulles ou de mousses. Ensuite cette solution diluée est mise dans une seringue sur laquelle l'infirmière note la dilution réalisée et de cette seringue sera prélevée la quantité nécessaire de toxine botulique nécessaire à chaque patient. Ainsi cette pratique minimise les pertes de toxine mais ne respecte pas les recommandations de l'AMM des différentes spécialités qui stipulent chacune que chaque flacon dilué doit être exclusivement utilisé pour un patient et une séance donnée. (29) (30) (31)

A la fin de la matinée, la paillasse de préparation de la toxine et le chariot dans la salle de consultation médicale sont nettoyés au Dakin, la boîte jette-aiguilles et les sacs poubelles sont aspergés de Dakin et partent directement par le circuit des déchets cytotoxiques sans être conservés au sein du service.

Enfin au cours de plusieurs matinées d'observation, une liste de problèmes ou remarques furent relevés par les infirmières, manipulatrices de la toxine botulique pour sa préparation ou furent simplement constatés. Le tableau XV, regroupe par catégories ces problématiques rencontrées.

Problématiques d'ordre opératoire (manipulation et préparation)	Problématiques de traçabilité	Problématiques à l'injection et/ou administration du produit	Problématiques de conservation et stockage
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gène de lecture des graduations sur les seringues autres que celles du laboratoire BD</li> <li>- Perte de solution pour la spécialité BOTOX lors de la réalisation de la dilution du fait de la formation de bulles</li> <li>- Pertes d'unités croissantes avec le nombre de fractionnement en différentes seringues (influant le confort du patient)</li> <li>- Perte d'environ 10 U de solution après purge des seringues</li> <li>- Confusion possible pour la seule infirmière préparatrice lorsqu'il y a deux médecins injecteurs le même jour pour les trois spécialités de toxine botulique avec des dilutions différentes en fonction des patients, des spécialités et des médecins injecteurs</li> <li>- Possible source d'erreurs de dilution entre les différentes spécialités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-marquer le nombre d'unités prescrites sur la feuille de traçabilité porte à confusion pour le renouvellement si le nombre d'unités finalement injecté est différent</li> <li>-le nombre d'unités prescrites et réellement injectées devrait être noté par le médecin injecteur et prescripteur</li> <li>-manque d'étiquettes fournies pour la spécialité XEOMIN (seulement 3) et aucune ne sont fournies pour les deux autres spécialités</li> <li>-aucun lien entre l'enregistrement de la cotation de l'acte et le renouvellement de la dotation à la PUI</li> <li>-surcharge de travail de traçabilité pour l'infirmière en charge de la préparation de la toxine botulique (enregistrement du patient à l'arrivée sur informatique, cotation de l'acte...), source d'erreurs de préparation</li> <li>- perte de produit lors la préparation non tracé (seringue EMG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-formation des assistants neurologue parfois mal encadrée</li> <li>-manque d'électrodes de surface pour EMG</li> <li>-parfois manquement dans la connaissance des AMM et des délais de fréquence des injections en fonction des différents spécialités</li> <li>-pas d'utilisation d'EMG pour le cou pour certains injecteurs (recommandée réglementairement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-conservation de l'ensemble des spécialités de toxine botulique dans le réfrigérateur (même la spécialité DYSPORT)</li> </ul>

<p>- Appréhension des infirmières lors de la manipulation de la spécialité DYSPORT (du fait d'une grande différence de ses unités par rapport aux deux autres spécialités)</p>			
--	--	--	--

*Tableau XV regroupant par thématiques les problématiques recensées lors d'observations des séances d'injections de toxine botulique en service de neurologie*

Ce tableau révèle l'existence d'autres problématiques aussi bien lors de la préparation : type de seringue préféré (de marque BD), perte de produit, mais aussi des manquements lors de l'injection (procédé de formation des tiers à l'acte d'injection, utilisation des EMG aléatoire) et de traçabilité et conservation des spécialités non conformes aux référentiels. L'ensemble de ces points ne pourront être résolus ici mais serviront de base d'amélioration des pratiques une fois le circuit de la toxine mieux cadré.

Se posera aussi la question du choix de référencer trois spécialités de toxine botulique ou d'en autoriser la manipulation des trois au sein d'un même service (réelle source d'erreurs lors de la manipulation).

*L'utilisation de la toxine botulique au bloc d'endoscopie digestive du CHU de Grenoble*

Pour le service de gastro-entérologie (qui gère des demandes nominatives au cas par cas), une procédure existe et indique au personnel infirmier la dilution à effectuer au bloc endoscopique juste avant de l'injecter au patient.

Cette procédure, disponible au bloc opératoire endoscopique, est validée à la date du 06/08/2008 par l'un des professeurs exerçant au CHU de Grenoble.

La préparation de la solution est alors la suivante pour l'indication de traitement des achalasies dans un premier temps et pour l'indication de traitement de la maladie des spasmes étagés ensuite : *«(...) introduire 5ml de NaCl 0.9% dans le flacon de la toxine, la solution doit être limpide et doit impérativement être utilisée dans l'heure qui suit. Préparer deux seringues de 2ml de toxine botulique : 20 U dans 1ml et préparer 2 seringues de 2.5ml de NaCl 0.9%. La posologie est de 1 injection de 1ml (20U de toxine) dans chaque cadran du sphincter œsophagien inférieur soit 4 injections de 80 U)*

*Pour le traitement de la maladie des spasmes étagés, préparer 8 seringues de 0.5ml de toxine botulique (= 10 unités) et préparer seringues de 1ml de chlorure de sodium (pour rincer l'aiguille à sclérose) (...)*»

#### *L'utilisation de la toxine botulique au bloc opératoire d'urologie du CHU de Grenoble*

Enfin, une fiche opératoire précise le déroulement des injections de BOTOX intradétrusoriennes (date de diffusion 04/2010). Cette fiche opératoire est disponible sur le site intranet du CHU de Grenoble, dans la rubrique Vdoc qui regroupe l'ensemble des procédures en application au sein de l'établissement. La préparation de la solution de toxine y est ainsi décrite : *« (...) Préparation du BOTOX : environ 15 minutes, en règle générale, 300 unités soit 3 flacons de 100 unités ; prendre 3 seringues de 20 cc ; reconstituer les flacons de BOTOX ; prélever 100 UI par seringues et compléter à 20cc avec du sérum physiologique pour préparation injectable (pas de sérum versable) ; on obtient alors 3 seringues de 20 cc permettant chacune 10 injections de 2 cc. Injection en 30sites randomisés sur toute la vessie, à l'exception du trigone. La vessie est remplie par 100 cc seulement pour que le détrusor reste épais. (...) »*

Il est à noter que ces instructions de pratiques opératoires sont différentes de celles recommandées au sein de l'AMM de la spécialité BOTOX, qui sont les suivantes : *« rubrique posologie et mode d'administration, hyperactivité détrusorienne neurologique : (...) La dose*

*recommandée est de 200 unités de BOTOX réparties en 30 injections d'un volume de 1 ml dans le détrusor (...) » (29)*

Cependant aucune procédure commune à tous les services n'existe actuellement laissant libre chaque service d'appliquer la dilution qui lui semble bonne respectant plus ou moins les recommandations de l'AMM. Ceci s'appliquant aussi à la gestion du circuit d'élimination de la toxine, chaque service agissant selon son bon sens, qu'il soit ou non conforme à la réglementation.

A titre d'exemple, le tableau XVI joint en annexe, présente les procédés d'élimination pratiqués au sein de deux services utilisateurs de toxine au CHU de Grenoble.

On peut alors observer que les modes d'élimination de la toxine ne sont pas similaires entre les services de neurologie et le bloc chirurgical d'urologie, illustrant donc la nécessité de procédure commune pour tracer l'intégralité du circuit de la toxine botulique.

## **Optimisation du circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble**

L'utilisation d'outils qualité comme la description d'un processus illustré en annexe (figure 4) a permis de localiser les dysfonctionnements relevés lors du suivi du circuit de la toxine et ainsi de déterminer des points d'amélioration et d'en discuter en équipe.

C'est de cette façon et grâce à l'outil présenté en annexe que certains points de sensibilisation des personnels concernés furent mis en avant afin d'attirer l'attention sur des étapes délicates du circuit de dispensation et de manipulation de la toxine.

## ***Prescription***

### **Modèle d'aide à la prescription**

Au CHU de Grenoble, la plupart des prescriptions sont réalisées sur informatique via le logiciel intranet du CHU : Cristal'link. Ce mode de prescription permet une traçabilité simplifiée du circuit des médicaments prescrits jusqu'à leur administration au patient après validation informatique par l'infirmière. Ainsi, il devient aisé de savoir la spécialité médicamenteuse prescrite, sa posologie et pour quel patient. Cependant, ce mode de suivi informatisé du circuit du médicament, n'est pas appliqué par tous les services, et le service de neurologie notamment utilise encore le dossier papier pour chaque patient reçu.

Il conviendrait donc d'inciter à la prescription en ligne sur le site intra net du CHU et d'imposer des prescriptions papiers pour toute demande nominative non habituelle et hors dotation.

### **Référencement des indications dans le livret du CHU de Grenoble et dans INFOCENTRE**

Le livret du CHU de Grenoble, déjà cité précédemment, regroupe l'ensemble des médicaments disponibles au CHU de Grenoble en les présentant, pour chaque spécialité, sous la forme d'une fiche qui indique les indications validées, dans lesquelles le médicament peut être prescrit au CHU, son mode de prescription si nécessaire voire son éventuel restriction de dispensation. Les indications validées dans l'AMM (indications dites du groupe 1) figurent directement sur la page d'ouverture de cette fiche, tandis que les indications validées en comité du médicament sont consultables après ouverture d'une fenêtre obtenue à partir d'un onglet de la fiche. Ces indications validées appartiennent soit au groupe 5 des médicaments ayant obtenu une indication validée après avis UC favorable ; soit au groupe 2 validant des indications selon un protocole

temporaire d'utilisation. En ce qui concerne les indications des groupes 3 « non acceptables » et 4 « sans bibliographie avec une balance bénéfice/risque à évaluer », ces dernières ne peuvent conduire à une dispensation pharmaceutique.

Le renseignement des fiches pour chacune des spécialités de toxine botulique disponible au CHU permettrait un encadrement plus rigoureux de leur délivrance aux différents services. Un exemple de fiche réalisée pour les indications en cours de validation pour la spécialité BOTOX et le tableau XVII qui résume l'ensemble des indications en cours de validation pour l'usage de chaque spécialité de toxine au CHU de Grenoble figurent en annexes.

### **Habilitation des prescripteurs**

#### *Réalisation d'un formulaire validant de l'habilitation des injecteurs et référencement d'une liste des injecteurs habilités au CHU de Grenoble*

La réalisation du questionnaire, adressé aux cadres des services utilisateurs de toxine botulique et présenté précédemment, a permis de connaître le nombre de médecins injecteurs au CHU de Grenoble.

Ainsi, un registre des injecteurs devient réalisable afin de ne dispenser la toxine qu'à ces médecins injecteurs formés. En effet, ce registre vise à ne référencer que les médecins ayant signé une déclaration d'habilitation à l'injection. Cette fiche atteste de leur formation à l'injection de la toxine et sera validée par le comité du médicament, garantissant une délivrance de la toxine à des utilisateurs aguerris pour un usage sécuritaire du médicament. Un exemple de cette fiche est illustré en annexes.

### ***Dispensation et traçabilité sanitaire***

#### **Quel modèle de Validation des demandes ?**

Il serait possible de mettre à disposition des fiches synthétiques d'aide à la validation des demandes pour chaque service utilisateur.

Compte tenu de l'importance des demandes en médicaments arrivant à la pharmacie à usage intérieur du CHU de Grenoble, la mise à disposition de fiche d'aide à la validation des prescriptions pour les personnels de l'accueil de la pharmacie sont d'une aide précieuse afin d'offrir un gain de temps de préparation des commandes en médicaments tout en sécurisant les délivrances.

Un modèle de fiches imaginé figure en annexes (figure 4). Le seul point négatif de ce type de fiches papier est leur rapide obsolescence si elles ne sont pas remises à jour fréquemment. A terme, une informatisation semble plus adéquate et rétroactive.

### **Quel modèle de délivrance adopter?**

Selon la réglementation et l'article R5139-31 du code de la santé publique, en vigueur au 1er mai 2012, «Les personnes habilitées à délivrer les spécialités pharmaceutiques à usage humain [...] contenant des micro-organismes ou des toxines [...] transcrivent toute entrée et toute sortie sur un registre ou les enregistrent sur un système informatique spécifique». (33)

Cette notion réglementaire impose donc une traçabilité rigoureuse des spécialités contenant la toxine botulique comme principe actif dont est garant le pharmacien dispensateur.

Au CHU de Grenoble, plusieurs modèles de délivrances existent afin d'assurer la traçabilité nécessaire propre à chaque médicament. Ainsi, trois modèles se dégagent et pourraient être envisagés pour un suivi des spécialités de toxine botulique. Tout d'abord, il existe un suivi des médicaments dérivés du sang, sous forme d'un carnet à souches bleu destiné aux commandes de médicaments et accompagné d'une ordonnance sous forme de feuillets de 4 exemplaires : un premier destiné à la demande, un second pour la traçabilité de l'administration, un pour le dossier patient et enfin le quatrième conservé par la pharmacie dispensatrice pendant 10 ans. Ce modèle s'accompagne de la réalisation, à l'enregistrement de la demande, d'étiquettes traçant le numéro de lot et la spécialité délivrée, et sont accolées sur chaque feuillet de la prescription.

Le deuxième modèle de délivrance des médicaments soumis à une traçabilité particulière peut être illustré par le mode de renouvellement des dotations de REMICADE (infliximab). Ce médicament, utilisé sous forme de perfusion fréquente pour le traitement des maladies chroniques de l'intestin, appartient aux médicaments dits « onéreux » qui imposent une justification de leur prescription et utilisation par le CHU afin d'obtenir, a posteriori, un remboursement par la sécurité sociale. Ce sont des médicaments en sus GHS pour lesquels un interne de la pharmacie à usage intérieur valide : d'une part en prospectif l'indication de la demande par le médecin et d'autre part, a posteriori, la dose administrée, la fréquence d'administration, et l'injecteur. Le suivi de ces informations se fait grâce à la réalisation de fiche propre à chaque patient et via la rédaction de résumé de cette intervention pharmaceutique sous forme de « gulper pharmacien » enregistré informatiquement dans le site intranet du CHU de Grenoble.

Enfin, le troisième modèle de délivrance concerne celui des stupéfiants. Il se caractérise par une traçabilité des demandes et délivrances sur un carnet à souche et impose la réalisation de balances mensuelles et de stocks annuels des entrées et sorties. Les différences constatées entre la balance et l'inventaire sont soumises aux autorités de contrôle.

Ces trois modèles sont discutables et applicables au suivi du circuit de la toxine botulique, mais la réglementation oriente plutôt sur le troisième modèle présenté ci-dessus.

Cependant, il fut discuté en réunion interne entre pharmaciens de la pertinence de la traçabilité actuelle du numéro de lot par rapport à la sécurité du patient (en comparant ces injections de toxine à celles des vaccins) et il fut conclu que le gain de sécurité apporté par la traçabilité du numéro de lot demeurait minime. En outre, le CHU tend à la dématérialisation, ce qui va à l'encontre d'un usage d'un carnet à souche. Enfin, grâce au logiciel d'enregistrement des entrées et sortie de médicaments, dénommé COPILOTE, il est possible de générer un ordonnancier

spécifique aux spécialités contenant de la toxine botulique, permettant ainsi de répondre à la législation.

## **Administration**

### *Quelles modalités de manipulation et élimination des déchets*

La proposition d'une procédure commune rappelant les points essentiels de manipulation de la toxine botulique tout au long de son circuit et diffusée à l'ensemble des services utilisateurs de la toxine au CHU de Grenoble, trouverait sa place compte tenu du manque d'uniformisation des actions tout au long du circuit de la toxine constaté précédemment. Une ébauche de ce type de procédure est présentée en annexe. Le stockage des dotations devrait alors être clairement identifié dans les services concernés et la conservation des spécialités au réfrigérateur seulement autorisées pour des flacons non ouverts, non reconstitués.

### *Quelle traçabilité dans les dossiers patients ?*

La création d'une feuille de suivi par patient accolée à son dossier de soins est un moyen de réponse pour uniformiser la traçabilité des injections de toxine botulique et les sécuriser. Un exemple de feuille traçabilité diffusable dans les unités de soins figure en annexe.

Cette feuille de traçabilité devient un justificatif d'administration pour les services disposant d'une dotation et sera obligatoirement renseignée pour obtenir un renouvellement de sa commande en toxine botulique.

## **Perspectives de suivi et d'amélioration du circuit de la toxine botulique**

### ***Validation et diffusion d'une procédure commune d'utilisation de la toxine pour tout service utilisateur***

Une ébauche de la procédure est proposée en annexe et elle demeurera en attente de validation complémentaire à l'issue de la rédaction de cette thèse.

A l'issue de ces réflexions il devient aisé de comprendre la difficulté d'uniformisation des pratiques de gestion des diverses utilisations de la toxine botulique entre les différents services utilisateurs. Cependant, compte tenu des risques qui pèsent lors de la dispensation, la préparation des dilutions de toxine, l'injection, et l'élimination, il demeure indispensable de réaliser petit à petit des garde-fous de sécurisation du circuit de cette toxine pour conduire vers une uniformisation de plus en plus ample sur les étapes du circuit qui sont communes aux différents services utilisateurs de toxine botulique.

Cette ébauche de procédure est donc les prémices d'une démarche qualité de sécurisation en chaque point du circuit de ce médicament aux divers indications et domaines thérapeutiques d'usage.

La première étape dans une démarche qualité est la planification constatable à l'issue des réflexions ci-dessus, puis il reste encore les étapes de réalisation, vérification et de remise en action (communes à toute démarche qualité).

## **Ce qui aurait pu être envisagé**

Il aurait pu être possible d'uniformiser les modes de dilutions des différentes spécialités de toxine botulique afin d'accroître la sécurisation de son circuit.

Cependant, la multiplicité des services utilisateurs, des différents muscles injectés, des diverses indications conformes à l'AMM ou hors référentiel, rend difficiles et délicates des tentatives d'uniformisation et d'accord entre prescripteurs.

Ensuite il conviendrait de solliciter les médecins dans la justification des indications hors référentiels car, comme cité dans l'exemple de fiche de bon usage de la spécialité BOTOX, les conclusions de la collaboration COCHRANE restent parfois précautionneuses et en suspens quant à une utilisation sécuritaire et efficace de la toxine dans certaines indications hors AMM.

Enfin, le constat demeure flagrant à l'issu de ces réflexions : de concrètes actions sont à réaliser pour sécuriser le circuit comme celles imaginées ici, mais d'autres points seront à améliorer en suivant le flux de l'évolution de l'utilisation thérapeutique grandissant de la toxine botulique.

## **Indications thérapeutiques en devenir et accroissement des demandes**

La toxine botulique, de par son mode d'action singulier, laisse présager un long avenir d'utilisation de ce médicament pour de nouvelles thérapeutiques, de plus en plus diversifiées.

Ainsi en se référant à la collaboration COCHRANE, l'engouement pour diverses applications de la toxine botulique est palpable, bien souvent pour des pathologies en impasse thérapeutique. Par exemple, elle est à l'essai dans la prise en charge du syndrome de douleur myofasciale de l'adulte (syndrome pour lequel des points douloureux sont observables dans un ou plusieurs muscles et pour lequel la toxine agirait en bloquant la communication entre le nerf et le muscle, et en inhibant les contractions musculaires par injection au niveau de ces points douloureux précis). (34)

Il est à noter que la FDA valide déjà l'indication de la toxine botulique dans le traitement des migraines, ce qui n'est pas le cas en France. L'INSERM le notifie aussi.

En effet, la toxine botulique a démontré son efficacité dans le traitement de la migraine chez des patients lourdement handicapés par une migraine chronique via diverses injections tous les 3 mois dans les muscles de la face et du cou. (35)

Cependant la revue PRESCRIRE met en garde vis-à-vis de cette utilisation compte-tenu du manque d'études cliniques fiables actuels, et du rapport bénéfice/risques plutôt défavorable. (36)

L'avenir et l'avancée des études scientifiques dans ce domaine sont donc attendus dans l'espoir de nouvelles validations de l'indication de la toxine au niveau mondial.

## Conclusion

Connue pour son indication cosmétique et composée d'un des microorganismes le plus mortel en termes de poison existant sur terre, la toxine botulique n'en demeure pas moins un médicament difficile à encadrer par le pharmacien dans le domaine thérapeutique. En effet, le milieu hospitalier, lieu de recherches et d'innovations en santé humaine, présente de nombreux services utilisateurs de la toxine botulique pour des indications thérapeutiques très diverses, parfois hors référentiel. Ces indications multiples et la toxicité potentielle du principe actif rendent d'autant plus intéressant le travail du pharmacien, garant du bon usage du médicament au centre des autres professionnels de santé.

L'objectif de cette thèse était de réfléchir sur la manière de sécuriser le circuit des trois spécialités de toxine botulique présentes au CHU de Grenoble, de la prescription à l'administration au patient ; pour d'une part, satisfaire aux exigences réglementaires et d'autre part, permettre d'améliorer l'usage de la toxine en pratique et selon une meilleure connaissance du médicament.

Afin de répondre à cet objectif, des observations furent réalisées, de janvier à septembre 2015, auprès des dispensateurs, prescripteurs, injecteurs et personnels en charge de la reconstitution puis de l'élimination de la toxine botulique. Dans un second temps, un questionnaire a été envoyé aux cadres des services utilisateurs afin de préciser leur usage de chacune des trois spécialités de toxine botulique en termes d'indication et de fréquence d'utilisation mais aussi pour recenser l'ensemble des médecins injecteurs.

Les points principaux observés sont les suivants : lacune de traçabilité ou de suivi des injections dans certains services, manque de clarté des indications validées, absence d'uniformisation des pratiques de gestion du circuit du médicament.

Afin de répondre à ces trois points, des outils ont été réalisés dont, entre autres, une fiche de déclaration d'habilitation à l'injection des médecins allant être validée en COMEDIMS, des fiches de bon usage des différentes spécialités selon les données issues de la COCHRANE, une ébauche de procédure devant synthétiser les informations recueillies et uniformiser les pratiques et de nouvelles fiches de renouvellement et traçabilité des dotations.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 23/12/15

**LE DOYEN**



**LE PRESIDENT DE LA THESE**

C.H.U. de GRENOBLE  
POLE PHARMACIE  
Pr Benoit ALLENET  
N° ordre section : 90767-H  
N° RPPS : 10001831758  
**Docteur Benoit Allenet**

## Bibliographie

- 1) Poumeryrol, Popoff. Fiche de description de danger transmissible par les aliments : Clostridium Botulinum [en ligne] mai 2006 [consultée le 17/07/15]. Disponibilité sur internet : <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/officiels/afssa/Cbotu090207.pdf>
- 2) Site du ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. (page consultée le 10/07/15) rubrique les dossiers de la santé lettre B botulisme [en ligne] <http://www.sante.gouv.fr/le-botulisme.html>
- 3) Site de l'Organisation mondiale de la santé. (page consultée le 10/07/15) rubrique centre des médias évènements aide mémoire numéro 270 août 2013 [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/fr/>
- 4) SUGIYAMA H. *Clostridium botulinum* neurotoxin. Microbiological reviews. 1980 sept ; 44 (3): 419-448
- 5) Site de l'ANSM. (page consultée le 21/07/15) rubrique dossiers [en ligne]. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Micro-organismes-et-toxines-hautement-pathogenes-MOT/Micro-organismes-et-toxines-hautement-pathogenes-MOT/%28offset%29/0>
- 6) Site du laboratoire IPSEN. (page consulté le 23/07/15) rubrique traitements, neurologie [en ligne]. <http://www.ipsen.com/rd/deux-plateformes-scientifiques-innovantes/>
- 7) Site légifrance.gouv.fr le service publique de la diffusion du droit de la République Française. (page consultée le 02/08/15) rubrique base de données : décision du 16 janvier 2009 interdisant des publicités pour un médicament mentionné à l'article L.5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique, destinées aux personnes habilitées à prescrire ou délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art [en ligne].

[http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=640BD10FB1D4AB1CF8B0F60CFED4F17F.tpdjo05v\\_1?cidTexte=JORFTEXT000020331855&idArticle=JORFARTI000020331856&dateTexte=20090303&categorieLien=cid](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=640BD10FB1D4AB1CF8B0F60CFED4F17F.tpdjo05v_1?cidTexte=JORFTEXT000020331855&idArticle=JORFARTI000020331856&dateTexte=20090303&categorieLien=cid)

8) Site du laboratoire MERZ et de la spécialité XEOMIN. (page consultée le 20/07/15)

rubrique about [en ligne]. <http://www.xeomin.com/physicians/the-science-behind-xeomin/>

9) Site du laboratoire ALLERGAN et de la spécialité BOTOX. (page consultée le 20/07/15)

rubrique general information [en ligne]. <https://www.botoxmedical.com/Home/About>

10) Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Siân C Owe, editors. Hand book of pharmaceutical excipients. Fifth edition. London UK: Pharmaceutical Press; 2006

11) communiqué de presse du laboratoire IPSEN du 18 mars 2014 annonçant les résultats positifs de l'étude clinique de phase 2a avec DYSPORT dans le traitement de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique chez des patients dont l'incontinence urinaire est mal contrôlée par des traitements anti cholinergiques. (page consulté le 23/07/15) [en ligne]

<http://www.ipsen.com/wp-content/uploads/2014/03/CP-DYSPORT-NDO-Phase-IIa.pdf>

12) Kateřina Čapková<sup>a</sup>, Yoshiyuki Yoneda<sup>a</sup>, Tobin J. Dickerson<sup>a,b</sup>, and Kim D.

Janda<sup>a,b</sup>. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Second-Generation Hydroxamate Botulinum Neurotoxin A Protease Inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 December 1; 17(23): 6463–6466.

13) Site de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. (page consultée le 08/07/15)

rubrique pharmacologie chapitre 10- système nerveux autonome [en ligne].

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.2.html>

14) Regina C.M. Withemars, William H. Tepp, Marite Bradshaw, Guangyun Lin, Christina L. Pier, Jacob M. Scherf, Eric A. Johnson, Sabine Pellet. Characterization of Botulinum Neurotoxin

A Subtypes 1 Through 5 by Investigation of Activities in Mice, in Neuronal Cell Cultures, and In Vitro. J. B. Bliska. 2013 october ; 81 (10) :3894-3902.

15) Site Santé.gouv.fr (page consulté le 21/07/2015) rubrique Dossier qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé [en ligne].

<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/comedims.pdf>

16) Matthew A Brodsky, David M Swope, David Grimes. Diffusion of botulinum toxins. Elan D Louis Columbia University, United states of America. 2012 august 6

17) T Odegreen, H Hjaltason, S Kaakkola, G Solders, J Hanko, C Fehling, RJ Marttila, H Lundh, S Gedin, I Westergen, A Richardson, C Dott, H Cohen. A double blind, randomized, parallel group study to investigate the dose equivalence of DYSPORT and BOTOX in the treatment of cervical dystonia. Neurology Psychiatry 1998;64:6–12

18) Ji Young Yun, Jae Woo Kim, Hee Tae Kim, Sun Ju Chung, Jon Min Kim, JinWhan Cho, Jee Young Lee and al. DYSPORT and BOTOX at a ratio of 2.5: 1 Units in cervical Dystonia: A double-Blind Randomized study. Movement Disorders. 2015;30(2):206-213

19) D. Bensmail, N. Roche. Traitement Médicamenteux de la spasticité. Actualités en médecine physique et réadaptation. 2014 avril-mai-juin ;2 :16-19

20) Pr Alain Yelnik, Dr Olivier Simon, Uzzan M., Dr Nathalie Dumarcet, Dr Djamel Bensmail, Dr Emmanuelle Chaleat-Valayer, Pr Philippe Decq, groupe de travail .Recommandations de bonnes pratiques du traitement médicamenteux de la spasticité, argumentaire. d. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; 2009 juin

21) H Maillard, M Lecouflet. Prise en Charge d'une hyperhydrose. Elsevier Masson, Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2015 ;142, 252—261

- 22) Karsenty J Corcos B Schurch A Ruffion E Chartier\_Kastler. Chapitre C-1C Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détroisurienne neurologique : injections intradétrusoriennes de toxine botulique A ; G. Progrès en Urologie. 2007 ; 17 568-575
- 23) Schéma élaboré par le responsable scientifique du laboratoire Allergan sur la base des données issues de l'article suivant : Albert Marchetti, MD, Raf Magar, Lesly Findley, MD, Jan P Larsen, MD, Zvezdan Pirtosek, MD, Evzen Rauzicka, MD, Robert Jech, MD, Jaroslaw Slawek, MD, and Fayyaz Ahmed, MD. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and Botox in the management of cervical dystonia and blepharospasm : the REAL DOSE study. Movement disorders society. 2005 ;20(8)937-944
- 24) Pr Alain Yelnik, Dr Olivier Simon, Uzzan M., Dr Nathalie Dumarcet, Dr Djamel Bensmail, Dr Emmanuelle Chaleat-Valayer, Pr Philippe Decq, groupe de travail. Recommandations de bonnes pratiques, traitements médicamenteux de la spasticité. Recommandations émises par l'Agence de sécurité sanitaire des produits de santé ; juin 2009, addendum en janvier 2011
- 25) Dr Julie Biga, chef de projet au service évaluation des actes professionnels. Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau du creux axillaire. Service évaluation des actes professionnels de la haute autorité de santé ; octobre 2006.
- 26) Dr Julie Biga, chef de projet au service évaluation des actes professionnels. Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs. Service évaluation des actes professionnels de la haute autorité de santé ; avril 2006.
- 27) Dr Julie Biga, chef de projet au service évaluation des actes professionnels. Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau des paupières. Service évaluation des actes professionnels de la haute autorité de santé ; avril 2006.

- 28) Dr Julie Biga, chef de projet au service évaluation des actes professionnels. Séance d'injection de toxine botulique au niveau de la face. Service évaluation des actes professionnels de la haute autorité de santé ; octobre 2006.
- 29) Site de l'ANSM (page consultée le 02/08/15) rubrique Répertoire des spécialités pharmaceutiques : BOTOX RCP [en ligne] [www.ansm.sante.fr/content/download/.../lp-110906+Allergan-RCP.pdf](http://www.ansm.sante.fr/content/download/.../lp-110906+Allergan-RCP.pdf)
- 30) Site de l'ANSM (page consultée le 02/08/15) rubrique Répertoire des spécialités pharmaceutiques : XEOMIN RCP [en ligne]<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
- 31) Site de l'ANSM (page consultée le 02/08/15) rubrique Répertoire des spécialités pharmaceutiques : DYSPORT RCP [en ligne]<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
- 32) E. Monzon, BH Pham, C Saussier, S Bekkai, A de Verdelhan (Afssaps) rédacteurs. Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques à base de toxine botulique de type A ou B. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; République Française février 2011.
- 33) Site [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr) le service public de la diffusion du droit de la République Française. (page consultée le 13/08/15) rubrique base de données : article R5139-31 [en ligne]. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000022415721&dateTexte=&categorieLien=ci>
- 34) Site Cochrane. (page consultée le 27/11/15) rubrique recherche « toxine botulique » [en ligne]. <http://www.cochrane.org/fr/search/site/toxine%20botulique>
- 35) Site de l'Inserm : [inserm.fr](http://www.inserm.fr) (consulté le 27/11/15) rubrique « dossier information : migraine » [en ligne]. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/migraine>

36) Site de la revue prescrire: Prescrire.org (consulté le 27/11/15) rubrique « tous les articles en ligne, les 100 derniers » : "[Toxine botulique A \(Botox°\) et migraine. D'abord ne pas nuire](#)" Rev Prescrire 2011 ; 31 (335) : 655-658. [en ligne].

<http://www.prescrire.org/fr/3/31/47099/0/NewsDetails.aspx>

## Annexes

Annexe 1 : tableau II résumant les recommandations de dilutions issues des AMM de chacune des spécialités

Nom de la spécialité et de son dosage	Concentration en unité non interchangeables	Quantité de solvant (chlorure de sodium à 0.9%) à ajouter selon les données de l'AMM
<b>BOTOX 100</b>	1.25 unités Alleran/0.1 ml 2.5 unités Alleran/0.1 ml 5 unités Alleran/0.1 ml 10 unités Alleran/0.1 ml 20 unités Alleran/0.1 ml	8ml 4ml 2ml 1ml 0.5ml
<b>XEOMIN 100</b>	1.25 unités DL50/0.1 ml 2.5 unités DL50/0.1 ml 5 unités DL50/0.1 ml 10 unités DL50/0.1 ml 20 unités DL50/0.1 ml	8ml 4ml 2ml 1ml 0.5ml
<b>DYSPOURT 300</b>	200 unités Speywood/ml 500 unités Speywood/ml	1.5ml 0.6ml
<b>DYSPOURT 500</b>	200 unités Speywood/ml 500 unités Speywood/ml	2.5ml 1ml

Annexe 2 : tableau III présentant les caractéristiques des différentes spécialités de toxine botulique à usage thérapeutique

Spécialité	BOTOX	XEOMIN	DYSPOURT	NEUROBLOC
<b>Statut du médicament et laboratoire de production</b>	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire ALLERGAN FRANCE	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire MERZ PHARMACEUTICAL S GMBH	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire IPSEN PHARMA	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire EISAI
<b>Sérotype et composition excipientaire</b>	Neurotoxine de Clostridium botulinum de type A +albumine humaine et chlorure de sodium	Neurotoxine de Clostridium botulinum de type A sans protéine complexante + albumine et saccharose	Complexe toxine-hémagglutinine BOTX-A +solution d'albumine humaine à 20% et lactose monohydraté	Toxine botulique de type B produit dans les cellules de Clostridium botulinum desérototype B (souche du haricot, succinate de disodium, chlorure de sodium, albumine humaine sérique, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eauppi
<b>Dosages disponibles</b>	50, 100 et 200 UNITES ALLERGAN	50 et 100 unités DL 50	300 et 500 unités Speywood	5000 UI /ml en 0.5, 1 et 2 ml
<b>Indications validées par l'AMM</b>	- Dysfonctions vésicales (adulte) - Troubles de l'oculomotricité ; strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente Adulte et enfant >12ans : -Blépharospasme. -Spasme hémifacial. -Torticolis spasmodique -Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important Adulte et enfant >2ans -Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs	<i>Chez l'adulte :</i> -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.	<i>Chez l'adulte :</i> -blépharospasme -spasme hémifacial -torticolis spasmodique -traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et ou inférieurs <i>Chez l'enfant à partir de 2ans :</i> - traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs	<i>Chez l'adulte :</i> -dystonie cervicale

*Annexe 3 : Figure 3 : recommandations de bonnes pratiques de juin 2009 émises par l'AFSAPS pour le traitement médicamenteux de la spasticité*



### **Recommandations (24)**

La toxine botulinique de type A est recommandée car il existe une **preuve scientifique établie de son effet sur la réduction locale de la spasticité après injection intramusculaire (Grade A)**. Elle peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité lorsque l'objectif est focal ou multifocal (Accord professionnel). Chez l'adulte, la plupart des résultats proviennent d'études concernant des patients ayant fait un accident vasculaire cérébral et, chez l'enfant de patients ayant une paralysie cérébrale. Cependant, **l'utilisation de la toxine botulinique peut être envisagée quelle que soit la pathologie en cause (Accord professionnel), avec une indication plus symptomatique qu'étiologique**. C'est ce que prévoit l'AMM chez l'adulte, mais une même démarche peut être menée chez l'enfant.

Concernant la toxine botulinique B, il n'y a pas assez d'études disponibles permettant de rapporter des résultats fiables.

#### Effet de la toxine botulinique A

Chez l'adulte, on observe :

- une amélioration des soins de nursing (toilette et habillage) (Niveau de preuve 1 au membre supérieur et au membre inférieur) ;
- une amélioration de la motricité active au membre inférieur, et de la marche (Niveau de preuve 2).

Il n'a pas été observé de modification de la fonction active au membre supérieur.

Chez l'enfant, on observe :

- une amélioration de la fonction active au membre supérieur et au membre inférieur, quel que soit le niveau (Niveau de preuve 2) ;
- un effet sur la douleur (Niveau de preuve 2). Il convient de préciser qu'aucun effet antalgique propre n'a été montré, ce sont donc les conséquences douloureuses de la spasticité qui sont réduites.

La prévention des déformations orthopédiques est un objectif important qui incite à un traitement très précoce chez l'enfant.

#### Dose

Les unités sont différentes, ce ne sont pas des unités internationales et il n'y a pas d'équivalence reconnue. Il n'existe pas d'information concernant la dilution qui permettrait de préconiser des pratiques différentes de celles de l'AMM:

- 1 ml pour Botox®, 100 U Allergan/ml
- 2,5 ml pour Dysport®, 500 U Speywood/1 à 2,5 ml

**L'injection se fait en intramusculaire en s'assurant qu'elle ne se fait pas dans un vaisseau.**

La dose totale maximale recommandée est :

- chez l'adulte : 500 U Allergan pour Botox® et 1 500 U Speywood pour Dysport®,
- chez l'enfant : 20 U Allergan /kg pour Botox® et 30 U Speywood /kg pour Dysport® (Accord professionnel).

La dose maximale de Botox® recommandée par session est supérieure à la dose plafond de l'AMM, se justifiant dans le cas de traitement multifocal. Les doses recommandées par muscle sont un peu différentes de celles présentées dans l'AMM. A titre d'exemple, il est proposé 3 doses maximales dans 3 différents groupes de muscles selon leur taille (Accord professionnel).

	<b>Botox® Unités Allergan</b>	<b>Dysport® Unités Speywood</b>
<b>Muscles de grande taille type : triceps sural</b>	<b>400</b>	<b>1000</b>
<b>Muscles de taille moyenne type : fléchisseur radial du carpe</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
<b>Muscles de petite taille type : interosseux</b>	<b>20</b>	<b>50</b>

Lors de la première injection, a fortiori chez des patients ayant des comorbidités, des doses initiales plus faibles sont recommandées (Accord professionnel).

### Sécurité d'emploi

Le repérage anatomique seul est déconseillé (Accord professionnel). Parmi les techniques de repérage, l'électrostimulation est celle qui paraît la plus recommandée (Accord professionnel).

L'électromyogramme de détection seul n'est pas suffisant pour repérer un muscle. Le repérage échographique peut être un complément utile pour repérer des muscles inaccessibles à la stimulation ou non stimulables ou chez l'enfant, car elle est indolore.

Le nombre de sites d'injection dépend de la structure et de la taille du muscle.

L'injection d'un patient sous antiagrégant plaquettaire est possible. Comme pour toute injection intramusculaire, il n'est pas recommandé d'injecter un patient sous anticoagulant à dose efficace (Accord professionnel).

L'emploi d'analgésique est recommandé, localement et/ou par voie générale (anesthésie locale ou protoxyde d'azote) (Accord professionnel). Une prémédication orale peut être proposée notamment chez l'enfant (Accord professionnel).

Selon les bonnes pratiques, il faut distinguer la consultation d'information du patient de la session de réalisation du geste, permettant ainsi un délai de réflexion.

Une surveillance immédiate après le geste n'est pas nécessaire sauf dans les rares cas où une anesthésie générale est indispensable (Accord professionnel). Aucune complication, en dehors de douleurs au point d'injection, n'a été rapportée dans les suites immédiates d'une injection.

Chez l'enfant, de rares cas nécessitent une anesthésie générale, essentiellement l'injection des muscles profonds difficilement accessibles ou en cas de troubles du comportement ou de résistance aux antalgiques (cf. recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation). Une prudence accrue est recommandée chez l'enfant polyopathologique avec troubles de déglutition et/ou respiratoires.

**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.**

Il est recommandé d'évaluer en consultation les résultats de l'injection avec le patient entre 3 et 6 semaines après la première injection. Toute injection ultérieure sera également suivie d'une évaluation.

La répétition des injections se justifie par l'effet transitoire de la toxine. L'indication du renouvellement des injections, avec un délai minimum de 3 mois entre chaque injection, sera évaluée en fonction des bénéfices et de la tolérance, avec nouvelle discussion des doses et du choix des muscles. La répétition des injections est possible tant que les effets bénéfiques sont observés après chaque injection. L'alternative d'autre thérapeutique plus durable, notamment chirurgicale, sera envisagée

Il n'y a pas d'information suffisante permettant de recommander la pratique du dosage des anticorps

**L'utilisation d'un carnet de suivi et d'une fiche d'information est recommandée.**

Le patient et son entourage doivent être avertis du risque exceptionnel d'effets indésirables pouvant survenir pendant les 3 premières semaines après chaque injection (troubles de déglutition, syndrome botulinique) et au moindre doute être amenés à consulter (Accord professionnel).

Les études de pharmacovigilance ne rapportent aucun effet délétère de l'utilisation à long terme, mais la littérature ne décrit pas de suivi de cohorte au-delà de 2 ans. Le recueil des événements indésirables doit être systématiquement réalisé et rapporté aux services de pharmacovigilance.

L'inefficacité du traitement doit faire remettre en cause les indications et/ou la technique. L'inefficacité répétée du traitement doit le faire abandonner même en l'absence d'alternatives thérapeutiques (Accord professionnel).

**Pour injecter, une formation préalable théorique et pratique à la fois sur les indications et la technique est recommandée.**

*Annexe 4 : tableau IV de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau du creux axillaire(25)*

Site de la séance d'injection de toxine botulique	Sécurité	Modalités d'injection et d'exécution	Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique
au niveau du creux axillaire (octobre 2006)	Les injections de toxine botulique A dans le creux axillaire génèrent des complications rares (< 5 %) et peu sévères. Sur une série de cas incluant	La dose à injecter est de 50 unités de Botox en injection intradermique stricte, répartie uniformément en plusieurs sites de la zone d'hyperhidrose de chaque aisselle, distants les uns des autres d'environ 1 à 2 cm. L'injection est à répéter tous les 7 mois en moyenne. La Commission de la transparence	La Commission de la transparence a précisé que « pour les formes sévères, résistantes aux traitements locaux, et entraînant un retentissement psychosocial important, les alternatives sont chirurgicales (sympathectomie, exérèse des glandes sudoripares)[...]. L'injection de

	146 patients, 3 sudations extra-axillaires ont été retrouvées, une sensibilité au toucher axillaire dans 2 cas, une douleur au site d'injection dans 2 cas et une sensation d'étourdissement après injection dans 1 cas.	rappelle que l'injection doit être réalisée par un spécialiste ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'AMM. Dans le cadre du bon usage du médicament, la Commission recommande qu'un suivi adapté (dermatologue, psychiatre) soit instauré pendant le traitement, afin d'évaluer l'impact psychosocial de celui-ci. Une formation complémentaire spécialisée des médecins s'avère nécessaire pour pouvoir injecter de la toxine botulique.	toxine botulique constitue une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie.» Deux recommandations internationales positionnent l'injection de toxine botulique comme une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie.
--	--	--	---

*Annexe 5 : tableau V de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau des muscles oculomoteurs(26)*

<b>Site de la séance d'injection de toxine botulique</b>	<b>Sécurité</b>	<b>Modalités d'injection et d'exécution</b>	<b>Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique</b>
<b>Dans les muscles oculomoteurs</b>	Les données de sécurité révélaient 25 % de complications liées à l'injection de toxine botulique sur 356 patients, la complication la plus fréquente étant le ptosis transitoire (8 à 66 %). Une perforation du globe oculaire est survenue dans 0,6 % des cas.	D'après l'avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2004, l'injection doit être réalisée par un médecin spécialiste : neurologue, ophtalmologue ou ORL ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique. - Seul Botox® est utilisé dans ces indications. Une formation spécifique est indispensable auprès d'un spécialiste expérimenté en milieu chirurgical public/privé d'au moins un an. Seuls les ophtalmologues, et plus précisément les strabologues réalisent cet acte. - L'acte est réalisé sous microscope au bloc opératoire, chez l'enfant sous anesthésie générale, chez l'adulte sous anesthésie locale ou générale. En cas de déviation importante, on utilise la sédation analgésique. - L'information des parents est indispensable pour l'injection de toxine botulique dans le strabisme.	- Dans le strabisme de l'enfant, avant le début de la scolarité, l'injection de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs est indiquée en seconde intention, après le traitement optique et orthoptique (verres, occlusion) qui est toujours la première étape de la prise en charge. L'injection de toxine botulique trouve sa place chez les patients pour lesquels le traitement médical est insuffisant (angle de déviation > 20 dioptries). L'injection de toxine botulique pourra permettre d'éviter la chirurgie et préserver la vision binoculaire. - Dans le strabisme de l'enfant après le début de la scolarité et chez l'adulte, la toxine botulique n'a pas d'intérêt. - Dans les paralysies oculomotrices, l'injection de toxine botulique pourrait avoir sa place à la phase aiguë, et également en cas de déviation résiduelle après récupération de la paralysie. - Dans le cas des paralysies oculomotrices importantes (angle de déviation large), la toxine botulique serait un adjuvant peropératoire à la chirurgie.

*Annexe 6 : tableau VI de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau des paupières (27)*

Site de la séance d'injection de toxine botulique	Sécurité	Modalités d'injection et d'exécution	Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique
<b>Au niveau des paupières (avril 2006)</b>	L'analyse de 6 articles totalisant 4 385 patients ne rapporte pas de complications sévères liées à l'injection de toxine botulique A, d'autant plus que celles-ci sont transitoires, et disparaissent avec l'effet du traitement. Les complications les plus fréquentes étaient la vision trouble et l'épiphora, rapportés respectivement dans 2 à 50 % des cas et 38 % des cas. Une sensation de fatigue était décrite dans 3,9 % des cas.	L'avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 1994 rappelle que l'injection doit être réalisée par un neurologue, ophtalmologue ou ORL ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'AMM. La dose initiale recommandée est de 17,5 unités par oeil pour Botox®. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités (1ml) par orbiculaire. Chaque traitement dure environ trois mois, à la suite duquel la procédure peut être répétée indéfiniment. Lors des réinjections, la dose peut être augmentée jusqu'à deux fois si le résultat du traitement initial est considéré insuffisant. Pour Dysport®, la dose recommandée est de 120 unités par oeil. Lors des administrations ultérieures, la dose totale par oeil pourra être réduite à 80 unités, c'est-à-dire 20 unités par site d'injection. Les séances d'injection doivent être répétées en fonction de la durée d'effet clinique. Elles seront toujours espacées d'au moins deux mois. L'avis de la Commission de la transparence rappelle que l'utilisation est strictement intrahospitalière. Une formation spécifique adéquate est indispensable auprès d'une personne compétente (apprentissage de la technique et surtout de la pathologie) dans un cadre hospitalier, d'une durée de 6 mois à 1 an. Les spécialités concernées par cet acte restent les ophtalmologues, neurologues et ORL.	La conférence de consensus américaine a validé l'usage de la toxine botulique comme traitement à long terme de première intention pour le blépharospasme et le spasme de l'hémiface. L'avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 1994 conclut « dans le blépharospasme, les alternatives thérapeutiques (anticholinergiques, benzodiazépines, etc.) ou chirurgicales s'avèrent décevantes en termes d'efficacité, et peuvent être source d'effets indésirables ou de séquelles non négligeables. » Il n'a pas été mis en évidence d'études comparatives toxine botulique A <i>versus</i> chirurgie. L'injection de toxine botulique dans les paupières entre dans le cadre d'un besoin thérapeutique non couvert. C'est le traitement de première intention. La chirurgie est utilisée en complément de l'injection en cas d'échec du traitement. Dans le spasme hémifacial postparalytique, l'injection de toxine botulique constitue le traitement symptomatique efficace de première intention. Dans le spasme hémifacial secondaire, le traitement de première intention est la chirurgie, si la pathologie est grave (tumeur) ; dans les autres cas, le traitement de première intention est l'injection de toxine botulique ; dans le spasme idiopathique, la toxine botulique est le traitement de première intention.

*Annexe 7 : tableau VII de synthèse des services d'évaluation des actes professionnels pour des séances d'injection au niveau de la face (28)*

Site de la séance d'injection de toxine botulique	Sécurité	Modalités d'injection et d'exécution	Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique
<b>Au niveau de la face (octobre 2006)</b>	Une revue systématique totalisant plus de 2 000 patients n'a pas rapporté de complication sévère liée à l'injection de toxine botulique A. Les complications les plus fréquentes ont	Les avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 1994 rappelle que l'injection doit être réalisée par un neurologue, ophtalmologue ou ORL ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'AMM. Dans l'AMM, pour Botox®, la dose initiale recommandée est la même que celle utilisée pour le blépharospasme, soit 17,5 unités par site (0,7ml). Chaque traitement dure environ trois mois, à la suite duquel la procédure peut être répétée indéfiniment. Lors	Seules les données de la Commission de la transparence (CT) positionnent la toxine botulique dans la stratégie thérapeutique. La CT a précisé qu'il existe pour le spasme de l'hémiface, un traitement médicamenteux, la carbamazépine ou, lorsqu'il y a un conflit entre le nerf à son émergence et une « boucle vasculaire », une alternative

été l'épiphora et la parésie faciale, complications transitoires, et disparaissant avec l'effet du traitement.	des réinjections, la dose peut être augmentée jusqu'à deux fois si le résultat du traitement initial est considéré insuffisant. Pour Dysport®, les doses initiales recommandées sont de 20 unités (0,1ml) par site. Les séances d'injection doivent être répétées en fonction de la durée d'effet clinique. Elles seront toujours espacées d'au moins deux mois. Les avis de la Commission de la transparence (CT) rappellent que l'utilisation est strictement intrahospitalière. En pratique clinique, les doses initiales sont 2 fois plus faibles que celles recommandées par l'AMM. Une période de 3 mois en moyenne est nécessaire entre les injections. La fréquence d'injections est variable selon la dose, la disponibilité et la gêne du patient, la rechute progressive, les formes cliniques. Une formation complémentaire spécialisée des médecins s'avère nécessaire pour pouvoir injecter de la toxine botulique.	chirurgicale. Dans cette indication, la toxine botulique ne constitue donc qu'un traitement de 2nde intention, en cas d'échec des autres possibilités thérapeutiques. La conférence de consensus américaine du NIH ( <i>National Institutes of Health</i> ) de 1990 sur l'utilisation de la toxine botulique a validé l'usage de celle-ci comme traitement symptomatique du spasme de l'hémiface, les alternatives thérapeutiques étant les traitements pharmacologiques oraux et la chirurgie. Aucune étude comparant l'injection de toxine botulique à la chirurgie ni aux traitements oraux n'a été identifiée.
--	--	---

**Annexe 8 :** tableau VIII de résumé des caractéristiques (techniques d'injection recommandées, doses initiales, maximales et le nombre et les sites d'injection) des trois spécialités de toxine botulique utilisée au CHU de Grenoble, selon leurs AMM respectives

<b>BOTOX et XEOMIN</b>			<b>DYSPORT</b>
Indications thérapeutiques	Doses totales	Nombres de sites à injecter	Doses totales
<b>Blépharospasme Dilution de 2.5 UI pour 0.1ml</b>	<25 U par œil en instauration de traitement Puis dose totale < 100 U toutes les 12 semaines	6 sites/œil de 2.5 U chacun	Dose d'attaque de 120 U par œil
<b>Spasme hémifacial</b>	Identique au blépharospasme	20 unités par site	
<b>Torticolis spasmodique</b>	Dose < 50 U par site Dose totale initiale < 200 U Dose totale < 300 U tous les 2 mois pour BOTOX et 10 semaines pour XEOMIN	3 sites au niveau du sterno-cléido-mastoidien, splénius, trapèze 2 sites au niveau du releveur de l'omoplate 1 site au niveau du scalène	Dose initiale de 500 U par patient puis dose maximale de 1000 U par séance d'injection
<b>Spasticité des membres supérieurs (post AVC pour XEOMIN)</b>	Dose maximale totale de 400 U pour XEOMIN et de 6 U/kg pour BOTOX (<360 UI dans les essais)	A adapter à chaque individu	
	<b>BOTOX</b>		<b>DYSPORT</b>
<b>Spasticité des membres supérieurs et inférieurs de l'adulte</b>	Dose maximale totale de 6 U/kg <360 U dans les essais)	A adapter à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse locale et la réponse du patient au traitement	dose initiale de 1000 U/ patient dose maximale de 1500 U par séance d'injection

**Spasticité des membres inférieurs de l'enfant à partir de 2 ans**

2.0 à 4.0 U/kg dans le membre inférieur avec une dose maximale de 15 U/kg par session

A adapter à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse locale et la réponse du patient au traitement

< 1000 U ou 30 U/kg

<b>BOTOX uniquement</b>		
	<b>Doses totales</b>	<b>Nombres de sites à injecter</b>
<b>Strabisme</b>	Sous guidage EMG impératif et après anesthésie locale et administration de décongestionnant oculaire	
<b>Hyperhidrose axillaire</b>	50 U par aisselle tous les 4 mois au minimum	
<b>Hyper activité vésicale</b>	Dose initiale de 50 U < ou égale à 100 U ensuite tous les 3 mois au minimum	muscle détrusorien en évitant le trigone
<b>Hyper activité détrusorienne</b>	200 U tous les 3 mois au minimum	30 injections d'un volume de 1 ml (soit 6.7 U) dans le détrusor en évitant le trigone
<b>Spasticité des membres supérieurs de l'enfant</b>	0.5 à 2.0 U/kg dans le muscle supérieur avec une dose maximale de 15 U/kg par session	A adapter à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse locale et la réponse du patient au traitement

*Annexe 9 : questionnaire adressé aux cadres de santé des services utilisateurs de toxine botulique entre janvier 2014 et janvier 2015 du CHU de Grenoble*

« 1. Disposez-vous d'une dotation de toxine botulique quelle qu'en soit la spécialité (XEOMIN, BOTOX, DYSPORT) oui/non?

\* si oui : à quelle fréquence êtes-vous amenés à faire un réassortiment de cette dotation?

\* si non : à quelle fréquence réalisez-vous des demandes nominatives?

2. Combien de médecins sont formés à l'injection de toxine dans votre unité de soins et indiquez leurs noms?

3. Reportez-vous la quantité de toxine botulique utilisée et le n° de lot dans le dossier du patient? »

*Annexe 10 : Tableau XII résumant les réponses des cadres des services concernés par l'utilisation de la toxine botulique, au questionnaire envoyé par email dans le cadre de la thèse*

Service utilisateurs de toxine	Présence d'une dotation	Réalisation de demandes nominatives et leur fréquence	Nombres de médecins pratiquant les injections	Quantité et lot reportés dans le dossier patient
HDJ Neuro/Psy	Oui Réassort chaque jeudi		4 médecins	Non, sur une feuille de traçabilité par série/journée d'injections pour un médecin identique
Grossesses à ht risque	Non	Jamais	0	
MPR PEDIATRIE	NON	115 X/an (117 X en 2013 et 112 X en 2014)	2	OUI
Chirurgie Main / Maxillo Faciale.7° M, G, E.	NON	1 fois par 2 mois	2 chirurgiens	La quantité de Botox injectée est notée sur la feuille de prescription du produit. Cette feuille est mise dans le dossier médical du patient.
BLOC URO ET DIG	Non	Après chaque staff du jeudi qui a lieu à 7h30. Des ordonnances nominatives sont réalisées et signées par les chirurgiens et ensuite envoyées à la pharmacie par un brancardier du pool du bloc. Les produits sont ensuite rangés et conservés dans un frigo.		Les quantités de botox et les numéros de lots sont reportés sur la feuille de salle informatisée du bloc (IPOP).
ORL	Non (activité regroupée avec la Neurologie)		2	Cf ce qui est fait en terme de traçabilité en neurologie
HDJ MPR	OUI Dotation : - botox 5 flacons de 50unités, 30 f de 100u, 5 f de 200u. --Dysport 5 f de 300u, 15 f de 500u. (Xeomin à la demande)		4	Oui, c'est noté systématiquement dans le dossier de soins infirmier (un des éléments du dossier du patient) La quantité, le type de toxine et les muscles ciblés sont notés dans le compte rendu de la séance. Courrier envoyé au patient et double dans le dos
Bloc HCE	Non	3 fois par mois environ	2	Oui
Endoscopie digestive (UF 3412)	4 flacons de toxine botulique en stock	Renouvellement du stock par demande nominative à raison de 2 à 3 flacons par mois	10	Le N° de lot et la quantité sont notés sur la fiche de traçabilité du patient.
SRPR 11°A Pole anesthésie réanimation	non	En moyenne une fois toutes les trois semaines	1	Oui pour la quantité injectée, non pour le numéro de lot

Annexe 11 : tableau XIV résumant les dilutions effectuées en service de neurologie et propres à chaque spécialité

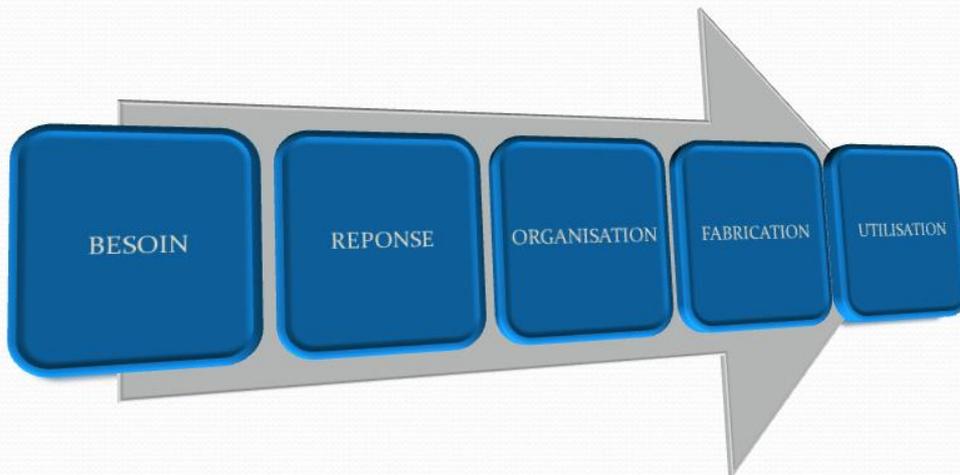
Spécialité	Dilutions pratiquées	Quantité de sérum physiologique ajoutée au sein du flacon en ml
<b>BOTOX 100U</b> <b>XEOMIN 100U</b>	1 1.25 2 2.5	1 1.25 2 2.5
<b>XEOMIN 50U</b>	1 1.25 2 2.5	1 1.25 2 2.5
<b>DYSPOUR 300U</b>	0.6 1.5	0.6 1.5
<b>DYSPOUR 500U</b>	1	1

Annexe 12 : tableau VI des procédés d'élimination de la toxine botulique au sein des services de neurologie et d'urologie

	Service de neurologie	Bloc chirurgical d'urologie (extrait de la fiche opératoire du 04/2010)
<b>Procédé d'élimination de la toxine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A la fin de la matinée, la paillasse de préparation de la toxine, le chariot dans la salle de consultation médicale sont nettoyés au Dakin</li> <li>la boîte jette aiguilles et les sacs poubelles sont aspergés de Dakin et partent directement dans le circuit d'élimination des déchets cytotoxiques sans être conservés au sein du service</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En raison de la dangerosité de la toxine botulique, la décontamination du matériel et des surfaces planes est effectuée à l'eau de javel à 12°</li> <li>Elimination du matériel jetable dans une boîte jaune à incinérer (aiguilles, flacons...)</li> <li>Les cystoscopes, câble et optique sont à décontaminer 20 minutes dans la solution de Javel à 12°C puis à décontaminer selon la procédure classique de lavage.</li> </ul>

Annexe 13 : Figure 4 : exemple de flèches descriptives de processus ayant servi d'outil qualité de localisation des dysfonctionnements au sein du circuit de la toxine botulique

# Une démarche qualité pour trouver des solutions de sécurisation...



Quel service est habilité à l'utilisation de la toxine botulique d'un point de vue réglementaire et quelles indications par spécialité sont validées réglementairement ? -> fiche type (services et indications validées)

Prescripteur habilité? -> registre des injecteurs  
Indication, dosage, posologie conformes? -> Tableau indication AMM/spécialité ; dose maximale prescrites/indication  
Intervalle min entre 2 injections pour un même patient ?  
-> une fiche de suivi des injections pour patient donné

Respect des règles de dispensation ? Satisfaction du service -> à chaque renouvellement d'ordonnance signature du dispensateur....

- Acte de dispensation :
1. Prescripteur habilité ?
  2. Service autorisé ?
  3. Indication validée ?
  4. Injection possible chez le patient indiqué ?



Lieu et condition de stockage?  
-> +2°C et +8°C pour BOTOX et DYSPORT (frigo logistique) ; <25°C pour XEOMIN (manuel)  
Bon dosage disponible ?  
-> évaluer quel dosage est nécessaire en fonction de l'indication et de la dilution

Qui et comment, quantité à délivrer? -> personne de l'accueil ; double contrôle ; QSP une injection par patient (apposer une étiquette sur le flacon de la toxine au nom du patient)  
Connaissance des autres médicaments pris par le patient? IM avec aminosides? population particulière ?  
-> case à cocher sur la feuille type de demande de toxine (Prise d'aminosides par le patient, antiagrégant plaquettaire suspendu 3j précèdent l'injection intra vésicale et ECBU - ?) à compléter par le service demandeur sinon pas de dispensation + renseigner l'âge du patient pour XEOMIN (>17ans)  
Enregistrement sur cristalix? -> procédure ?  
Injecteur autorisé ? -> registre des injecteurs de toxine

Annexe 14 : tableau XVII résumant les indications en cours de validation pour l'usage de chaque spécialité de toxine au CHU de Grenoble

Spécialité de toxine botulique	BOTOX	XEOMIN	DYSPOURT
Indications AMM validées pour un usage au CHU de Grenoble	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysfonctions vésicales (adulte)</li> <li>-Troubles de l'oculomotricité ; strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente</li> <li>Adulte et enfant &gt;12ans :</li> <li>-Blépharospasme.</li> <li>-Spasme hémifacial.</li> <li>-Torticolis spasmodique</li> <li>-Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important</li> <li>Adulte et enfant &gt;2ans</li> <li>-Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs</li> </ul>	indication particulière validée et réservée à son usage selon le COMEDIMS ?	<p>Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-blépharospasme</li> <li>-spasme hémifacial</li> <li>-torticolis spasmodique</li> <li>-traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et ou inférieurs</li> </ul> <p>Chez l'enfant à partir de 2ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs</li> </ul>
Autres indications en cours de validation pour un usage au CHU de Grenoble	<ul style="list-style-type: none"> <li>-achalasia</li> <li>-maladie des spasmes étagés</li> <li>-gastroparésie diabétique</li> <li>-dysphonie spasmodique</li> </ul>	indication particulière validée et réservée à son usage selon le COMEDIMS ?	-dysfonctions vésicales

Annexe 15 : exemple de fiche de bon usage du médicament en circulation au CHU de Grenoble pour les médicaments utilisés pour des indications hors référentiel

	Dénomination Commune Internationale : Toxine botulique de type A Onabotulinum toxin type A	
	Nom Commercial : BOTOX®	
Classe thérapeutique : myorelaxant Présentation : flacon en verre de poudre pour solution injectable de 50 ; 100 ou 200 Unités ALLERGAN Liste I / réservé à l'usage hospitalier / agréé à l'usage des collectivités		

### Indications autorisées par l'AMM

#### Adultes :

- Traitement de l'**hyperactivité détrusorienne** neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anti cholinergique chez :
  - les patients blessés médullaires,
  - les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'auto sondage 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 et entraînant un retentissement psychologique et social important.

#### Adultes et enfants de 2 ans et plus :

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

### Situations hors référentiel

- Achalasie
- maladie des spasmes étagés
- gastroparésie diabétique
- dysphonie spasmodique

### Détails des indications

#### 1. Achalasie

Situation clinique hors référentiel car hors AMM

#### Conclusion Cochrane selon le contexte de 2014 :

L'achalasie est un trouble de la motilité œsophagienne qui entraîne une tonicité accrue du sphincter œsophagien inférieur (SOI) et des symptômes de difficultés de déglutition. Les traitements ont pour objectif de réduire la tonicité du SOI. Actuellement, les options thérapeutiques sous contrôle endoscopique comprennent la dilatation pneumatique (DP) ou l'injection de toxine botulique (BTX).

La méta-analyse réalisée suggérait que, même si les deux interventions avaient des taux de réponse initiale similaires, les taux de rémission à six et 12 mois étaient bien plus importants avec la DP qu'avec l'injection de BTX.

## 2. Maladie des spasmes étagés et troubles de la déglutition

Situation hors référentiels car hors AMM

Conclusion Cochrane selon le contexte de 2014 :

De nombreuses interventions sont utilisées pour améliorer la fonction du SOS. Celles-ci comprennent la chirurgie, les médicaments, dont la toxine botulinique, les exercices de rééducation, la modification du régime alimentaire et d'autres techniques compensatoires. Il n'existe pas de consensus clair quant à savoir si la toxine botulinique est sûre et efficace dans la prise en charge du dysfonctionnement du SOS chez les personnes atteintes de troubles neurologiques. C'est pourquoi il est difficile de décider quelle intervention sera la plus sûre et la plus efficace pour améliorer la déglutition et la qualité de vie.

## 3. Gastroparésie diabétique

## 4. Dysphonie spasmodique

Situation hors référentiels car hors AMM

Conclusion Cochrane selon le contexte de 2004 :

L'utilisation de la toxine botulinique pour la dysphonie spasmodique constitue actuellement le traitement de référence lors de la prise en charge de ce trouble de la voix d'origine neurologique. Au cours des vingt dernières années, la toxine botulinique a été utilisée pour traiter non seulement la forme de la maladie touchant les adducteurs mais aussi celle atteignant les abducteurs, avec une amélioration de la voix constatée dans les deux cas. Un grand nombre d'études ont tenté d'objectiver l'efficacité de la toxine botulinique dans l'amélioration des symptômes de la voix chez des personnes souffrant d'une dysphonie spasmodique.

Cependant, ces résultats devraient être interprétés avec prudence pour le moment, car les études utilisaient des échantillons de petite taille et présentaient des différences méthodologiques empêchant des comparaisons inter-études.

## Bibliographies

1. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia (Review); Cochrane review prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 12
2. Regan J, Murphy A, Chiang M, McMahon BP, Coughlan T, Walshe M. Botulinum toxin for upper oesophageal sphincter dysfunction in neurological swallowing disorders (Review); Cochrane review prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 5
3. Watts C, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia (Review); Cochrane review prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2004, Issue 3

Annexe 16 : fiche enregistrée par le comité du médicament, validant la qualité des injecteurs du  
CHU de Grenoble

---

Déclaration d'habilitation à l'injection de toxine botulique

---



Je soussigné(e),

Dr.....

exerçant dans le service de ..... du CHU de Grenoble,  
déclare avoir reçu une formation théorique et pratique sur les indications et la technique  
d'injection de la toxine botulique assurant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine  
botulique dans ses indications, avec un plateau technique adapté et dans le cadre d'une  
prise en charge multidisciplinaire des patients.

SIGNATURE ET DATE

*Les spécialités BOTOX, DYSPORT et XEOMIN doivent être administrées dans le cadre d'une prise en charge  
multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine  
dans ses indications et avec un plateau technique adapté (données extraites des AMM des trois spécialités :  
BOTOX, DYSPORT et XEOMIN, renfermant comme principe actif la toxine botulique de type A, consultées dans  
le VIDAL à la date du 14/08/2015).*

*Pour injecter, une formation préalable théorique et pratique à la fois sur les indications et la technique est  
recommandée (recommandation de bonnes pratiques de juin 2009 émises par l'AFSAPS pour le traitement  
médicamenteux de la spasticité).*

Annexe 17 : exemple de fiche d'aide à la validation des demandes de toxines botulique à la PUI (pour le service de neurologie)

Service demandeur	Indications validés pour un usage au CHU de Grenoble	Spécialité de toxine botulique autorisée	Intervalle de dose sécuritaire et recommandations particulières	Médecin injecteur référencé dans la liste ?	Présence de dotation dans le service ?
<b>HDJ Neurologie/psychiatrie</b>	<p>Adulte et enfant &gt;12ans :</p> <p>1) Blépharospasme.                      2) Spasme hémifacial.                      3) Torticolis spasmodique</p> <p>Adulte et enfant &gt;2ans</p> <p>4) Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs</p>	BOTOX 50,100 et 200	<p>1) et 2) &lt;25 U par œil en instauration de traitement puis dose totale &lt; 100 U toutes les 12 semaines</p> <p>3) Dose totale initiale &lt; 200U /Dose totale &lt; 300 U tous les 2 mois</p> <p>4) Dose maximale totale de 6 U/kg (&lt;360 U dans les essais)</p>	Dr F. Dr C Pr M, Pr K	Oui →se référer au préparateur responsable de l'UF pour un renouvellement de dotation
	<p>Chez l'adulte :</p> <p>1) Blépharospasme                      2) dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique)                      3) spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral.</p>	XEOMIN 50 et 100	<p>1) &lt;25 U par œil en instauration de traitement puis dose totale &lt; 100 U toutes les 12 semaines</p> <p>2) Dose totale initiale &lt; 200U puis dose totale &lt; 300 U toutes les 10 semaines pour XEOMIN</p> <p>3) Dose maximale totale de 6 U/kg (&lt;360 U dans les essais)</p>		
	<p>1) blépharospasme                      2) spasme hémifacial                      3) torticolis spasmodique                      4) traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et ou inférieurs</p> <p>Chez l'enfant à partir de 2ans :</p> <p>-5) traitement symptomatique local de la spasticité des MI</p>	DYSPORT 300 et 500	<p>1) et 2) Dose d'attaque de 120 U par œil</p> <p>3) Dose initiale de 500 U par patient puis dose maximale de 1000 U par séance d'injection</p> <p>4) dose initiale de 1000 U/ patient dose maximale de 1500 U par séance d'injection</p> <p>5) &lt; 1000 U ou 30 U/kg</p>		

Annexe 18 : ébauche de procédure qu'il serait possible de diffuser à l'ensemble des services utilisateurs de la toxine botulique

	Pôle Pharmacie CHU de Grenoble	
	<b>Recommandations de bon usage de la toxine botulique dans les services</b>	
Date de diffusion :	Rédigé par :	
Version : 1	Vérfié par :	
Nombre de pages : 3	Approuvé par :	

## Objet

Cette procédure décrit les recommandations de bon usage de manipulation des spécialités contenant de la toxine botulique à l'égard des différents services utilisateurs au CHU de Grenoble.

## Domaine d'application

La consultation de neurologie, la consultation d'ORL, l'endoscopie digestive, la consultation de pédiatrie, le bloc HCE, le bloc digestif, le bloc d'urologie, la consultation de dermatologie, le pôle anesthésie réanimation, le service de chirurgie de la main et maxillo-facial, la consultation MPR, le bloc d'ophtalmologie et la pharmacie sont concernés.

Cette procédure s'adresse aux médecins, infirmiers, aux cadres des différents services cités ci-dessus, aux préparateurs en pharmacie en charge de ces services ainsi qu'à l'interne et aux externes en pharmacie.

## Contenu

### A. Renouvellement des dotations ou demandes nominatives

#### 1) **Renouvellement des dotations**

Cf: PHARM-GES-INS 015 et PHARM-GES-INS 029

#### 2) **Demandes nominatives**

##### a) **Transmission de la demande**

*-favoriser la prescription informatisée par le logiciel cristal'link pour toute de demande nominative et réservée aux médecins prescripteur-injecteur référencé sur la liste des injecteurs de toxine botulique du CHU (annexe 2)*

*-sinon faxer la prescription papier à l'accueil de la PUI le matin ou la veille de l'injection de toxine botulique prévue*

##### b) **Préparation de la commande**

*-les demandes transmises par fax à l'accueil de la pharmacie sont gérées les matins par les externes ou internes en pharmacie et préparateurs. La sortie de stock OPERA est attribuée à l'UF de dépense du service demandeur.*

*-la personne en charge de la préparation s'occupe de la commande selon le bon usage du médicament et les règles de dispensation (pouvant prendre du temps si le médecin ne précise par clairement l'indication dans laquelle il prescrit la toxine botulique.)*

*-afin de respecter la chaîne du froid pour les spécialités BOTOX et DYSPORT, la demande est conditionnée dans un emballage isotherme.*

##### c) **Modalité de transport**

*-les commandes sont envoyées par coursier aux horaires de livraisons classique des médicaments assurées les matins*

### B. Modalité de réception et de stockage des spécialités de toxine botulique

#### 1) Réception des différentes spécialités de toxine botulique

*-la réception des spécialités commandées se fait par les IDE, les cadres ou les internes en pharmacie qui doivent signer le bordereau de livraison.*

#### 2) Stockage et modalités de conservation

	<b>BOTOX</b>	<b>DYSPORT</b>	<b>XEOMIN</b>
<b>AVANT reconstitution</b>	Entre +2 et +8°C (au frigo) jusqu'à la date de péremption figurant sur la boîte	Entre +2 et +8°C (au frigo) jusqu'à la date de péremption figurant sur la boîte	A température ambiante ne dépassant pas 25°C jusqu'à la date de péremption figurant sur la boîte
<b>APRES reconstitution</b>	24 heures entre 2°C et 8°C	4 heures entre 2°C et 8°C	24 heures entre 2°C et 8°C

### C. Modalité de préparation et de dilution de la toxine botulique

#### 1) Organisation du plan de travail

La préparation doit être réalisée dans un local approprié et par du personnel expérimenté.

La paillasse devra comporter :

- une protection plastifiée bleue qui servira de set de préparation
- une boîte jette aiguille
- un sac plastique blanc pour la récupération des boîtes cartonnées des spécialités
- une boîte d'aiguilles
- une boîte de seringues
- des dosettes de sérum physiologique (chlorure de sodium à 0.9%)
- des caissettes de glace
- un flacon pompe de gel hydro-alcoolique

1. Connaître la spécialité, sa dilution et la dose prescrites par le médecin avant de se lancer dans la dilution d'un flacon de toxine botulique. L'indication d'utilisation et les lieux d'injection permettent de définir les seringues (de précision ou non) et les aiguilles qui conviendront au médecin injecteur (25 ou 30 Gauges).  
+ demander (dans le cas échéant) s'il y aura utilisation d'un EMG (aiguille de EMG spécifique)
2. Choisir le flacon de la spécialité demandée dans la dose totale adaptée à la dilution et à la dose d'administration
3. Vérifier la date de péremption figurant sur la boîte cartonnée de la toxine
4. Aspirer la quantité de sérum physiologique adaptée à la dilution souhaitée dans une seringue de taille adéquate
5. Nettoyer à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc
6. Injecter délicatement le solvant dans le flacon et agiter doucement en évitant la formation de bulles. NE PAS UTILISER LE FLACON SI LA DEPRESSION N'ENTRAINE PAS L'ASPIRATION DU SOLVANT A L'INTERIEUR DU FLACON.
7. Une fois reconstituée, vérifier que la solution obtenue est limpide, incolore ou jaune très pale et qu'elle ne contient pas de particule.
8. Noter la dilution préparée sur l'emballage de la seringue et le nom de la spécialité reconstituée.
9. Placer la seringue au frais jusqu'à injection de la toxine reconstituée au patient.

## 2) Mode de dilution de la toxine botulique

-les modalités de dilution diffèrent en fonction des indications, se référer à la rubrique modalité de manipulation et de préparation de la spécialité en question disponible dans le VIDAL en ligne

### D. Traçabilité de la préparation et de l'injection

-pour chaque patient, remplir une nouvelle feuille de « traçabilité des injections de toxine botulique » (annexe 3) ou réutiliser celle déjà remplie dans le dossier patient.

-la photocopier et la renvoyer OBLIGATOIREMENT à la pharmacie après signature du médecin

-conserver l'original dans le dossier patient

### E. Modalité d'élimination de la toxine botulique

-Nettoyer la paillasse avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium pour détruire tout résidu de toxine, puis sécher

-Jeter les flacons utilisés, seringues, mis au fur et à mesure dans une boîte jette aiguilles, dans un sac poubelle jaune (filière DASRI) ainsi que le matériel contaminé (gants, compresses, papiers absorbants, ...) en vue d'être incinérés.

-Toute solution injectable conservée plus de 24h au réfrigérateur ou toute fraction de solution injectable non utilisées doivent être détruite avec une solution d'hypochlorite de sodium et jetées dans la boîte jette aiguille en vue de leur incinération.

-pour les blocs, se référer aux modalités de décontamination des cystoscopes, câble et optique qui sont à décontaminer 20 minutes dans la solution de Javel à 12°C puis à décontaminer selon la procédure classique de lavage.

## Documents associés

**Annexe 1** : modèle type « Renouvellement de dotation de toxine botulinique »

**Annexe 2** : liste des médecins injecteurs de toxine botulique

**Annexe 3** : modèle type « Fiche de traçabilité des injections de toxines botulique à destination du dossier patient »

## Destinataires

Consultations neurologie, d'ORL, de pédiatrie, MPR, de dermatologie, blocs d'urologie, digestif, d'HCE, d'ophtalmologie, endoscopie digestive, le service de chirurgie de la main et maxillo-facial, le pôle anesthésie réanimation.

Dossier publiques / Pôle Pharmacie / Assurance qualité / UF Pharmacie Clinique et Biotechnique

## Historique

<i>Indice de révision</i>	<i>§ modifiés</i>	<i>Raisons du changement</i>	<i>Date du changement</i>
1	NA	Création	17/08/2015



*Faculté de Pharmacie,  
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



# **Serment de Galien**



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



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



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



**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**



**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

