UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

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

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 : 2018 N°

SECURISATION DU CIRCUIT DES SPECIALITES CONTENANT DE LA TOXINE BOTULIQUE AU CHU GRENOBLE ALPES

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

M. Maxime BONTEMPS

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 26/06/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Benoit ALLENET

Membres :

M. le Docteur Etienne BRUDIEU (Directeur de thèse)

Mme le Docteur Prudence GIBERT

M. le Docteur Sébastien CHANOINE

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

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCU	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCU	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCU	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCU	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCU	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCU	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELLE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCU	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCU	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCU	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCU	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHER	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCU	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCU	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCU	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS
MCU	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCU	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCU : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : 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-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Benoit ALLENET, président du jury

Merci d'avoir accepté de présider le jury de la soutenance de ma thèse. Je suis très honoré que vous m'accordiez du temps pour évaluer ce travail qui clôture mes études de Pharmacie.

Veuillez trouver ici, l'expression de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Etienne BRUDIEU, directeur de thèse

Tout simplement MERCI. Merci de m'avoir offert l'opportunité de m'exprimer sur un sujet qui me correspond et qui me passionne. Merci de m'avoir accordé le temps nécessaire pour me guider dans la réalisation de ce travail et dans sa correction. J'ai énormément aimé travailler avec vous et ce, depuis la 5AHU. Vous trouverez ici le témoignage de toute ma gratitude.

Madame le Docteur Prudence GIBERT, membre du jury

Monsieur le Docteur Sébastien CHANOINE, membre du jury,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai énormément apprécié travailler à vos côtés lors de mes études. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites.

A ma famille :

Mes parents, Catherine et Gérard,

Pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous m'avez permis d'étudier dans les meilleures conditions possibles. Votre soutien et vos encouragements ont été d'une aide immense. Merci de m'avoir fait confiance, parfois aveuglement, sur mes choix. Vous avez toujours été là lors des moments difficiles comme des bons, merci pour tout. Votre amour est ma force.

Mon parrain, Philippe et ma marraine Marie-Thérèse,

Merci pour tous les bons moments que l'on a passé ensemble depuis mon plus jeune âge. Vous m'avez gâté tout au long de ma vie et j'en suis extrêmement reconnaissant.

Mon oncle, Jean-Denis,

Merci pour tous les conseils et les leçons de vie. Tu as cru en moi depuis le début et je ne saurais comment te remercier. Merci pour toutes les bouteilles de vin et de champagne qu'on a eu l'occasion de déguster ensemble. Signé : Jeanneau.

Tout le reste de ma famille,

Pour tous les bons moments, les réunions de famille et les grandes rigolades.

A mes collègues et employeurs,

L'équipe de la pharmacie Plaine Fleurie, Fabienne, Sandrine, Claire, Alexandrine, Marie-Hélène et Sihem

Merci pour les sept mois passé à vos côtés. Vous m'avez sorti de ma zone de confort et ma pratique professionnelle s'est grandement enrichie grâce à vos conseils.

L'équipe de la pharmacie des Clarines, Marie-Laure et Caroline ainsi que les préparatrices, Laure, Martine, Floriane, Chantal et Anaïs

Il y aurait tellement de choses à dire mais malheureusement la place manque. Vous avez été responsable et témoin de ma formation et de mon épanouissement depuis sept ans déjà. Je ne saurais comment vous remercier tellement vous m'avez apporté et appris. Je suis fier de porter les valeurs de la pharmacie que vous défendez au quotidien.

A mes amis et proches,

Tous les collègues de mes diverses promotions,

Merci pour ces bons moments passés en votre compagnie.

Le bureau de l'AEPG promotion 2011-2012, les PILFs

Que de souvenir ensemble … Ce mandat de Vice-Président Communication m'aura appris tellement de choses. Merci pour tous les bons (et mauvais) moments passés à vos côtés, c'est une expérience inoubliable et tellement formatrice.

Le bureau de l'ARPH2016,

Quelle idée de se lancer dans l'organisation d'un RPH pendant son stage de 6e année. Mais si c'était à refaire, je rempile tout de suite si c'est avec vous. Ce fut un bonheur d'organiser cet événement et je suis très fier de l'avoir fait avec vous.

Laurent, Marie et Elisa,

Que de chemin parcouru depuis ce mandat ensemble. Vous comptez énormément pour moi et je suis admiratif de vos parcours. Restez comme vous êtes, vous êtes de très belles personnes.

Bijou / Bob / Romain ?

Un paragraphe rien que pour toi (mais on se calme quand même). Merci d'avoir été là pendant tout ce temps. Je ne suis peut-être pas un ami de 30 ans mais au fond pour moi, c'est tout comme.

Tous les amis rencontrés sur les plateformes vidéo-ludiques et IRL ensuite

Merci pour toutes ces soirées de fou-rire qui m'ont permis de tenir le coup.

Last but not least : MM,

Tu as eu le courage et l'audace de me supporter pendant les meilleurs et les pires moments de ma vie. Tu es une personne extraordinaire, capable de choses extraordinaires et je t'admire énormément. Ta détermination t'emmènera très loin j'en suis sûr. Thanks for the memories.

Table des matières

Liste des enseignants **2**

Remerciements **5**

Listes des figures **12**

Liste des tableaux **14**

Liste des abréviations **14**

Introduction **16**

Partie 1 : Revue bibliographique **17**

1. *Clostridium botulinum* et les toxines botuliques **17**

1.1. Rappel sur *Clostridium botulinum* 17

1.2. Le botulisme 21

1.3. Les toxines botuliques 25

2. Contexte d'utilisation thérapeutique **32**

2.1. Historique 32

2.2. Préparation et production des spécialités 33

2.3. Présentation des spécialités contenant de la toxine botulique 35

2.4. Modalités de conservation 37

2.5. Equivalence de doses entre les spécialités 37

2.6. Auto-immunisation 38

2.7. Indications thérapeutiques 39

3. Contexte réglementaire **41**

3.1. Exigences réglementaires issus des RCP des spécialités 41

3.2. Recommandations de bonne pratique émises par l'ANSM et l'HAS 43

3.3. Article R5139-31 du CSP 44

Partie 2 : La toxine botulique au CHUGA 46

1. Rappel CHUGA..... 46

1.1. Généralités 46

1.2. Chiffres clés 46

1.3. COMEDIMS 49

2. Analyse du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique au CHUGA 50

2.1. Référencement 50

2.2. Achat..... 51

2.3. Dispensation 51

2.4. Administration 54

2.5. Traçabilité des flacons 55

Partie 3 : Réalisation et analyse d'un questionnaire adressé aux acteurs impliqués dans la dispensation des spécialités contenant de la toxine botulique 57

1. Introduction 57

2. Matériels et Méthodes 57

2.1. Population étudiée 57

2.2. Questions posées 58

3. Résultats 59

3.1. Répartition des réponses aux questions de connaissances fondamentales 60

3.2. Répartition des réponses aux questions sur le circuit au CHUGA..... 62

3.3. Répartition des réponses à la question sur l'application 63

3.4. Réponses à la question ouverte 64

4. Discussion 65

4.1. Qualité des réponses aux questions fondamentales 65

4.2. Analyse des réponses aux questions sur le circuit 66

4.3. Limites du questionnaire 67

Partie 4 : Sécurisation du circuit des spécialités à base de toxine botulique à la PUI du CHUGA 68

1. Introduction 68

2. Matériels et Méthodes 70

2.1. Cahier des charges 70

2.2. Description des outils et langages utilisés 71

3. Résultats 75

3.1. Présentation générale de l'application 76

3.2. Présentation et utilisation des modules disponibles 78

3.3. « Timeline » (échelle temporelle de développement) 90

4. Discussion 91

4.1. Limites de l'application 91

4.2. Axes d'amélioration 92

4.3. Pérennité 93

4.4. Perspectives 94

Conclusion 96

Bibliographie 98

Annexes 103

Serment de Galien 112

Listes des figures

Figure 1 : Photographie au microscope de C. botulinum (corps végétatifs, endospores et spores)....18

Figure 2 : Structure tertiaire fonctionnelle de la neurotoxine botulique....26

Figure 3 : Protéines du complexe SNARE et cibles protéiques des différents sérotypes 29

Figure 4 : Process de fabrication du Botox® - Lot 79-11 – Novembre 1979....34

Figure 5: Cartographie des capacités installées du CHU en 2016....47

Figure 6 : Répartition des dépenses du CHUGA en 2016....48

Figure 7 : Répartition des statuts des répondants au questionnaire....59

Figure 8 : Répartition des réponses à la question 2....60

Figure 9 : Répartition des réponses à la question 3....60

Figure 10 : Répartition des réponses à la question 4....61

Figure 11: Répartition des réponses à la question 5....61

Figure 12 : Répartition des réponses à la question 6....62

Figure 13 : Répartition des réponses à la question 7....62

Figure 14 : Répartition des réponses à la question 8....63

Figure 15 : Répartition des réponses à la question 9 63

Figure 16 : Répartition des réponses à la question 10 64

Figure 17 : Page d'accueil de "Tox-in" 76

Figure 18 : Tableau de bord de "Tox-in" 77

Figure 19 : Fonctions "Voir tous les services" et "Ajouter un service" 78

Figure 20 : Fonction "Synthèse d'un service" 79

Figure 21 : Fonction "Voir les dotations" 80

Figure 22 : Fonction "Ajouter une dotation" 80

Figure 23 : Fonction "Voir les injecteurs" 81

Figure 24 : Fonction "Ajouter un injecteur" 82

Figure 25 : Fonction "Entrée vers la PUI" 83

Figure 26 : Fonction "Sortie de la PUI" 84

Figure 27 : Fonction "Ordonnancier" 86

Figure 28 : Détails d'une transaction via le bouton "afficher" de la fonction "Ordonnancier" 86

Figure 29 : Fonction "Impression d'inventaire" 88

Figure 30 : Fonction "Enregistrer un inventaire" 88

Figure 31 : Fonction "Balance" 89

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des Clostridia productrices de toxine botulique.....20

Tableau 2 : Définition d'un acte bioterroriste avec la toxine botulique.....31

Tableau 3: Modalités de conservation du Botox®, Dysport® et Xeomin®.....37

Tableau 4: Récapitulatif des dosages disponibles au CHUGA 50

Tableau 5 : Etat des lieux des dotations en Mai 2018 avec quantités pour chaque spécialité.....52

Liste des abréviations

AA : Acide Aminé

Ach : Acétylcholine

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé

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

BoNT : Neurotoxine Botulique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CHUGA : CHU Grenoble Alpes

CSP : Code de Santé Publique

CSS : Cascading StyleSheet

FDA : Food and Drug Administration

GHS : Groupement Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital De Jour

HTML : Hypertext Markup Language

MDS : Médicaments dérivés du Sang

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SNARE : Soluble NSF (N-éthylmaleimide-sensitive-factor) Attachment protein REceptor

SNC : Système Nerveux Central

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

VM : Virtual Machine ou Machine Virtuelle

WEB : ou **WWW** : World Wide Web

Introduction

La toxine botulique (ou toxine botulinique) reste ancrée dans l'inconscient collectif comme un produit principalement utilisé en chirurgie esthétique pour son effet antiride. Ceci est probablement dû à la sur-médiatisation de l'une des spécialités contenant de la toxine botulique : le Botox©.

Cependant, il existe beaucoup d'autres indications à l'utilisation des spécialités à base de toxine botulique. En effet, la toxine botulique, par son action myorelaxante, permet de traiter des patients souffrant de diverses pathologies : spasticité des membres, torticolis spasmodique ou encore l'hyperactivité vésicale.

Ainsi, l'utilisation de la toxine botulique est devenue un élément incontournable dans la prise en charge thérapeutique de certains patients même si sa dispensation et son utilisation confrontent les professionnels de santé à surmonter différents obstacles.

Les spécialités contenant la toxine botulique sont soumises à des exigences réglementaires strictes concernant leurs stockages, leurs dispensations et leurs administrations ce qui soulève un certain nombre de points critiques sur l'ensemble du circuit à l'Hôpital.

Ce travail a pour but de faire un état des lieux des points critiques de la dispensation des spécialités à base de toxine botulique au CHUGA et proposer une solution de sécurisation et de traçabilité de sa dispensation au niveau de la Pharmacie à usage intérieur PUI de notre établissement sous forme d'une application WEB tierce utilisable par tous les acteurs concernés par la dispensation de ces spécialités.

Partie 1 : Revue bibliographique

1. *Clostridium botulinum* et les toxines botuliques

1.1. Rappel sur *Clostridium botulinum*

1.1.1. Le genre Clostridium(1)

Le genre bactérien *Clostridium* appartient à la classe des *Clostridia* et comprend plus de 200 espèces. Ce genre très hétérogène comprend des bacilles à Gram positif mobiles (sauf *C. perfringens*, *C. ramosun* et *C. innocuum*) formant des spores souvent déformantes terminales ou subterminales. Grâce à ces spores qui permettent une très grande résistance à la chaleur, à la dessication et aux traitements antiseptiques, les *Clostridium* sont très répandus dans l'environnement, notamment au niveau du sol. Sauf quelques espèces qui sont aérotolérantes, ce sont des bactéries à métabolisme strictement anaérobie et se différencient assez facilement du genre *Bacillus*.

A l'heure actuelle, le genre *Clostridium* est devenu l'un des plus gros genres de bactéries, tant en nombre qu'en diversité d'espèce et a clairement besoin d'une refonte taxonomique. Traditionnellement, une bactérie doit répondre à 4 critères pour être classée dans le genre *Clostridium* :

- ✓ La présence d'endospore
- ✓ Un métabolisme énergétique anaérobie ne faisant pas intervenir de transport d'électron avec de l'oxygène comme accepteur
- ✓ Ne peut pas réduire les sulfates en sulfures (bactérie non sulfato-réductrice)
- ✓ Une paroi bactérienne prenant la coloration de Gram (Gram positif)

Les *Clostridium* responsables de syndromes toxiniques bien connus sont *C. botulinum*, *C. tetani* et *C. perfringens*, tandis que *C. difficile* est devenu un pathogène majeur dans les hôpitaux.

1.1.2. Habitat(1)

Le réservoir de *C. botulinum*, comme des autres *Clostridium* est l'environnement : sol, poussière, sédiments marins ou d'eau douce, eaux souillées, lisiers et occasionnellement le contenu digestif de l'Homme et des animaux asymptomatiques

Les *Clostridium* pathogénique sont largement répandus dans la nature mais ils ont deux habitats principaux : les sols et les intestins des humains et des animaux. Il est communément admis que l'habitat principal des *Clostridium* est le sol, qu'ils sont digérés ensemble avec des plantes présentes sur le sol et que certains *Clostridium* se sont adaptés temporairement ou de manière permanente au tractus intestinal des animaux.

1.1.3. Description de C. botulinum(1,2)

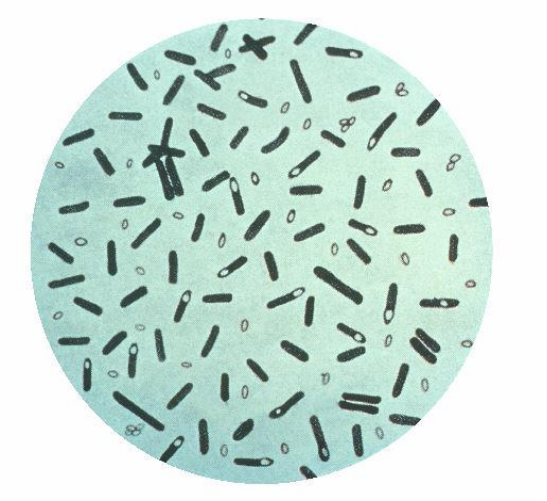


Figure 1 : Photographie au microscope de C. botulinum (corps végétatifs, endospores et spores)

✓ *Morphologie*

Clostridium botulinum est un bacille à Gram positif (comme la plupart des *Clostridium*) droit ou légèrement incurvé, mobile par ciliature péritriche, mesurant de 1.5 à 20 µm de longueur sur 0.3 à 2 µm de largeur et non sporulé.

✓ *Culture*

C. botulinum est un bacille anaérobie strict. Sa culture requière un environnement réducteur pour éliminer l'oxygène et les métabolites toxiques de l'oxygène. La température de croissance optimale se situe entre 35 et 40°C avec un minimum et maximum à 10 et 48°C. Le pH minimum est de 4.6-4.7 et le maximum est de 8-9. Les colonies sur gélose sang frais sont grises, mesurent 2 à 6 mm de diamètre, souvent irrégulières et sont ß-hémolytique.

Le principal acide aminé (AA) nécessaire à la culture de *C. botulinum* est l'arginine bien que beaucoup d'autres AA soit indispensable. La sporulation est stimulée par la présence de Zinc dans le milieu de culture. Enfin, la concentration maximale en oxygène dans le milieu est de 1-2%.

✓ *Spores*

Les spores sont ovales ou ovoïdes, déformantes, subterminales et thermorésistantes. Cela donne aux bactéries une forme de raquette de tennis ou de baguette de batterie. Leur germination est optimale pour une température proche de 37°C et un pH neutre.

En plus de leur thermo-résistance, les spores de *C. botulinum* sont résistantes à une exposition à l'oxygène, aux agents chimiques, à l'irradiation, au chauffage et à la sécheresse. Elles peuvent être inactivées avec du chlore (Javel) ou du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée).

Les spores peuvent rester dans un état dormant pendant plusieurs siècles voire millénaires mais cet état dormant peut être interrompu par divers traitements. L'activation, germination et croissance des spores dépend de plusieurs facteurs. Souvent, un traitement à la chaleur (60-80°C) pendant 10-20 min peut être utilisé pour l'activation des spores.

✓ *Catégorisation*

La catégorisation de *C. botulinum* en quatre groupes a été largement acceptée par la communauté scientifique. D'un point de vue phylogénétique, ces 4 groupes appartiendraient probablement à des espèces de *Clostridium* différent mais ce regroupement en 4 groupes d'une même espèce a été préféré grâce à leur capacité distincte à produire la neurotoxine éponyme.

En effet, il a été identifié 7 sérotypes différents de neurotoxine botulique, classés de A à G. Chaque groupe de *C. botulinum* produit un ou plusieurs sérotypes bien spécifique résumé dans le tableau suivant.

Organisme	**Sérotype(s) de neurotoxine botulique produite**
***C. botulinum* Groupe I**	A, B, F
***C. botulinum* Groupe II**	B, E, F
***C. botulinum* Groupe III**	C_1, D
***C. botulinum* Groupe IV**	G
***C. baratii* toxigénique**	F
***C. butyrium* toxigénique**	E

Tableau 1 : Classification des Clostridia productrices de toxine botulique

On remarquera que 2 espèces autres que *C. botulinum* produisent un sérotype de neurotoxine botulique (*C. baratii* et *C. butyrium*).

La catégorisation en 4 groupes est aussi renforcée par les propriétés métaboliques et structurelles telles que les requis nutritionnels, la résistance au sel et à l'acidité et d'autres composants alimentaires et environnementaux.

1.2. Le botulisme

1.2.1. Historique(1)

Bien que des preuves anecdotiques mettent en évidence quelques cas de botulisme dans d'anciennes civilisations(3), la maladie a été décrite pour la 1ère fois en Allemagne par Muller et le poète et médecin renommé Justinius Kerner. En Allemagne, des boudins crus ont provoqué des symptômes à 174 individus et 71 personnes sont mortes de cette maladie caractérisée par une paralysie des muscles et une suffocation. Cette maladie a été nommée l'empoisonnement à la saucisse ou « botulus » (du Latin « botulus » pour saucisse).

Entre 1815 et 1822, Kerner démontra de manière empirique que le poison se développait dans la saucisse et qu'il fallait un milieu sans air. Le botulisme a souvent été dénommé la maladie de Kerner à la suite de ses recherches. Bien que de nombreuses théories et spéculations furent proposées sur la cause du botulisme, sa nature est restée obscure jusqu'aux travaux du microbiologiste Emile Pierre van Ermengem.

En 1895, van Ermengem isole un bacille anaérobie d'un jambon cru impliqué dans un foyer de botulisme lors d'un enterrement. Il démontre alors que la culture de cette bactérie produit une toxine très puissante qui est libérée dans le milieu. Il établit alors l'étiologie du

botulisme en isolant « *Bacillus botulinus* » des jambons crus et des rates et des gros intestins des personnes ayant décédé à la suite de l'intoxication alimentaire.(4)

Des foyers supplémentaires de botulisme ont permis d'identifier qu'il existait au moins deux types de *C. botulinum*, dénommé A et B(5). Le type C a été découvert dans les années 20 dans 2 foyers séparés aux Etats-Unis et en Australie(6). Le type D fut isolé en 1927 en Afrique du Sud dans des carcasses de bovins(5). Le type E a été isolé dans des conserves de poissons en Russie(7). Le type F a été initialement documenté à Copenhague en 1958 à la suite d'une intoxication alimentaire de 5 personnes avec du pâté de foie maison ; 3 personnes ont été atteintes de botulisme sévère et 1 personne est morte(8). Enfin, le type G fur découvert au cours de recherches systématiques dans les sols d'Argentine en 1970(5).

On notera toutefois la découverte très récente d'un 8^{e} sérotype de neurotoxine (noté H), encore plus mortel, mais dont la séquence ADN n'a pas encore été révélée au grand public le temps de développer un antidote efficace(9).

1.2.2. Les différentes formes de botulisme

Il existe plusieurs formes de botulisme différant par leurs modes de contamination(10) :

- ✓ Le botulisme alimentaire : est la forme de botulisme la plus fréquente et la plus documentée. Cette forme est liée à l'ingestion de toxines présentes dans un aliment conservé n'ayant pas subi un processus de stérilisation satisfaisant, notamment les salaisons, les charcuteries et les conserves d'origine familiale ou artisanale.
- ✓ Le botulisme par inoculation : ou botulisme par blessure résulte de la contamination d'une plaie souillée par *C. botulinum* qui s'y multiplie et produit localement la toxine. Des cas isolés sont également décrits chez les utilisateurs de drogues injectables ou en administration par voie nasale.

- ✓ Le botulisme infantile : est une pathologie très rare qui concerne les enfants de moins d'un an. Il survient lorsque l'enfant ingère des spores de *C. botulinum* qui, après germination, colonisent le tractus intestinal et produisent les toxines. Le miel est identifié comme étant la principale source d'infection.
- ✓ Le botulisme d'inhalation : ne peut être la conséquence que d'un acte délibéré avec utilisation d'un aérosol. Il s'agit alors d'un acte de bioterrorisme.
- ✓ Le botulisme iatrogène : peut parfois survenir lors de l'utilisation thérapeutique de toxine botulique par injection en rééducation fonctionnelle ou en cosmétique. La diffusion systémique de la toxine peut conduire à des signes généraux.

1.2.3. Epidémiologie

Le botulisme est une maladie ubiquitaire devant faire l'objet d'une déclaration obligatoire (Article R3113-4 et D3113-6 du CSP)(11,12).

En France, le botulisme est rare. En 2016, 13 foyers de botulisme totalisant 21 malades ont été recensés. Le taux d'incidence du botulisme en 2016 était de 0.32 par millions d'habitants. Ce taux est proche du taux d'incidence moyen observé pour la période 1991-2016 qui est de 0.38 par millions d'habitants par an. (13)

Sur les 21 malades identifiés en 2016, 12 ont été hospitalisés et 2 ont nécessité une assistance respiratoire à la suite d'une paralysie du diaphragme. Un décès est survenu.

Dans la majorité des cas, le botulisme est d'origine alimentaire mais il survient quelques fois des cas de botulisme infantile ou des cas dont il n'a pas été possible de mettre en cause un aliment.

En France, le type B est classiquement prédominant dans les cas de botulisme.

1.2.4. Physiopathologie et présentation clinique (10,14)

La plupart du temps, le botulisme est lié à l'ingestion de toxines présentes dans un aliment mal conservé au sein duquel *C. botulinum* a proliféré. Ces toxines sont des neurotoxines.

Après avoir franchi la muqueuse intestinale, elles sont transportées par voie sanguine ou lymphatique jusqu'au niveau de leur sites d'action : les synapses cholinergiques du système nerveux parasympathique et les jonctions neuromusculaires.

La toxine botulique bloque de façon spécifique et irréversible la transmission neuromusculaire en empêchant le relargage de l'Acétylcholine (Ach).

Le blocage de la transmission neuromusculaire dure de quelques semaines à quelques mois selon le type de neurotoxine. Le blocage synaptique n'entraîne pas de lésion cellulaire, ce qui explique la récupération totale des patients. La toxine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique d'où l'absence complète d'atteinte du SNC.

La période d'incubation est en médiane de 2 jours (extrêmes : 1 à 17 jours). La gravité de la maladie est liée à la quantité de toxine présente dans le sang et au sérotype en cause, les types A et E étant responsables des formes les plus sévères contrairement au type B.

Dans l'ensemble des symptômes, on retrouve de manière précoce : signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), signes ophtalmologiques (diplopie, ptosis, mydriase bilatérale aréactive). Des signes neurologiques surviennent ensuite avec une atteinte des paires crâniennes (troubles de la déglutition, abolition du réflexe nauséeux, troubles de l'élocution, pseudo-presbytie aiguë).

Il s'en suit une paralysie motrice symétrique, descendante avec hypotonie et faiblesse musculaire. Elle débute à la tête et gagne le tronc, les membres et les muscles respiratoires.

Des symptômes faisant évoquer un syndrome anticholinergique peuvent apparaitre aussi : sécheresse buccale et pharyngé, atonie œsophagienne, constipation voir état occlusif, hypotension artérielle orthostatique et troubles du rythme cardiaque.

La récupération est lente mais complète (asthénie et dyspnée pendant de nombreuses années). La récupération motrice s'effectue en quelques mois.

1.3. Les toxines botuliques

1.3.1. Origine des neurotoxines(15)

Les neurotoxines botuliques (BoNTs) sont sécrétées par la bactérie *C. botulinum* (et marginalement *C. baratii* et *C. butyrium*). La production des neurotoxines est effective lors de la phase de croissance de la bactérie et sont stockées dans le cytoplasme. La synthèse des BoNTs est optimale entre 30 et 37°C et est inhibée en dessous de 10°C.

Le relargage des BoNTs dans le milieu extérieur est effectué lors de la lyse de la bactérie. Cette lyse peut être spontanée au cours du vieillissement cellulaire ou lors d'un choc environnemental (température, pH, oxygène, pression osmotique).

1.3.2. Structure(15)

Les BoNTs sont des protéines bicaténaires d'environ 150kDa (entre 140 et 160 selon les sérotypes). Elles sont sécrétées sous forme d'un monomère inactif et nécessitent une protéolyse spécifique au niveau du site de clivage pour former 2 chaines : une chaine légère (environ 50kDa) et une chaine lourde (environ 100kDa) reliées par des liaisons de type protéine/protéine et par un pont disulfure au niveau de la boucle de clivage.

La neurotoxine est composée de 3 domaines :

- ✓ <u>Un domaine catalytique</u> : (noté L_C) porté par la chaine légère au niveau de la partie N-terminale et possédant une activité endopeptidase à Zn^{2+}
- ✓ <u>Un domaine de translocation</u> : (noté H_N) porté par la chaine lourde et qui permet le transport de la chaine légère dans le cytoplasme de la synapse du neurone cible
- ✓ <u>Un domaine de liaison</u> : (noté H_R) au niveau de la partie C-terminale de la chaine lourde et composé de 2 sous-domaines

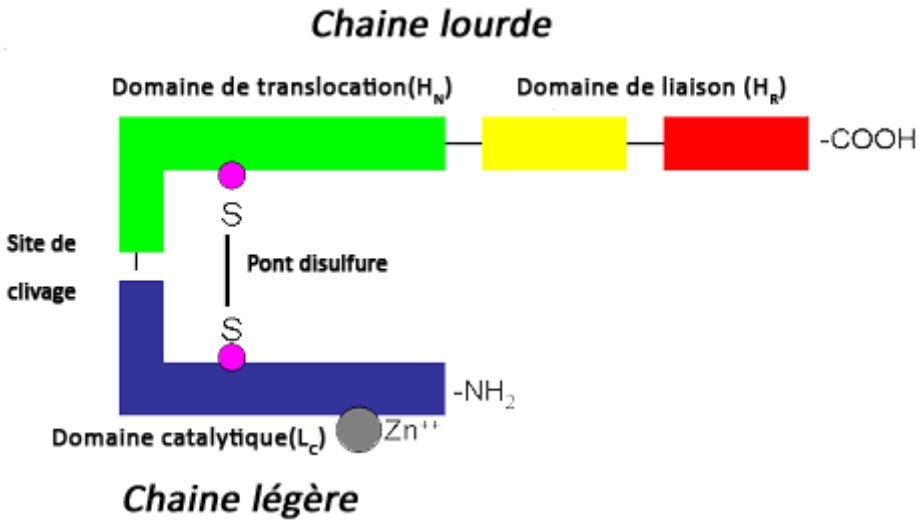


Figure 2 : Structure tertiaire fonctionnelle de la neurotoxine botulique

Les neurotoxines sont toujours associées à d'autres protéines pour former un complexe d'environ 300-900 kDa que l'on appelle toxine botulique. On retrouve parmi ces autres protéines : 1 protéine non toxique et non hémagglutinante (NTNH) et 3 protéines hémagglutinantes. Ces protéines non toxiques n'ont pas d'activité neuroactive mais participent à la stabilisation et à la protection de la neurotoxine de l'acidité et des protéases digestives.

1.3.3. *Mécanisme d'action de la toxine botulique*

✓ *Rappel sur la synapse neuromusculaire*(16) :

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

L'ACh est synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons des neurones moteurs par la choline-acétyl-transférase (CAT) à partir d'acétyl-CoA (produit dans les mitochondries) et de choline. Elle est stockée dans des vésicules synaptiques qui ne sont pas libres de leurs mouvements. En effet, 95% des vésicules sont prisonnières de filaments d'actine. Les 5% manquantes sont libres d'alimenter les « zones actives » où l'on observe des phénomènes de fusion-exocytose.

Certaines protéines contenues dans la membrane plasmique (syntaxine, snap25) vont pouvoir accrocher une protéine de la membrane vésiculaire (synpatobrévine) pour former le complexe SNARE. La dépolarisation suite à l'arrivée du potentiel d'action ouvre les canaux Ca^{2+} situés près des zones actives et au contact du complexe SNARE. Le Ca^{2+} se fixe sur la synaptotagmine (une protéine vésiculaire) entraînant immédiatement la diffusion de l'Ach vers la fente synaptique.

✓ *Mécanisme d'action cellulaire et moléculaire de la toxine botulique(15,17)*

Les toxines botuliques agissent en bloquant la libération d'Ach au niveau de la jonction neuromusculaire. Elles sont responsables d'une dégénérescence des terminaisons nerveuses provoquant ainsi une paralysie périphérique. Les toxines botuliques agissent sur les muscles lisses mais les muscles striés, innervés par les fibres adrénergiques, peuvent être concernés. Trois étapes sont nécessaires à l'activité de la toxine :

- La liaison de la toxine à la membrane présynaptique
- L'internalisation et la translocation
- L'inhibition de la libération de l'Ach

On remarque très vite que chaque étape correspond à un domaine de la neurotoxine botulique.

- La liaison

La première étape est assurée par la partie C-terminale de la chaine lourde de la neurotoxine botulique (domaine H_R). On retrouve, lors de cette étape, des gangliosides présent sur la membrane présynaptique qui vont permettent une première liaison de la neurotoxine à la membrane. La neurotoxine se fixe ensuite à un récepteur vésiculaire : la synaptotagmine (SV2).

- L'internalisation et la translocation

Cette étape fait intervenir un phénomène d'endocytose de la neurotoxine botulique. La toxine se retrouve encapsulée dans un endosome. Puis, grâce à un phénomène d'acidification de l'endosome, le domaine de translocation H_N de la chaine lourde va fusionner avec la

membrane endoplasmique pour former un canal transmembranaire et permettre le passage intracytoplasmique de la chaine légère de la neurotoxine botulique.

➢ L'inhibition de la libération d'Ach

Cette étape utilise le domaine catalytique (L_C) de la chaine légère de la neurotoxine botulique qui est une métalloprotéase (endoprotéase à Zinc). Ces cibles sont donc des protéines. Les cibles des toxines botuliques sont les protéines formant le complexe SNARE cependant les protéines visées diffèrent en fonction du sérotype de la toxine botulique.

Pour rappel, le complexe SNARE impliqué dans la libération de neurotransmetteurs est composé de 3 protéines : la SNAP25 (SyNaptosomal Associated Protein, de 25kDa), la syntaxine et la synaptobrévine (ou VAMP pour Vesicular Associated Membrane Protein).

Les neurotoxines de types A et E clivent la SNAP25. Celles de type B, D, F, G clivent spécifiquement la synaptobrévine. Enfin, le sérotype C clive la protéine SNAP25 et la syntaxine.

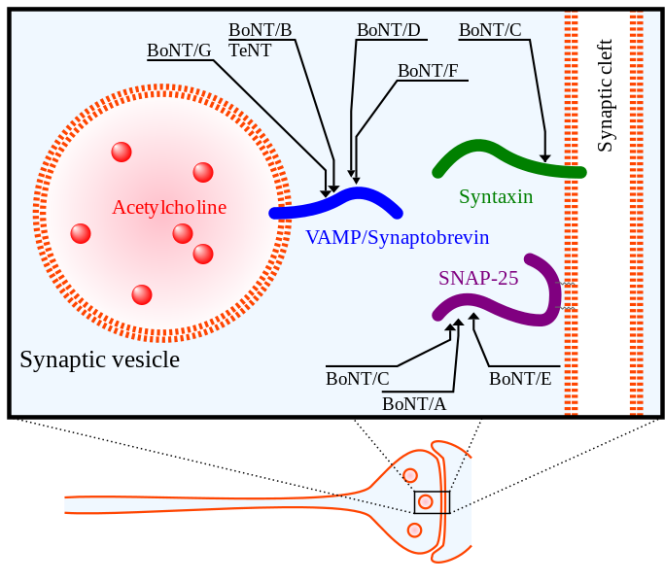


Figure 3 : Protéines du complexe SNARE et cibles protéiques des différents sérotypes

✓ *Réversibilité d'action de la toxine botulique*

Les jonctions neuromusculaires affectées par la toxine botulique sont inhibées de manière permanente et définitive mais ne sont pas détruites pour autant. La toxine botulique engendre donc une dénervation cependant cette dénervation entraine un bourgeonnement de nouvelles terminaisons nerveuses ce qui conduit à l'établissement de nouvelles synaptiques fonctionnelles (phénomène de *sprouting*). Ce phénomène apparaît en une à deux semaines et est maximal en cinq à dix semaines.

D'autre part, les fibres cholinergiques sont capables de synthétiser de nouveaux récepteurs à l'Ach, sur la membrane en post-synaptique. Ces deux phénomènes expliquent la réversibilité d'action de la toxine botulique et la nécessité de la répétition des injections.

1.3.4. Toxicité(1,18)

Les neurotoxines botuliques sont les toxines les plus puissantes existantes à l'heure actuelle(19). Après injection parentérale, la dose létale est de l'ordre de 0.1-1 µg (soit 0.1-0.5 ng/kg). Traditionnellement, on considère la toxine de type A comme la plus puissante cependant, depuis la découverte de la toxine de type H, il apparaît que cette dernière soit encore plus puissante.

A titre de comparaison, il faut une quantité 500 000 fois supérieure de cyanure par rapport à la toxine botulique pour tuer quelqu'un. Chez la souris, la DL_{50} a été estimée à 1ng/kg. 1g de toxine botulique pure pourrait donc décimer une population de 30 à 40 millions de souris

1.3.5. Bioterrorisme

L'utilisation à des fins bio-terroristes de la toxine botulique est envisageable et le mode de contamination privilégié serait sous forme d'aérosol. La contamination d'aliments ou d'eau avec de la neurotoxine est plus difficile voir quasi impossible. De plus, la toxine botulique est 100 000 fois plus toxique que le gaz sarin et facile à produire.

Un aérosol pourrait contaminer 10% des personnes dans un rayon de 500 m. La dose capable de tuer 50% des personnes exposées à un aérosol serait de l'ordre de 3ng/kg.

Il doit être suspecté en cas de survenue de plus de deux cas de patients ayant des troubles neurologiques compatibles avec la maladie, particulièrement lorsqu'il n'existe aucune exposition alimentaire commune, mais une même exposition géographique.
On doit également être alerté par de multiples épidémies de botulisme sans source commune et par des cas de botulisme avec des toxines de type inhabituel en France (C, D, F, G ou E non acquise à partir de poissons ou de crustacés)
Un seul cas de botulisme acquis par inhalation correspond à un acte terroriste

Tableau 2 : Définition d'un acte bioterroriste avec la toxine botulique

Le développement d'arme biologique contenant de la toxine botulique a démarré en 1930 lorsque l'armée japonaise occupait la Manchourie. Lors de la Seconde Guerre Mondiale, beaucoup de pays possédaient des armes biologiques (Allemagne, Russie, Etats-Unis). Au cours de la guerre du Golfe, l'Irak a produit 19 000L de concentrés de toxine botulique. Plus récemment, la secte japonaise Aum Shinrikyo a tenté de répandre des aérosols à trois reprises en 1990. Ce fut un semi-échec.

2. Contexte d'utilisation thérapeutique

2.1. Historique(20)(21)

Depuis son utilisation dans les années 30 par l'armée américaine et britannique, l'intérêt de la toxine botulique n'a cessé de croitre. En 1948, Burgen découvre ses propriétés pharmacologiques. Son utilisation à des fins thérapeutiques sera suggérée par Vernon Brooks en 1950. La toxine est ensuite expérimentée sur des modèles animaux en 1973 par Scott et Al.

En 1977, la FDA (Food and Drug Administration) autorise Alan B. Scott à tester la toxine botulique sur des humains pour le traitement du strabisme. Les tests furent concluants et les résultats furent publiés en 1980(22). Dans les années 80, l'utilisation de la toxine botulique a très largement augmentée. Tsui et ses collègues démontrèrent, en 1985, le succès de l'utilisation de la toxine botulique dans la dystonie cervicale(23).

En Décembre 1989, la FDA autorise la production et l'utilisation du 1er médicament à base de toxine botulique de type A. Ce médicament, commercialisé sous le nom Oculinum®, sera classé comme médicament orphelin pour le traitement du strabisme, des spasmes hémifaciaux et des blépharospasmes. La licence et la production de ce médicament sera confié ensuite à Allergan à la fin de l'année 1991 et le produit sera renommé Botox®. En 2000, le Neurobloc® est enregistré par la FDA comme la 1ere toxine botulique de type B.

Le Dysport® est enregistré pour la première fois en Angleterre en 1991. Il est initialement fabriqué et commercialisé par Speywood Pharmaceuticals mais ce laboratoire sera racheter par Ipsen, Paris en 1994.

Plus récemment, une nouvelle spécialité à base de toxine botulique de type A a vu le jour, il s'agit du Xeomin®, fabriqué et distribué par Merz depuis 2008.

2.2. Préparation et production des spécialités

2.2.1. Contexte particulier de production

Les spécialités contenant de la toxine botulique font partis d'une classe particulière de produits pharmaceutiques appelée « Micro-organismes et toxines ». Cette classe est définie par les articles L5139-1 à L5139-3 du CSP ainsi que l'arrêté du 30 Avril 2012 définissant la liste des MOT (Micro-organismes et toxines hautement pathogènes). En outre, il est stipulé :

« La production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi des micro-organismes et toxines inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5139-1 et les produits en contenant sont soumis à des conditions et à un régime d'autorisation définis par décrets en Conseil d'Etat. Ces décrets peuvent, après avis des académies nationales de médecine et de pharmacie, prohiber toute opération relative à ces micro-organismes, toxines et produits qui en contiennent et, notamment, interdire leur prescription et leur incorporation dans des préparations. »

L'ANSM au travers de la direction de l'inspection (DI) gère les missions suivantes :

- ✓ Recueille, instruit et évalue toutes les demandes liées aux autorisations
- ✓ Recueille toutes les déclarations des administrés qui sont effectuées en dehors d'une mission d'inspection (états annuels des stocks, vol et détournement de MOT, …etc.)
- ✓ Délivre les autorisations après évaluation
- ✓ Renouvelle/supprime les autorisations
- ✓ Inspecte sur site les activités menées sur les MOT
- ✓ Recueille et instruit toutes les déclarations des administrés au cours de la procédure contradictoire d'inspection

2.2.2. Exemple de production

En prenant l'exemple du lot 79-11 de Botox® produit en Novembre 1979 et décrit par Schantz et Johnson en 1992(24), on remarquera que la production d'un lot fait intervenir une succession d'étapes bien précises pour aboutir à une solution mère contenant le produit fini pour un rendement d'environ 8%.

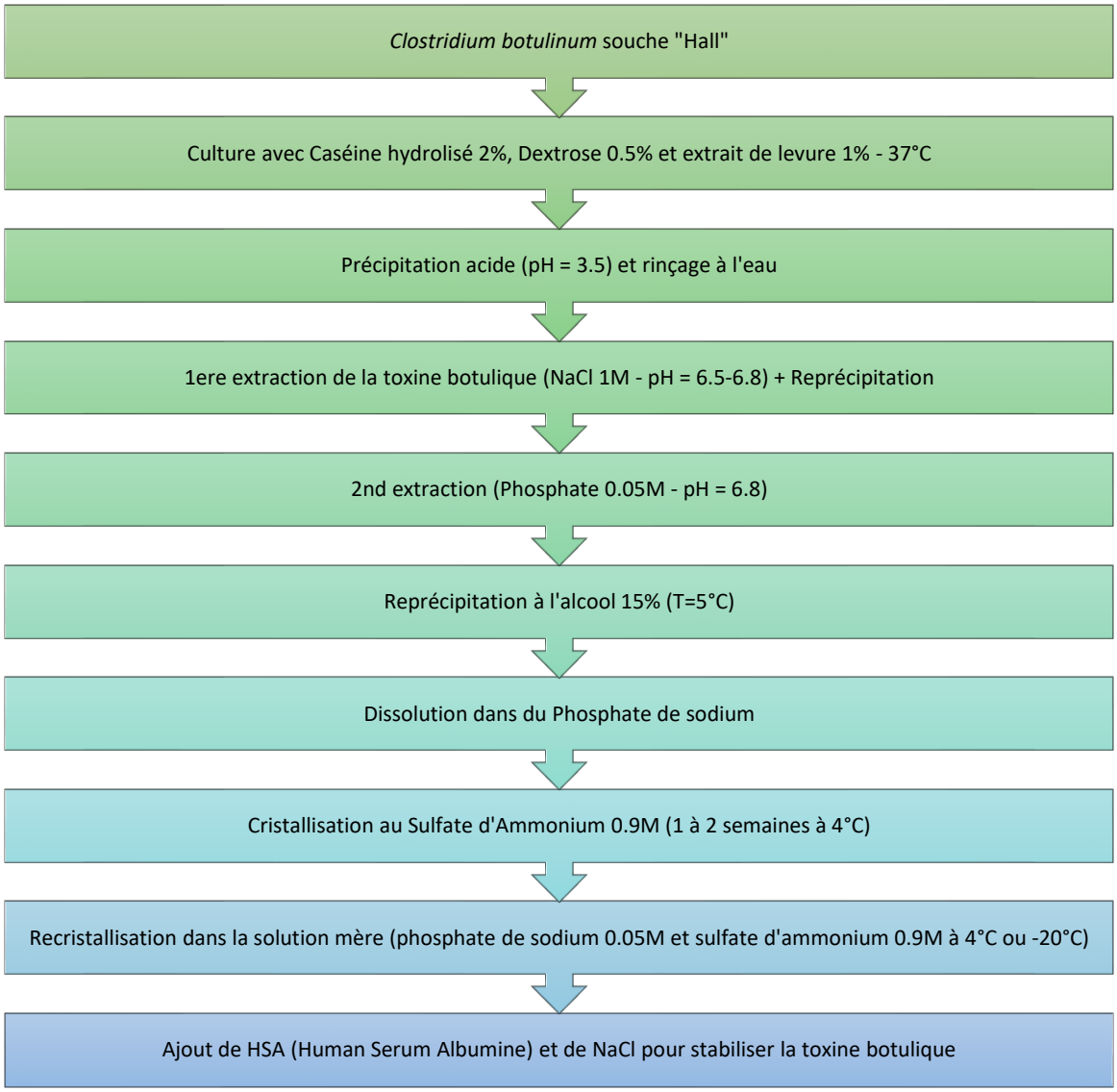


Figure 4 : Process de fabrication du Botox® - Lot 79-11 – Novembre 1979

Source : Journal of Bacteriology Vol.79(25)

Il est à noter que, bien que vieille de 40 ans, cette technique de production est toujours d'actualité chez Allergan comme le laboratoire l'indiquait en 2008 dans un document publié par le laboratoire.

La fabrication des autres spécialités à base de toxine botulique est quant à elle beaucoup plus méconnue et aucun article fiable ne nous permet de lever le voile sur les méthodes de fabrication.

2.3. Présentation des spécialités contenant de la toxine botulique

2.3.1. Botox®

La spécialité Botox® est la première spécialité qui a été mise sur le marché (AMM initiale en 1993). Elle est fabriquée et commercialisée par le laboratoire Allergan. La toxine contenue dans les flacons de Botox® est souvent appelée onabotulinumtoxinA (ONA) dans les articles scientifiques.

Chaque flacon de Botox® contient de la neurotoxine botulique de type A issu de *Clostridium botulinum* complexée aux protéines hémagglutinantes et aux NTNH avec deux autres excipients : du chlorure de sodium (NaCl) et de l'albumine sérique humaine (HSA).

Botox® est disponible sous forme de lyophilisat dans un flacon en verre et la gamme dispose de 3 dosages différents : 50, 100 et 200 unités ALLERGAN. Une unité ALLERGAN correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris. La reconstitution doit être réalisée avec une solution de NaCl 0.9%.

2.3.2. Dysport®

La spécialité Dysport® est fabriquée et commercialisée par Ipsen. La toxine botulique contenue à l'intérieur des flacons porte le nom abobotulinumtoxinA (ABO) dans les articles.

Dysport® contient de la neurotoxine botulique de type A complexée à une hémagglutinine (BoTX-A). On retrouve comme excipients une solution d'albumine humaine à 20% et du lactose monohydraté.

Dysport® est disponible sous forme de lyophilisat dans un flacon en verre à 2 dosages différents : 300 et 500 unités SPEYWOOD. Une unité SPEYWOOD correspond à la DL50 chez la souris par voie intrapéritonéale.

2.3.3. Xeomin®

La spécialité Xeomin® est la dernière spécialité arrivée sur le marché en 2008. Elle est fabriquée et commercialisée par le laboratoire Merz Pharma. Xeomin® est souvent appelé incobotulinumtoxinA (INCO) dans la littérature.

Xeomin® a été décrit comme « la première neurotoxine botulinique injectable de type A sans protéines complexantes »(26). Cependant, une décision de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé) en 2009 a statué en faveur du retrait de cette mention dans les publicités pour Xeomin®(27).

Même si le laboratoire ne peut plus utiliser cette allégation comme argument de vente, il n'en reste pas moins que la neurotoxine de type A (150kDa) utilisée est complexée à aucunes autres protéines. On retrouve, comme pour le Botox® et le Dysport®, de l'albumine humaine dans le lyophilisat ainsi que du saccharose. Xeomin® est disponible en flacon de 50 ou 100 unités DL50.

2.3.4. Autres spécialités à base de toxine botulique

Il existe en France d'autres spécialités contenant de la toxine botulique. Le Neurobloc® par exemple est une spécialité contenant de la toxine botulique de type B et est commercialisé par Eisai. Le Neurobloc® est disponible sous forme de flacon contenant une solution transparente injectable en intramusculaire de 5000U/mL. Il existe des flacons de 0.5mL, 1mL et 2mL.

Enfin, nous devons citer les spécialités utilisées en dermatologie pour la correction temporaire des rides du tiers supérieur du visage chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient.

Les spécialités disponibles sont : Vistabel®, Azzalure® et Bocouture® commercialisées respectivement par Allergan, Ipsen et Merz.

2.4. Modalités de conservation

Les modalités de conservation des trois spécialités présentées ci-dessus sont résumées dans le tableau suivant :

Spécialités	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Avant reconstitution	✓ Pendant 3 ans (Botox®) ou 2 ans (Dysport®) ✓ Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C		✓ Pendant 3 ans ✓ A une température ne dépassant pas +25°C
Après reconstitution	✓ Utilisation immédiate recommandée sinon : o Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C o Pendant 24h		

Tableau 3: Modalités de conservation du Botox®, Dysport® et Xeomin®

2.5. Equivalence de doses entre les spécialités

Les AMM des trois spécialités soulèvent une problématique intéressante :

« Etant 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. »

En effet, les unités utilisées pour le Botox® et le Dysport®, bien que basées sur les mêmes critères scientifiques, traduisent une activité de la toxine botulique différente.

Cependant, il existe beaucoup d'articles scientifiques sur des propositions de recommandation quant aux facteurs de conversion entre les spécialités. A l'heure actuelle, les ratios les plus acceptés sont les suivants(28) :

- ✓ Ratio de 3 :1 entre Dysport® (ABO) et Botox® (ONA)
- ✓ Ratio de 1 :1 entre Botox® (ONA) et Xeomin® (INCO)

2.6. Auto-immunisation

Le principal effet secondaire, à long terme, de la toxine botulique est l'apparition d'une réaction immunologique par la production d'anticorps antitoxine A. Assez rapidement après le début de l'utilisation de la toxine botulique, des cas de patients devenus résistants à cette thérapeutique ont été corrélés à la présence d'anticorps antitoxine A dans leur sérum. Cette hypothèse a été confirmée par l'efficacité de la toxine de type B chez des patients résistants à la toxine A et possédant des anticorps anti-A. La fréquence de cet effet est de 3 à 10%.

Plusieurs facteurs de risque ont été démontrés :

- ✓ Une injection de plus de 100 mU Allergan ou de 300 mU Speywood par séance
- ✓ Un intervalle de moins de 3 mois entre deux injections
- ✓ La technique de booster, c'est à dire la réinjection d'une dose de rappel deux à trois semaines après la première, et de l'emploi d'une toxine à faible activité intrinsèque, c'est à dire à fort pouvoir antigénique (le Dysport® serait plus immunogène que le Botox®).

2.7. Indications thérapeutiques

Les indications détaillées ci-après sont les indications validées par les AMM des médicaments à la date de la rédaction de ce travail. Certains produits possèdent d'autres indications dans les autres pays. On peut citer l'exemple du traitement de la chronique migraine avec le Botox®.

2.7.1. Botox®

Adulte

Dysfonctions vésicales

- ✓ Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :
  - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours,
  - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.
- ✓ Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :
  - les patients blessés médullaires
  - les patients atteints de sclérose en plaques

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

2.7.2. Dysport®

Adulte

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

Enfant à partir de 2 ans

- ✓ Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs

2.7.3. Xeomin®

Xeomin® est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du blépharospasme, de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) et de la spasticité des membres supérieurs.

3. Contexte réglementaire

3.1. Exigences réglementaires issus des RCP des spécialités

Les 3 spécialités de toxine botulique type A (Botox®, Dysport®, Xeomin®) possède plusieurs exigences réglementaires dus à leur statut particulier.

3.1.1. Recommandations générales

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.

Après reconstitution, les spécialités Botox®, Dysport® et Xeomin® ne doivent être utilisées que pour une seule séance d'injection pour un seul patient.

3.1.2. 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 de temps entre 2 séances d'injections doit être respecté.

Botox® :

- ✓ 4 mois pour l'indication dans l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux
- ✓ 3 mois dans l'indication traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus
- ✓ 2 mois pour les autres indications chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans
- ✓ lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 9 mois) pour l'indication dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique chez l'adulte et en respectant un intervalle minimum de 3 mois

Dysport® :

- ✓ 2 mois dans les indications blépharospasme, spasme hémifacial et torticolis spasmodique chez l'adulte
- ✓ 3 mois dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) 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 à partir de 2 ans

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

3.1.3. Technique d'injection

Le calibre de l'aiguille utilisée recommandé varie entre 25, 27 ou 30 gauges. Le choix du calibre est important pour minimiser la douleur lors de l'injection. Lors de l'utilisation du Botox® pour ses indications urologiques, l'injection est effectuée à l'aide d'un cytoscope (rigide ou flexible).

3.1.4. Interactions médicamenteuses

Théoriquement, l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par d'autres médicaments (aminosides, curares, anticholinestérasiques, etc.) interférant directement ou indirectement avec la transmission neuromusculaire. L'utilisation de tels médicaments doit se faire avec prudence chez les patients traités par toxine botulinique.

En outre, les amino-4-quinoléines peuvent réduire l'effet de Xeomin®.

3.1.5. *Précautions particulières d'élimination et de manipulation*

Les aiguilles, les seringues et les flacons, qui ne doivent pas être vidés, seront placés, après usage, dans des récipients adaptés 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.

3.2. Recommandations de bonne pratique émises par l'ANSM et l'HAS

L'AFFSAPS (maintenant renommé ANSM) ; en 2009, a émis un document intitulé : « Recommandation de bonne pratique – Traitements médicamenteux de la spasticité ». Ce document contient les recommandations et les accords entre professionnels pour l'utilisation des médicaments contre la spasticité et notamment les toxines botuliques. Parmi l'ensemble des recommandations, on notera les suivantes :

- ✓ 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
- ✓ L'injection d'un patient sous anti-agrégant 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'utilisation d'un carnet de suivi et d'une fiche d'information est recommandée

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

Les deux derniers points nous intéresserons particulièrement car ils sont au cœur de ce travail. Nous développerons plus notre propos dans la partie 4.

3.3. Article R5139-31 du CSP

L'article R5139-31 du CSP précise les modalités de prescription, commande et délivrance des micro-organismes et toxines. En outre, il stipule :

« Les personnes habilitées à délivrer des spécialités pharmaceutiques à usage humain, des spécialités pharmaceutiques vétérinaires, des médicaments expérimentaux à usage humain ou des autovaccins à usage vétérinaire contenant des micro-organismes ou des toxines transcrivent toute entrée et toute sortie sur un registre ou les enregistrent sur un système informatique spécifique ».

« L'inscription ou l'enregistrement des entrées et des sorties se fait à chaque opération avec un numéro d'ordre différent, en précisant la date à laquelle il est établi. »

« Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre ou éditée. »

« Chaque année, il est procédé à l'inventaire du stock. Les différences constatées entre la balance et l'inventaire sont soumises aux autorités de contrôle lors de la première visite qui suit l'établissement de l'inventaire. Les mentions des écarts constatés sont, le cas échéant, inscrites sur celui-ci».

Ces spécificités inhérentes aux spécialités contenant de la toxine botulique sont au cœur de notre travail et pose le socle de réflexion, les problématiques ainsi que le cahier des charges de l'application développé lors de ce travail. Nous détaillerons tous ces points réglementaires dans la partie 4.

Partie 2 : La toxine botulique au CHUGA

Après avoir vu en détail la toxine botulique et toutes ses spécificités en tant que solutions thérapeutiques, nous allons détailler le circuit des spécialités contenant de la toxine botulique au CHUGA.

1. Rappel CHUGA

1.1. Généralités(29)

Le CHU Grenoble Alpes est implanté au cœur des Alpes, dans un bassin de population d'environ deux millions de personnes et dispose de plus de 2 100 lits & places. Avec presque 9000 professionnels médicaux et non médicaux, il est le premier employeur du bassin grenoblois. Plus de cent corps de métiers se côtoient chaque jour pour contribuer directement ou indirectement à sa triple vocation de soins, d'enseignement et de recherche. Le CHU Grenoble Alpes comporte deux sites principaux :

- ✓ Le site Nord avec l'hôpital Michallon, l'Hôpital Couple Enfant (HCE) et divers pavillons de spécialités
- ✓ Le site Sud regroupant l'hôpital Sud, un institut de rééducation et un centre de gérontologie

Chaque année plus de 2 000 professionnels sont formés dans les facultés de médecine et pharmacie et dans les instituts de formation du CHU.

1.2. Chiffres clés(30)

L'intégralité des chiffres exposés sont ceux de l'année 2016.

1.2.1. Capacités

✓ 2142 lits et places dont :

- 1265 lits d'hospitalisation et 192 places en MCO
- 264 lits et 32 places en ambulatoires de SSR

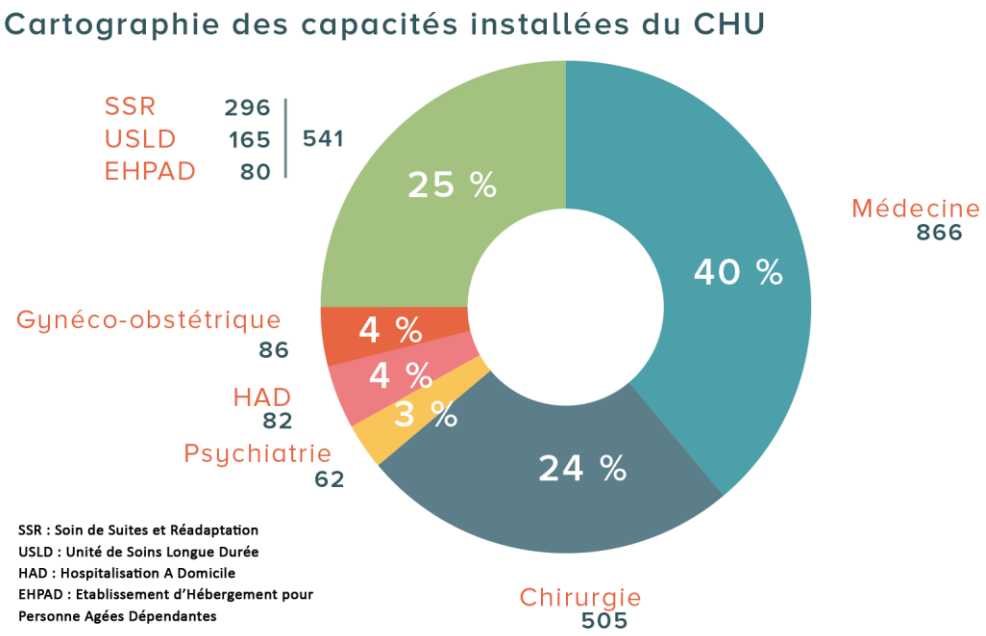


Figure 5: Cartographie des capacités installées du CHU en 2016

1.2.2. Visiteurs

Au global, le CHUGA a réalisé 211 829 hospitalisations et 817 024 consultations externes. Les patients viennent à 86.5% de l'Isère. On note 2.4% de personnes venant d'une autre région et 0.3% d'un autre pays.

1.2.3. Activités

- ✓ 2 864 accouchements pour 2991 naissances
- ✓ 38 276 interventions au bloc opératoire
- ✓ 105 850 passages aux urgences dont 27% suivis d'hospitalisation
- ✓ 6 420 interventions SMUR dont 4 967 interventions terrestres et 1 453 transports héliportés
- ✓ 203 greffes d'organes dont 140 reins et 43 foies ainsi que 112 greffes de tissus et cellules

1.2.4. Budget

Le budget principal du CHUGA en 2016 était de 688 millions d'euros avec une dépense totale de 688 070 545 € soit 1 885 125 € par jour. Le graphique suivant montre la répartition des dépenses du CHUGA sur l'année.

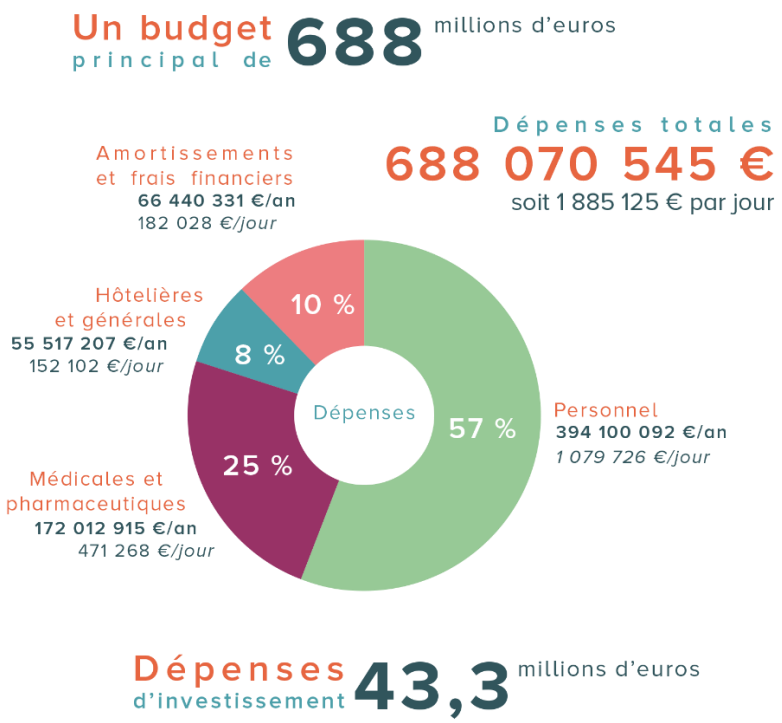


Figure 6 : Répartition des dépenses du CHUGA en 2016

1.3. COMEDIMS

La COMEDIMS (Commission du MEdicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) participe, conformément à la réglementation, à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de l'établissement et est partie prenante dans la mise en place du contrat de bon usage.

Les COMEDIMS ont été rendues obligatoires dans le cadre du décret du 26 décembre 2000 relatif aux PUI et la loi du 17 janvier 2002 de modernisation sociale. Leur rôle actif dans la politique du médicament à l'hôpital et dans la promotion de la qualité des soins se trouve ainsi renforcé par leur participation à la sécurisation d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux.

Au CHUGA, dix COMEDIMS ont lieu par an, soit une par mois sauf en Juillet et Aout. 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 proposé à une réunion de la COMEDIMS au cours de laquelle une des neurologues du CHU de Grenoble justifia son besoin précis pour cette spécialité. C'est avec des preuves scientifiques robustes 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.(31)

2. Analyse du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique au CHUGA

2.1. Référencement

Trois spécialités contenant de la toxine botulique de type A sont référencées au CHUGA : Botox®, Dysport® et Xeomin®. Le Botox® a été la première spécialité référencée dès le début de son utilisation en thérapeutique. Le Dysport® a été introduit en 2013 et le Xeomin® encore plus récemment. Chaque spécialité est disponible dans plusieurs dosages différents. Le tableau suivant récapitule l'ensemble des dosages référencés au livret thérapeutique :

Tableau 4: Récapitulatif des dosages disponibles au CHUGA

Spécialités	**Botox®**	**Dysport®**	**Xeomin®**
Dosages disponibles	Flacon de 50U Flacon de 100U Flacon de 200U	Flacon de 300U Flacon de 500U	Flacon de 50U Flacon de 100U

Il existe donc 7 flacons différents référencés au CHUGA pour les trois spécialités à base de toxine botulique. Le flacon de Xeomin® 200U n'est pas référencé au CHUGA.

Ces spécialités sont inscrites dans le livret thérapeutique des médicaments. Ce livret est géré par plusieurs pharmaciens hospitaliers. Ces pharmaciens sont désignés « référent » d'une ou plusieurs classe ATC. Le référencement d'une nouvelle spécialité se fait toujours en binôme médecin-pharmacien responsables de la même classe ATC, et après passage devant le COMEDIMS.

L'annexe 10 présente les 3 spécialités sous forme d'un tableau récapitulatif.

2.2. Achat

Il existe deux procédures d'achat de médicament au sein des établissements de soins :

- ✓ Les achats en réseau, qui sont négociés nationalement. Le CHUGA utilise la plateforme UniHA qui est devenu le premier réseau d'achat groupés de l'hospitalisation publique en France
- ✓ Les achats locaux, sous forme d'appels d'offre ou de demande directe via les grossistes. Les achats locaux sont réservés aux besoins spécifiques car ils apportent moins de puissance de négociations avec les fournisseurs.

En 2018, les procédures d'achat concernant les médicaments contenant la toxine botulique sont passées par l'intermédiaire d'uniHA..

2.3. Dispensation

La dispensation des spécialités à base de toxine botulique peut se faire par 2 circuits principaux : les dotations et renouvellement de dotations dans les services les plus consommateurs et la demande nominative.

2.3.1. Dotations

A l'heure actuelle, seulement un seul service possède une dotation renouvelable. Il s'agit du service de HDJ Neurologie sur le site Nord du CHUGA. Le service d'endoscopie digestive possédait une dotation mais celle-ci a été supprimée en 2017. L'état des lieux de la dotation en Mai 2018 est présenté dans le tableau ci-après :

Tableau 5 : Etat des lieux des dotations en Mai 2018 avec quantités pour chaque spécialité

Spécialités	**Botox® 50**	**Botox® 100**	**Botox® 200**	**Dysport® 300**	**Dysport® 500**	**Xeomin® 50**	**Xeomin® 100**
HDJ Neurologie	0	35	0	4	8	2	10

Il est à noter que le service d'ORL regroupe son activité d'injection de toxine avec celle de la neurologie et organise les séances d'injection dans le service d'HDJ neurologie. Il utilise la dotation de l'HDJ neurologie mais conserve leur propre personnel (injecteurs et infirmiers).

La dotation de l'HDJ neurologie est renouvelée tous les jeudis à partir d'un fax reçu à l'accueil de la PUI à l'attention du préparateur référent du service de neurologie. Le suivi de la dotation se fait grâce à une feuille remplie par les médecins prescripteurs ou administrateurs contenant le nombre de patients traités ainsi que les spécialités utilisées. Le préparateur référent doit donc compter le nombre de flacons utilisés et ainsi délivrer la bonne quantité pour reconstituer l'intégralité de la dotation.(31)

Il n'existe pas de vérification des indications des spécialités utilisées par le préparateur référent. Seul le nombre de flacons utilisés est contrôlé pour adapter le renouvellement de la dotation.

Les flacons de Botox®, Dysport® et Xeomin® sont sortis du réfrigérateur et intégrés dans les caisses de la commande journalière du service. La caisse s'accompagne d'un bon de livraison rempli et signé par la personne qui prépare et délivre les différentes spécialités de toxine botulique.(31)

2.3.2. Demande nominative

Les demandes nominatives sont gérées par le personnel présent à l'accueil/dispensation de la PUI ou par l'interne de garde le cas échéant. Les prescriptions arrivent par fax le jour même ou la veille de l'injection programmée.

Les personnes recevant la demande peuvent être :

- ✓ Des externes de pharmacie en 5e Année Hospitalo-Universitaire (5AHU) en stage à la PUI
- ✓ Des préparateurs(trices) en pharmacie
- ✓ Des pharmaciens (titulaires, assistants des Hôpitaux (AHU) ou praticiens attachés)
- ✓ Des internes en pharmacie

La dispensation des médicaments, et notamment des spécialités à base de toxine botulique, est toujours sujette à double contrôle par toute personne habilitée à délivrer des médicaments à la PUI. Les externes en 5AHU ne peuvent être contrôlés que par des pharmaciens ou internes en pharmacie en raison de leur statut d'étudiant.

La dispensation des spécialités à base de toxine botulique doit être réalisée en 2 étapes :

- ✓ *Une validation réglementaire* : le prescripteur est-il habilité ? la demande contient-elle toutes les mentions nécessaires (date, nom du patient, nom de la spécialité, dosage) ?
- ✓ *Une validation thérapeutique :* pour garantir la sécurité du patient : interactions médicamenteuses ? Contre-indications ? Posologie adaptée ? Indication validée ?

Cette validation pharmaceutique en 2 temps peut dans certaines situations être difficile à réaliser avec les contraintes actuelles inhérentes à la PUI (rythme de travail, accès au dossier patient, liste des prescripteurs certifiés).

Après validation pharmaceutique et enregistrement du mouvement dans le logiciel du CHUGA, les spécialités sont empaquetées dans un sachet avec une photocopie de l'ordonnance. Les spécialités Botox® et Dysport® sont emballées avec des pains de glaces pour respecter la chaine du froid.

Les commandes sont enfin livrées par des coursiers à heures régulières dans les services demandeurs.

2.4. Administration

En analysant les AMM des trois spécialités disponibles au livret thérapeutique du CHUGA, on remarque les mentions suivantes : (32–34)

Botox®	BOTOX doit être administré dans le cadre d'une prise en charge globale 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.
Dysport®	DYSPORT doit être administré par des médecins ayant déjà une **bonne expérience** de l'utilisation de la toxine dans ces **indications**. Dysport® doit être uniquement administré par des médecins ayant été **formés** de façon **appropriée**.
Xeomin®	XEOMIN doit être administré **uniquement** par des médecins ayant les **qualifications adéquates** et une **bonne expérience** de l'utilisation de la toxine botulinique de type A.

Ces exigences réglementaires doivent être prises en compte lorsque l'on entame une démarche de sécurisation du circuit des spécialités à base de toxine botulique.

Ces mentions furent complétées en Février 2011 par l'ANSM (AFSSAPS à l'époque) dans un plan de gestion des risques des spécialités pharmaceutiques à base de toxine botulique A ou B : (35)

« 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 botulinique. »

Au CHUGA la procédure permettant d'identifier les injecteurs habilités à prescrire et injecter la toxine botulique est en cours de mise en œuvre. En effet, les injecteurs devront remplir une fiche de déclaration d'habilitation à l'injection de la toxine botulique (cf annexe 1). Cette fiche sera ensuite validée par la COMEDIMS. Ce processus devra s'accompagner d'un registre répertoriant l'intégralité des prescripteurs habilités afin que le personnel pharmaceutique puisse s'y référer.

2.5. Traçabilité des flacons

Comme nous l'avons vu précédemment, les spécialités à base de toxine botulique sont des médicaments soumis à une réglementation très stricte due à leur activité intrinsèque et à leur potentielle toxicité. Il apparait alors prioritaire de sécurisation au maximum le circuit de ces spécialités au CHUGA. Une traçabilité des flacons peut être un levier efficace pour sécuriser les dispensations des spécialités à base de toxine botulique.

Cependant, le logiciel Cristal-Link utilisé au CHUGA permet seulement une traçabilité des mouvements totaux entre la PUI et les services et non pas une traçabilité avec les numéros de lot et date de péremption.

Cette problématique de traçabilité étendue devient donc un point crucial dans la réflexion sur la sécurisation du circuit de la toxine botulique et elle posera les bases du cahier des charges de la solution proposée dans ce travail.

Il peut être aussi envisageable de réaliser un ordonnancier pour tracer les entrées et sorties des spécialités à base de toxine botulique à la PUI. Chaque ligne de cet ordonnancier pourrait contenir les informations suivantes :

- ✓ Numéro d'ordonnancier **unique**
- ✓ Type de mouvement (entrée dans le stock de la PUI, sortie vers les services, retours produits non utilisés, autres…)
- ✓ Identification des produits (spécialité, dosage, quantité, numéro de lot, date de péremption)
- ✓ Date du mouvement
- ✓ Identification de la personne ayant réalisé le mouvement

Partie 3 : Réalisation et analyse d'un questionnaire adressé aux acteurs impliqués dans la dispensation des spécialités contenant de la toxine botulique

1. Introduction

Durant la période entre Décembre 2017 et Janvier 2018, un questionnaire a été diffusé à l'intégralité des acteurs impliqués dans la dispensation et le suivi des spécialités à base de toxine botulique. Ce questionnaire avait plusieurs objectifs :

- ✓ Vérifier les connaissances fondamentales sur la toxine botulique et son circuit au CHUGA
- ✓ Evaluer le ressenti des acteurs quant à la conformité du circuit aux exigences réglementaires et à la sécurisation du circuit
- ✓ Identifier et analyser les points d'amélioration du circuit au CHUGA
- ✓ Quantifier la compliance des acteurs à l'élaboration et l'utilisation d'une application tierce de gestion des spécialités à base de toxine botulique

2. Matériels et Méthodes

2.1. Population étudiée

Le questionnaire a été envoyé par mail aux acteurs potentiellement impliqués dans la dispensation des spécialités à base de toxine botulique. Cette population inclue :

- ✓ Les préparateurs de la PUI
- ✓ Les externes de pharmacie en 5AHU
- ✓ Les internes de pharmacie
- ✓ Les pharmaciens hospitaliers attachés à la PUI

2.2. Questions posées

Le questionnaire était composé de 10 questions distinctes. La première question était juste une question pour déterminer le statut de la personne répondant au questionnaire (externe, interne, pharmacien, préparateur, autres …).

Le questionnaire était découpé en 2 parties distinctes. La première partie était conçue pour vérifier les connaissances autour de la toxine botulique en tant que spécialité thérapeutique ainsi que ses spécificités réglementaires et son circuit au CHUGA.

La deuxième partie était composée de 2 diapositives récapitulant les points critiques inhérents aux spécialités contenant de la toxine botulique et les points critiques inhérents au circuit de ces spécialités. Les réponses aux questions de la première partie étaient aussi intégrées dans la première diapositive. Les deux images sont disponibles en annexe (annexe 2 et 3). Une fois les deux diapositives lues, le répondant devait répondre à 2 autres questions sur la conformité du circuit de la toxine botulique au CHUGA face à ses contraintes ainsi que des pistes d'amélioration. Enfin, les 2 dernières questions étaient conçues pour alerter le répondant sur le développement d'une application tierce de gestion des spécialités à base de toxine botulique et avoir un retour quant aux modules qui pourraient y être intégrés.

La dernière question était une question ouverte sur l'amélioration des pratiques pour sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHUGA.

L'intégralité du questionnaire est disponible à l'adresse suivante : https://goo.gl/forms/kjtkp4egvbe5GBMy2/ et en annexe 4 à 7.

3. Résultats

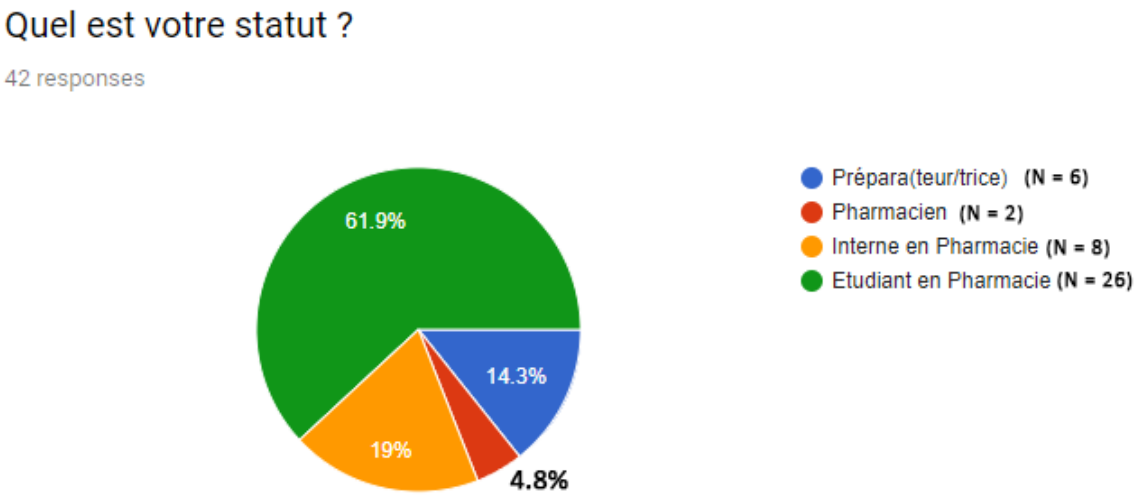


Figure 7 : Répartition des statuts des répondants au questionnaire

Le nombre de réponses attendues avait été estimé à une trentaine environ et finalement, après plusieurs relances par mail, nous avons obtenu 42 réponses au total. La répartition des statuts des répondants est détaillée sur le précédent graphique.

3.1. Répartition des réponses aux questions de connaissances fondamentales

Les coches vertes sur les figures correspondent aux réponses valides.

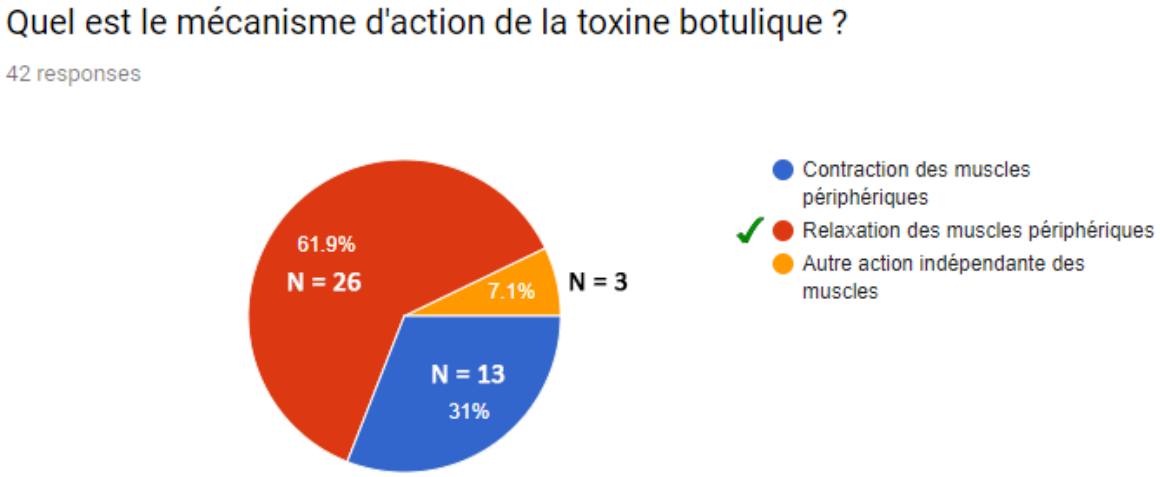


Figure 8 : Répartition des réponses à la question 2

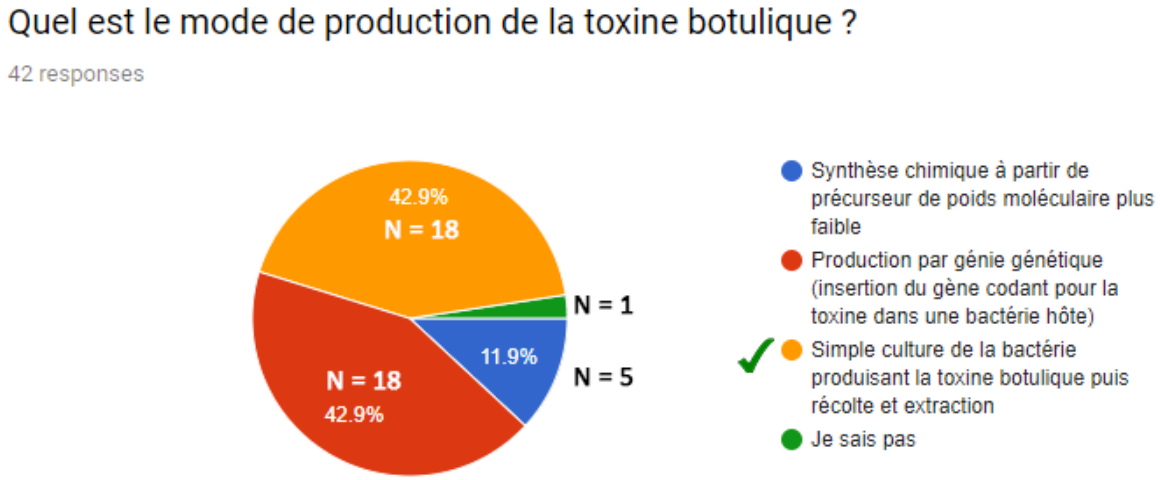


Figure 9 : Répartition des réponses à la question 3

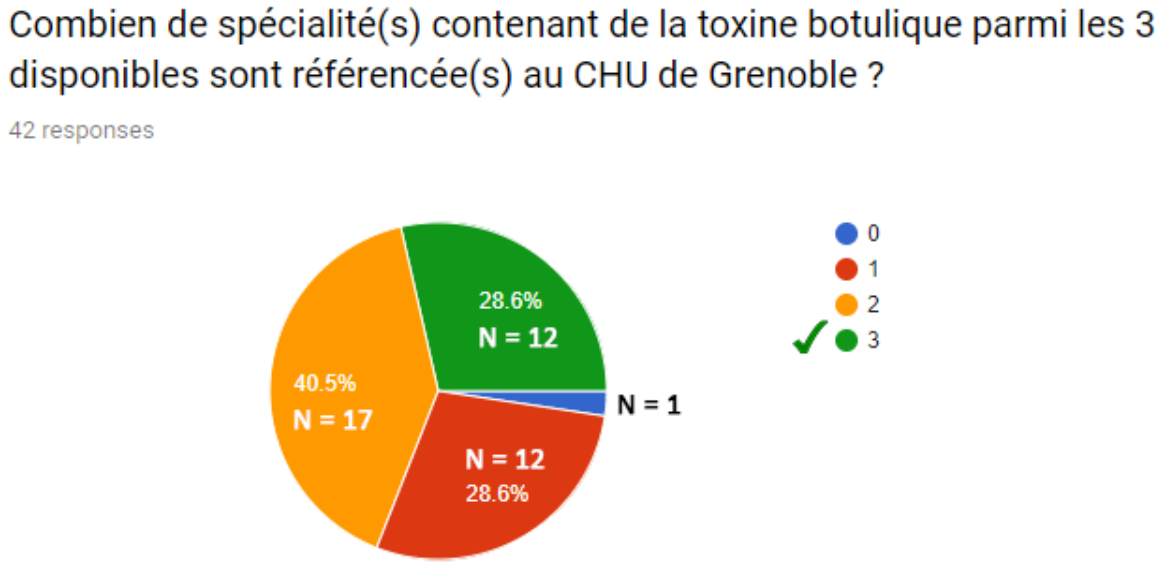


Figure 10 : Répartition des réponses à la question 4

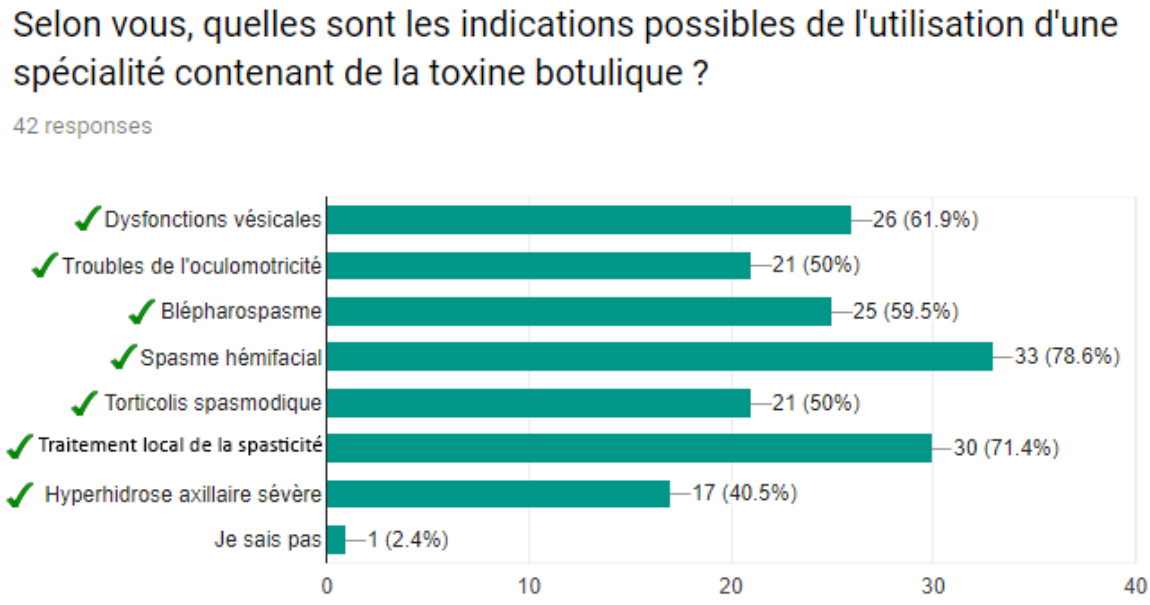


Figure 11: Répartition des réponses à la question 5

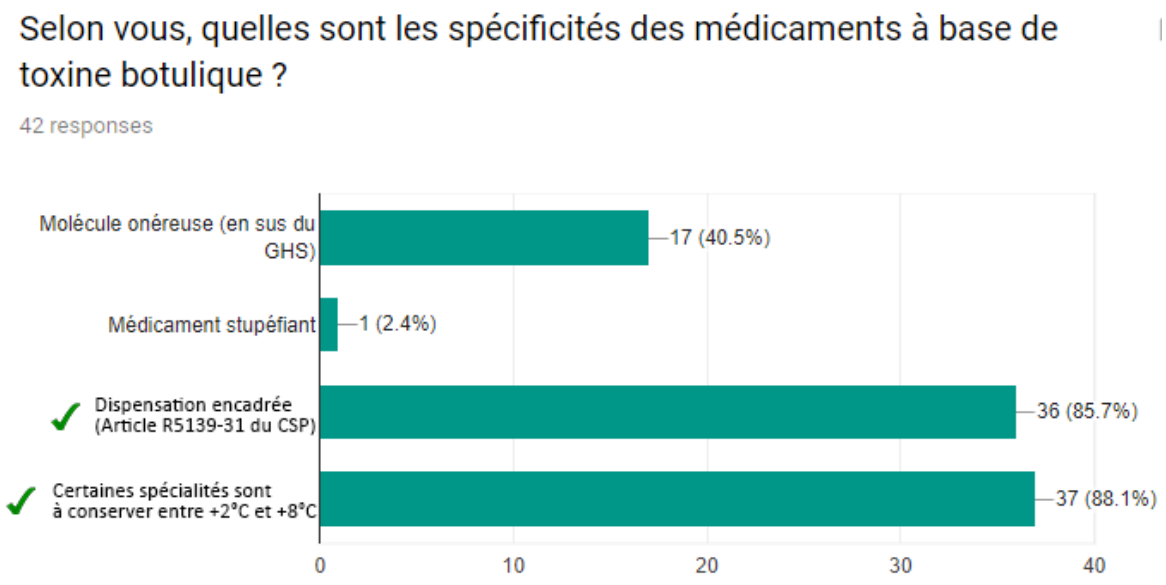


Figure 12 : Répartition des réponses à la question 6

3.2. Répartition des réponses aux questions sur le circuit au CHUGA

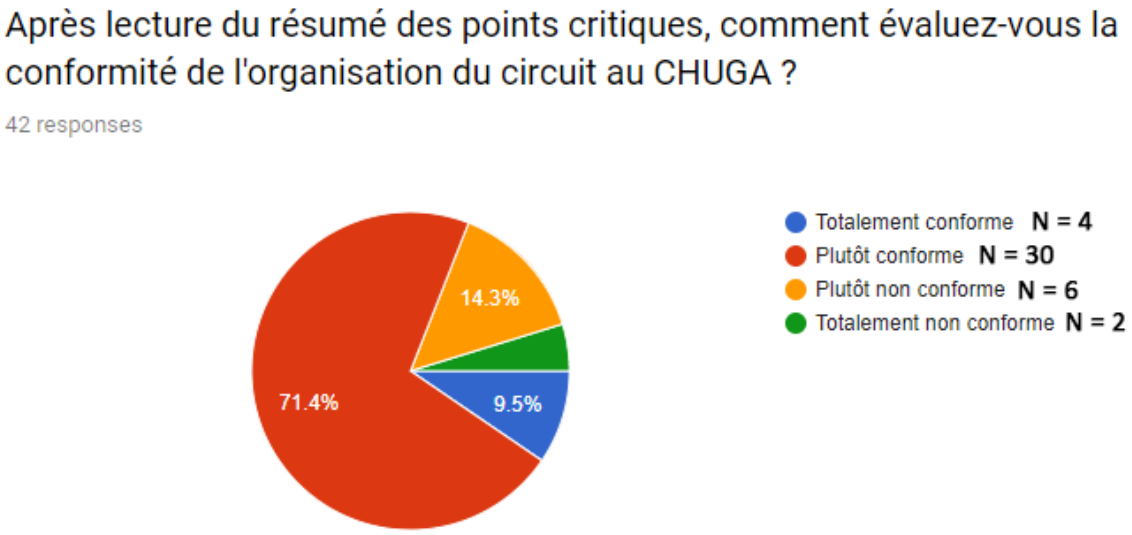


Figure 13 : Répartition des réponses à la question 7

3.3. Répartition des réponses à la question sur l'application

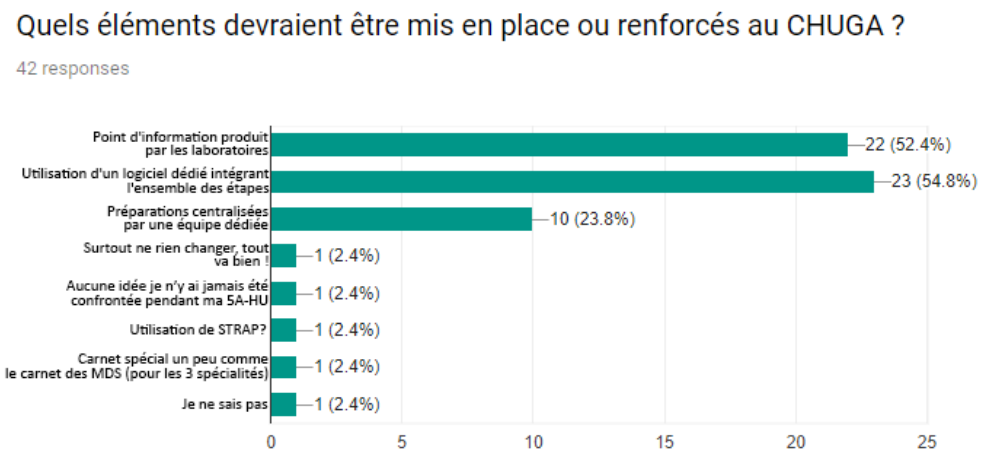


Figure 14 : Répartition des réponses à la question 8

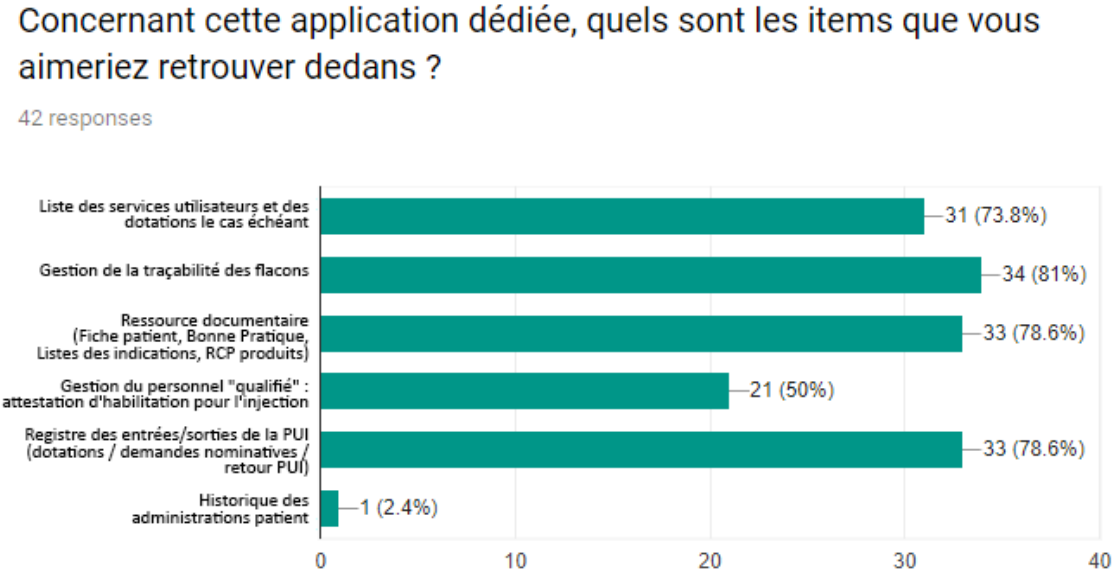


Figure 15 : Répartition des réponses à la question 9

3.4. Réponses à la question ouverte

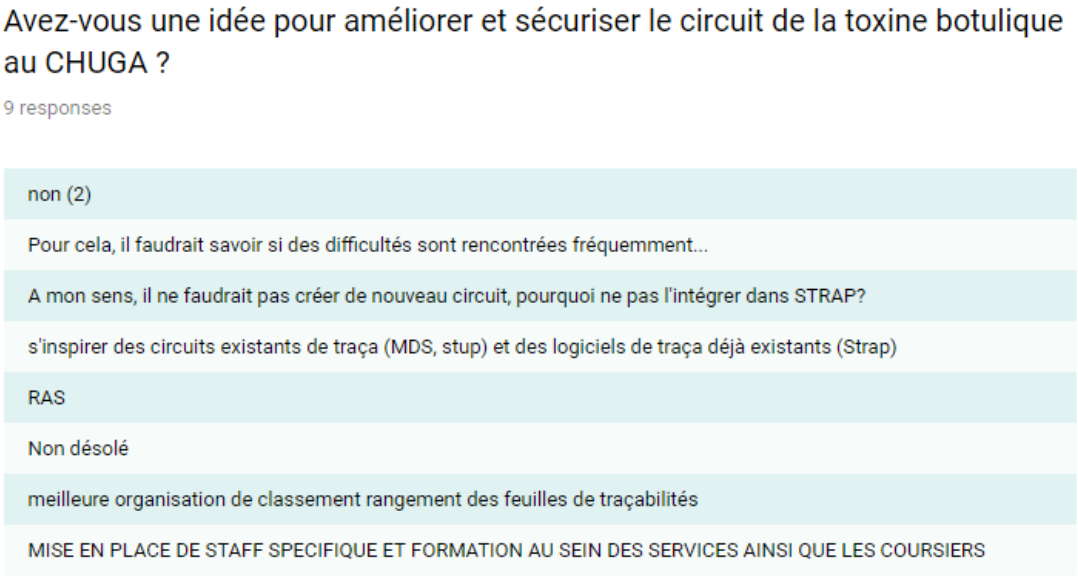


Figure 16 : Répartition des réponses à la question 10

4. Discussion

4.1. Qualité des réponses aux questions fondamentales

Le taux de bonnes réponses à la question 2 sur le mécanisme d'action de la toxine botulique est de 62%. Nous remarquons tout de même que la réponse antinomique collecte 31% des réponses alors que la dernière réponse (action indépendante des muscles) récolte seulement 7% des suffrages. Dans l'ensemble nous constatons que les répondants possèdent la notion d'action sur les muscles de la toxine botulique même si le détail de cette action est moins connu.

En ce qui concerne le mode de production de la toxine, le taux de bonnes réponses est nettement moins bon. Il est de seulement 43%. Nous constatons aussi qu'une proportion égale de répondants pense que la toxine botulique est produite par génie génétique. Ce taux de bonnes réponses plus faible peut être dû à une méconnaissance de l'origine fondamentale de la toxine botulique à savoir la synthèse et libération par une bactérie : *Clostridium botulinum*.

La question 4 sur le nombre de spécialités différentes disponibles au CHUGA a été beaucoup plus discriminante. Seulement 29% des répondants avaient la bonne réponse (3 spécialités disponibles au CHUGA : Botox®, Dysport® et Xeomin®). Ce taux de réponses plus faible traduit une méconnaissance des noms de spécialités et des médicaments inscrits au livret thérapeutique du CHUGA.

Pour la question 5 sur les indications, nous rappelons que toutes les indications présentées étaient justes. Nous constatons alors que chaque indication a récolté au minimum 50% des répondants à l'exception de l'hyperhidrose axillaire qui compte 41% des répondants. Il apparait que les répondants possèdent une bonne connaissance générale des domaines d'utilisation des spécialités contenant de la toxine botulique.

4.2. Analyse des réponses aux questions sur le circuit

La première question sur l'analyse du circuit de la toxine botulique au CHUGA était une évaluation subjective de la conformité du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique. La tendance générale est une conformité du circuit du CHUGA aux exigences réglementaires et aux recommandations de l'ANSM. Les réponses « totalement conforme » et « plutôt conforme » collectent 81% des réponses.

En ce qui concerne la question sur les axes d'amélioration proposés, nous observons une disparité dans les réponses. Les deux axes d'amélioration proposés récoltant la majorité des réponses sont : le point d'information animé par les laboratoires commercialisant les spécialités et l'utilisation d'un logiciel dédié. Environ un quart des répondants sont en faveur d'une préparation centralisée par une équipe. Enfin, 2 répondants ont proposé d'autres axes d'amélioration que ceux proposés : l'utilisation de STRAP et l'utilisation d'un carnet de suivi comme les médicaments dérivés du sang (MDS).

Bien que l'utilisation de STRAP semble être une bonne idée, il parait difficile d'obtenir une traçabilité complète totale seulement avec cette solution. Il en va de même pour le carnet de suivi des médicaments qui ne permet pas de faire facilement une balance et un inventaire.

La solution optimale semble donc être de développement et l'utilisation d'une application non intégrée à Cristal-Link mais permettant notamment la gestion de la traçabilité des flacons de spécialités contenant de la toxine botulique ainsi que d'autres fonctionnalités permettant in-fine une sécurisation du circuit de la toxine botulique.

Il est à noter que la mise en place d'une réunion d'information organisée par les laboratoires commercialisant les spécialités à base de toxine botulique peut tout à fait être envisagée en complément du développement de l'application WEB.

La dernière question était une question rédactionnelle sur les potentielles idées des répondants sur l'amélioration du circuit des spécialités à base de toxine botulique au CHUGA.

Dans l'ensemble, les idées étaient cohérentes avec les réponses à la question précédente. Notamment l'utilisation du module STRAP de Cristal-Link ou calquer le modèle de dispensation des spécialités contenant de la toxine botulique sur celui des MDS.

Nous noterons enfin qu'un répondant était en faveur de la création d'un staff spécifique aux spécialités à base de toxine botulique et à la formation de tous les acteurs impliqués ce qui rejoint le point sur la formation par les laboratoires.

4.3. Limites du questionnaire

Bien que le questionnaire proposé ait répondu dans l'ensemble aux objectifs que nous avions fixés, il possédait certaines limites et certains défauts.

Tout d'abord la population ayant répondu au questionnaire avait une proportion non négligeable d'étudiant en 5AHU n'ayant pas effectué de rotation de stage à la PUI. Les questions fondamentales ont pu être légèrement difficiles pour eux car les spécialités à base de toxine botulique ne sont pas ou peu étudier durant les années d'études précédentes.

Ensuite, le questionnaire était principalement rédigé sous forme de Questions à Choix Multiples (QCM) et Questions à Choix Simples (QCS). Bien que présentant des avantages (facilité de traitement des réponses et objectivité), les QCM et QCS possèdent un désavantage majeur : la possibilité de répondre au hasard qui peut biaiser les résultats et notamment le taux de réponses à une question. De plus, la rédaction des QCM et QCS doit être réfléchit de manière à ne pas créer d'ambigüités et à ne pas rendre les questions trop faciles.

Partie 4 : Sécurisation du circuit des spécialités à base de toxine botulique à la PUI du CHUGA

1. Introduction

L'objectif primaire de ce travail était de proposer une solution de sécurisation du circuit des spécialités à base de toxine botulique au niveau de la PUI du CHUGA. Cette sécurisation peut se faire sur plusieurs points déjà vu précédemment.

Premièrement, une traçabilité optimisée des flacons de spécialités contenant de la toxine botulique. Par traçabilité optimisée, nous entendons un contrôle strict des entrées et des sorties de flacons vers et depuis la PUI. Un enregistrement de chaque mouvement (entrée ou sortie) de flacons doit pouvoir être réalisable avec une attention particulière portée sur les numéros de lot et date de péremption des spécialités.

L'intégralité des mouvements réalisés et enregistrés peut donc constituer un registre unique et non modifiable que l'on désignerait alors « ordonnancier » : chaque transaction aurait un numéro unique incrémentiel et à chaque transaction correspondrait un mouvement de stock (entrée ou sortie) ainsi que toutes les informations correspondantes à ce mouvement. Pour rappel :

- ✓ Numéro d'ordonnancier **unique**
- ✓ Type de mouvement (entrée dans le stock de la PUI, sortie vers les services, retours produits non utilisés, autres…)
- ✓ Identification des produits (spécialité, dosage, quantité, numéro de lot, date de péremption)
- ✓ Date du mouvement
- ✓ Identification de la personne ayant réalisé le mouvement

Deuxièmement, il peut être envisageable de répertorier au même endroit les différentes dotations des services. Un descriptif des spécialités disponible en dotation ainsi que leur quantité pour un service disposant d'une dotation renouvelable est un point qui peut être critique lors de l'évaluation des consommations des spécialités à base de toxine botulique de tous les services demandeurs.

Ensuite, une liste des injecteurs ayant été « certifiés » par la COMEDIMS peut être utile à la sécurisation du circuit. En effet, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de registre des injecteurs ayant attesté de leur habilitation à prescrire et injecter des spécialités contenant de la toxine botulique comme le requière les AMM de ces spécialités.

Enfin, la réalisation d'un inventaire au minimum annuel pourrait d'apporter une dernière pierre à l'édifice en matière de sécurisation du circuit. Le principe de cet inventaire serait de compter et répertorier les flacons présents à la PUI à deux dates données. L'intégralité des mouvements de stocks pendant cette période étant enregistré, il serait donc facile de vérifier s'il y a un écart de stock entre le stock théorique et ce qui est observé.

A la lumière de tous ces points d'amélioration du circuit des spécialités à base de toxine botulique, et après réflexion sur mes compétences en développement informatique, il a été décidé qu'une application tierce serait une solution idéale pour répondre à l'intégralité des problématiques sus-citées car le logiciel de gestion du CHUGA ne permettrait pas de mettre à disposition de l'équipe l'intégralité des fonctions requises.

Nous avons ensuite été confrontés au choix du type sur lequel développer l'application. En effet, nous avions plusieurs choix possibles :

- ✓ Une application « locale » qui serait présente sur 1 ou plusieurs postes informatiques à la PUI

- ✓ Une application WEB (WebApp) utilisable sur n'importe quel poste informatique relié au réseau du CHUGA.

La solution retenue fut la dernière pour plusieurs raisons : sa portabilité, sa facilité d'utilisation et de prise en main et enfin une raison plus personnelle : sa facilité de développement.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Cahier des charges

La première étape dans le développement de l'application fut de définir les objectifs et les contraintes du projet. Ainsi, le cahier des charges de l'application contenait les items suivants :

- ✓ Application utilisable sur n'importe quel poste informatique du CHU (via navigateur web type Internet explorer, Google Chrome ou Mozilla Firefox),
- ✓ Interface ergonomique et facile d'utilisation
- ✓ Système d'authentification des utilisateurs et gestion des droits en fonction des statuts des utilisateurs
- ✓ Intégration de plusieurs « modules » pour répondre aux besoins de sécurisation du circuit dont :
  - Gestion des dotations
  - Gestion des entrées/sorties PUI + ordonnancier
  - Gestion des injecteurs « habilités »
  - Inventaire

- ✓ Ressources documentaires diverses (indications thérapeutiques, résumé des produits disponibles, liens vers mode opératoire relatif à la toxine botulique au CHUGA etc …)

2.2. Description des outils et langages utilisés

Le développement d'une application WEB nécessite plusieurs domaines de compétence. Son développement repose sur l'utilisation de plusieurs langages de programmation ainsi que plusieurs technologies.

2.2.1. Serveur

Tout d'abord, le code source de l'application doit être hébergé sur un serveur relié à internet ou à un réseau local. Dans notre cas, l'application est hébergée sur les serveurs du CHUGA, ce qui rend l'application disponible sur tous les postes informatiques connectés à l'intranet local du CHUGA.

Avant le déploiement de l'application, une réunion avec la DSI (Direction des Systèmes d'Information) a eu lieu pour définir les besoins ainsi que les contraintes inhérentes à l'hébergement de cette application sur les serveurs du CHUGA. Nous avons ainsi pu bénéficier d'un hébergement serveur via une machine virtuelle (VM) crée spécifiquement pour l'application. Cette VM a été montée avec un système d'exploitation gratuit GNU/Linux : Debian.

Debian est l'une des distributions gratuites et libres de droit les plus populaires lorsqu'il s'agit de créer un serveur WEB. En effet, la force de Debian est qu'il fonctionne sous forme de paquets logiciels téléchargeable directement via un gestionnaire de paquet (nommé APT :

Advanced Packaging Tool). Il est donc très facile d'installer directement les logiciels et technologies nécessaires à notre propre application et ce de manière totalement personnalisée.

Dans notre cas, les paquets installés se sont limités à :

- ✓ **Apache2** (Serveur HTTP)
- ✓ **PHP** (communication serveur/client)
- ✓ **MySQL** (base de données)
- ✓ **PHPMyAdmin** (administration de la base de données)

2.2.2. Base de données

Pour gérer et enregistrer les données qui sont rentrées dans l'application, il faut un moyen de stockage à long terme et efficace. On utilise alors ce qu'on appelle un SGBD : Système de Gestion de base de données.

Un système de gestion de base de données (SGBD) est un logiciel système servant à stocker, à gérer et à partager des informations dans une base de données, en garantissant la qualité, la pérennité et la confidentialité des informations, tout en cachant la complexité des opérations.

Pour ce projet, le SGBD MySQL a été choisi pour plusieurs raisons :

- ✓ C'est un SGBD relationnel : c'est-à-dire qu'il fonctionne sous forme de table et de colonne (à l'instar d'une feuille Excel®). La visualisation des données est donc très facile
- ✓ MySQL est très populaire dans les sites et application WEB car il fonctionne de pair avec PHP qui reste un langage WEB très utilisé encore de nos jours

- ✓ L’outil d’administration PHPMyAdmin facilite encore plus la gestion des données enregistrées par l’application
- ✓ Le SQL, qui est le langage utilisé par MySQL pour communiquer avec l’utilisateur faisait partie de mon domaine de compétence avant ce travail

2.2.3. « Back-end »

En informatique, le terme « back-end » désigne l’ensemble des logiciels et technologies utilisés pour gérer et traiter les données utilisateurs. Pour illustrer ce concept, on peut utiliser l’analogie suivante :

Dans un magasin, on trouve une arrière-boutique où sont stockés les articles et un bureau qui assure le bon fonctionnement du magasin. Il s'agit du back-end, de tout ce qui se passe en arrière-plan sans que le client ne s'en rende compte. Dans ce même magasin, on retrouve un service à la clientèle et des étalages. Il s'agit du « front-end », de ce que le client voit.

Dans le cas de notre application, nous avons utilisé le langage de programmation PHP pour réaliser toutes les opérations de collecte et retransmission des données utilisateurs.

PHP est un langage de programmation libre, orienté objet, principalement utilisé pour produire des pages WEB dynamiques via un serveur HTTP. PHP a permis de créer un grand nombre de sites web célèbres, comme Facebook, Wikipédia, etc. Il est considéré comme une des bases de la création de sites web dits dynamiques mais également des applications web(36).

PHP est de loin le langage serveur le plus utilisé avec plus de 80% des sites répertoriés par le site W3Techs.com à la date du 28 Mai 2018.(37)

2.2.4. « Front-end »

Quand il s'agit de « front-end », les applications WEB n'ont pas énormément de choix dans les langages et les technologies à disposition. En effet, toutes les applications, sites, pages WEB sont fondamentalement convertis par le serveur HTTP et les langages « back-end » en fichier contenant uniquement du HTML.

Le HTML est le langage de balisage conçu pour représenter les pages web. HTML. Il permet de structurer sémantiquement et logiquement et de mettre en forme le contenu des pages, d'inclure des ressources multimédias dont des images, des formulaires de saisie et des programmes informatiques.

Le HTML est souvent utilisé avec des feuilles de styles en cascade. Ces feuilles de styles sont rédigées avec le langage CSS qui est le langage de référence pour mettre en forme les pages WEB. Illustrons nos propos avec une nouvelle analogie pour comprendre cette dualité : si le site WEB était une maison, le HTML serait les murs et les fondations alors que le CSS serait la peinture, les revêtements de sol etc…

Enfin, l'application utilise un dernier élément : le Javascript. Javascript est un langage de programmation de scripts principalement employé dans les pages web interactives mais aussi pour les serveurs avec l'utilisation (par exemple) de Node.js. Dans notre cas, nous avons utilisé Javascript seulement du coté client pour rendre les pages WEB dynamiques et interactives.

2.2.5. « Framework » et bibliothèques

Un « framework » est un ensemble d'outils et de composants logiciels organisés conformément à un plan d'architecture et des « patterns », l'ensemble formant ou promouvant un « squelette » de programme. Il est souvent fourni sous la forme d'une bibliothèque logicielle, et accompagné du plan de l'architecture cible du « framework ».

Un « framework » est conçu en vue d'aider les programmeurs dans leur travail. L'organisation du « framework » vise la productivité maximale du programmeur qui va l'utiliser.

Pour notre application, nous avons eu recours à certains « frameworks » pour simplifier et automatiser le développement de certains aspects de l'application.

Le principal « framework » utilisé est Bootstrap.(38)

Bootstrap est une collection d'outils utile à la création du design (graphisme, animation et interactions avec la page dans le navigateur, etc. ...) de sites et d'applications web. C'est un ensemble qui contient des codes HTML et CSS, des formulaires, boutons, outils de navigation et autres éléments interactifs, ainsi que des extensions JavaScript en option.

L'application utilise aussi la bibliothèque Javascript appelée jQuery(39). Cette bibliothèque est nécessaire pour utiliser certains effets de style prévu par Bootstrap et permet de simplifier la modification de certains éléments affichés sur les pages WEB de l'application.

Enfin, une bibliothèque d'icônes appelés Font Awesome(40) a été utilisée pour les icones du menu.

3. Résultats

Note importante : L'intégralité des captures d'écran allant suivre sont extraites d'une version locale de l'application avec des données factices pour illustrer les propos. La version montrée ici est la version déployée début Mai 2018 (v1.5.0).

3.1. Présentation générale de l'application

L'application développée dans ce travail s'appelle : « Tox-in ». Pour accéder à l'application, il suffit d'ouvrir une fenêtre de navigateur sur n'importe quel poste informatique relié au réseau du CHUGA. L'application est optimisée pour le navigateur web Google Chrome mais l'utilisation de Mozilla Firefox, Internet Explorer (version 8 et plus) ou Microsoft Edge est possible.



Figure 17 : Page d'accueil de "Tox-in"

L'application est disponible à l'adresse suivante : http://toxin-exp/ ou http://10.38.32.176/

Une fois l'adresse rentrée, l'utilisateur arrive directement sur la page d'accueil qui informe qu'un compte est nécessaire pour pouvoir utiliser l'application. En effet, toutes les actions effectuées par l'utilisateur sur l'application sont tracées et enregistrées dans la base de données.

Un compte ne peut être crée que par un pharmacien exerçant à la PUI. Une fois en possession de votre compte personnel, vous pouvez vous identifier pour commencer à utiliser l'application. L'identification s'effectue via l'adresse mail et le mot de passe renseigné lors de la création du compte personnel.

Il existe un compte dénommé « Interne GARDE » à destination des internes devant utiliser l'application sur les créneaux de garde. Cela permet d'éviter la création inutile d'une multitude de comptes.

Une fois identifié, l'utilisateur arrive sur le tableau de bord de l'application.

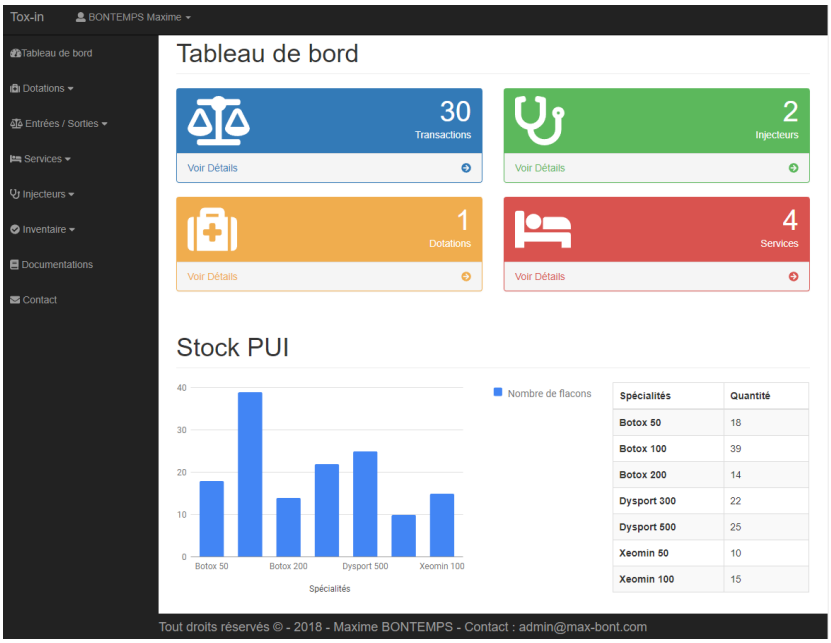


Figure 18 : Tableau de bord de "Tox-in"

Sur cette page, nous retrouvons des accès rapides vers les différents modules présents dans l'application ainsi qu'un état des lieux du stock de flacons présents à l'instant t à la PUI. Cet état des lieux est disponible sous deux formes : un graphique en barre et un tableau détaillant pour chaque spécialité et chaque dosage, le nombre de flacons présents à la PUI.

3.2. Présentation et utilisation des modules disponibles

3.2.1. Services

Le module « Services » est un module composé de 3 sous-menus :

- ✓ *Voir tous les services* : permet d'afficher un tableau récapitulatif de tous les services enregistrés dans la base de données
- ✓ *Ajouter un service* : permet, comme son nom l'indique, d'ajouter un service dans la base de données si celui-ci n'est pas présent

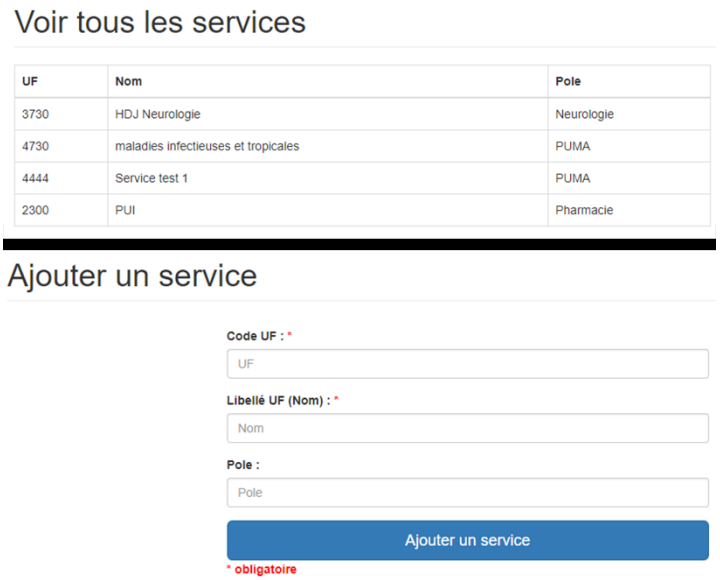


Figure 19 : Fonctions "Voir tous les services" et "Ajouter un service"

✓ *Synthèse d'un service* :

Ce module permet d'évaluer la consommation d'un service en renseignant une période (date de début + date de fin). La consommation s'affiche donc sous forme de graphique en barre avec, le cas échéant, la dotation du service d'une autre couleur. Un récapitulatif des mouvements pour le service et la période donnée est aussi présent en bas sous forme de tableau.



Service	Type	Nombre Produits	Date	Enregistré par :	Afficher
HDJ Neurologie	Réassort dotation	7	2018-05-29	Maxime BONTEMPS	Afficher
HDJ Neurologie	Réassort dotation	2	2018-04-09	Maxime BONTEMPS	Afficher
HDJ Neurologie	Réassort dotation	14	2018-04-01	Maxime BONTEMPS	Afficher
HDJ Neurologie	Réassort dotation	10	2018-03-01	Maxime BONTEMPS	Afficher

Figure 20 : Fonction "Synthèse d'un service"

3.2.2. *Dotations*

Le module « Dotations » est composé de 2 sous-menus :

- ✓ *Voir les dotations* : permet d'afficher l'intégralité des dotations sous forme d'un tableau. Pour chaque dotation, un bouton « Editer » est présent pour modifier la dotation si besoin (nombre de flacons, personne ayant validée la dotation, date de validation)

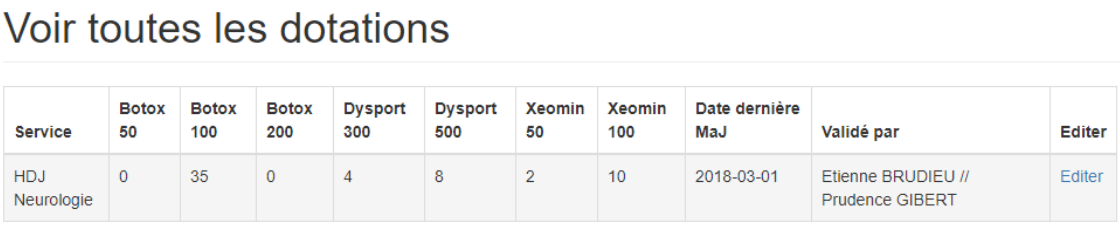


Figure 21 : Fonction "Voir les dotations"

- ✓ *Ajouter une dotation* : permet de créer une nouvelle dotation dans l'application. Note : le service doit déjà être présent dans l'application pour pouvoir créer une dotation pour ce service

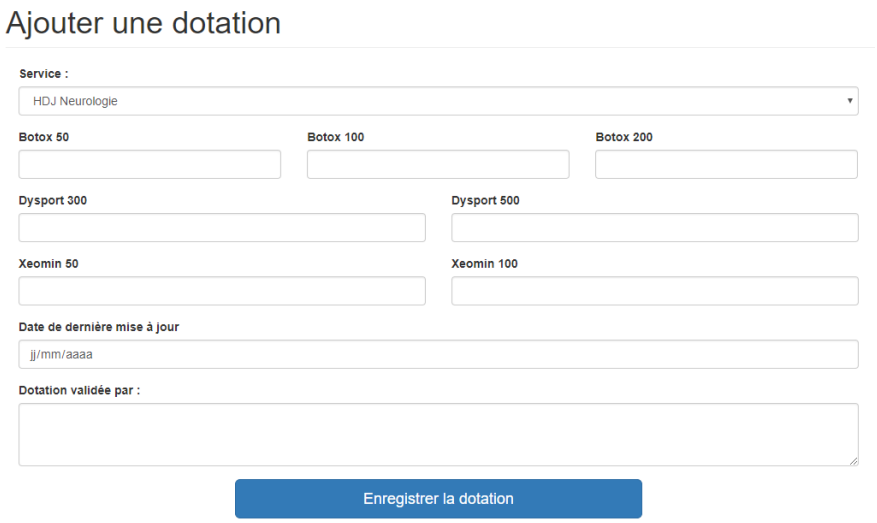


Figure 22 : Fonction "Ajouter une dotation"

3.2.3. *Injecteurs*

Le module « Injecteurs » est composé de 2 sous-menus :

- ✓ *Voir les injecteurs* :

Permet de récapituler l'ensemble des injecteurs habilités à injecter de la toxine botulique et enregistrés dans l'application sous forme d'un tableau. Un bouton « Editer » est présent pour modifier la fiche d'un injecteur si besoin.



Voir tous les injecteurs

Nom	Prénom	Status	Service	En activité	Date validation COMEDIMS	Scan autorisation	Editer
DOE	John	PH	HDJ Neurologie	actif	2017-02-01	Afficher	Editer
DOE	Jane	MCU-PH	maladies infectieuses et tropicales	actif	2018-05-01	Afficher	Editer

Figure 23 : Fonction "Voir les injecteurs"

- ✓ *Ajouter un injecteur* :

Permet d'enregistrer un nouvel injecteur habilité dans la base de données. Le formulaire permet aussi de télécharger un scan de la déclaration d'habilitation qui sera stockée sur le serveur du CHUGA. En outre, le formulaire d'ajout permet de spécifier si l'injecteur est actuellement en activité salariée au CHUGA ou s'il est inactif. Cela permet une meilleure traçabilité de l'ensemble des injecteurs et évite de recréer des fiches inutilement si quelqu'un venait à s'absenter pendant une période donnée.



Figure 24 : Fonction "Ajouter un injecteur"

3.2.4. Entrées / Sorties

Le module « Entrées / Sorties » est probablement le module le plus important de l'application. En effet, on retrouve dans ce module l'intégralité des fonctionnalités nécessaires pour réaliser la traçabilité étendue des spécialités à base de toxine botulique.

Le premier sous-module est intitulé « Entrée vers la PUI ». Il sert à l'enregistrement des flacons provenant de deux sources différentes : la réception via les fournisseurs et le retour de flacons depuis les unités de soins

Le formulaire d'enregistrement contient toutes les informations nécessaires à la traçabilité des flacons, c'est-à-dire :

- ✓ Nom de spécialité et dosage
- ✓ Numéro de lot
- ✓ Date de péremption
- ✓ Quantité à stocker

Du point de vue de l'enregistrement dans la base de données, les deux sources sont traitées différemment :

Si la source est une réception fournisseur, une nouvelle fiche produit unique est créée puis, le stock de la PUI est augmenté du nombre renseigné dans le formulaire. Enfin, une transaction est créée avec un numéro d'ordonnancier unique. Cette transaction récapitule l'intégralité des informations concernant les flacons ainsi que la date et l'utilisateur ayant enregistré le nouveau produit.

Si la source est un retour d'unité de soins, le formulaire compare les informations fournies par l'utilisateur à la base de données contenant l'intégralité des fiche produits créées pour vérifier si le flacon existe bien. Si oui, le stock de la PUI est incrémenté du nombre de flacons spécifiés par l'utilisateur et une transaction récapitulant le tout est enregistrée à l'instar d'une réception fournisseur.



Figure 25 : Fonction "Entrée vers la PUI"

La deuxième fonctionnalité de ce module est « Sortie de la PUI ». Ce sous-module sert à l'enregistrement des sorties de flacons de la PUI vers les services de soins.

La sortie de flacons depuis la PUI peut avoir deux origines possibles : un réassort de dotation renouvelable ou une demande nominative d'un service ne possédant pas de dotation ou n'ayant pas la spécialité requise en dotation. Fondamentalement, l'enregistrement du mouvement dans la base de données est identique pour les deux sources (seul le paramètre « type de transaction » change).

Nous retrouvons dans le formulaire d'enregistrement l'intégralité des services enregistrés dans l'application ainsi que tous les flacons disponibles à la PUI au moment de l'enregistrement du mouvement. L'utilisateur peut sélectionner une ou plusieurs lignes en fonction du nombre de flacons différents à délivrer. Cependant, deux lignes ne peuvent pas contenir la même spécialité avec le même numéro de lot et la même date de péremption (un message d'erreur est alors affiché et le mouvement n'est pas enregistré).

Une fois validé, un message de confirmation est affiché pour confirmer l'enregistrement de la transaction.



Figure 26 : Fonction "Sortie de la PUI"

Enfin, le dernier sous-module de cette catégorie est « Ordonnancier ». Cette fonctionnalité permet d'afficher l'intégralité des transactions qui ont été enregistrées dans l'application et ce de manière chronologique.

Comme nous l'avons vu précédemment, chaque entrées ou sorties vers/de la PUI est enregistrée dans la base de données avec un identifiant unique. Cet identifiant est auto-incrémenté à chaque nouvelle transaction enregistrée ce qui garantit une traçabilité chronologique de l'ensemble des mouvements.

L'ordonnancier se présente donc sous la forme d'un tableau contenant le résumé de la transaction :

- ✓ Numéro d'ordonnancier unique
- ✓ Service concerné
- ✓ Type de transactions
- ✓ Nombre total de produits
- ✓ Date
- ✓ Utilisateur ayant enregistré le mouvement

Un bouton « afficher » est disponible pour chaque ligne permettant d'avoir plus d'informations sur les produits concernés sur ladite transaction.

Il est important de noter que les données affichées dans le module « Ordonnancier » sont immuables et non modifiables. Le seul moyen de modifier ces données serait de gagner l'accès direct à la base de données et de décrypter les données présentes car celles-ci sont encryptées avant d'être stockées dans la base de données.

Ordonnancier

N° ordonnancier	Service	Type	Nombre Produits	Date	Enregistré par :	Afficher
43	HDJ Neurologie	Réassort dotation	3	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
42	PUI	Réception fournisseur	5	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
41	PUI	Réception fournisseur	15	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
40	PUI	Réception fournisseur	10	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
39	maladies infectieuses et tropicales	Délivrance nominative	1	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
38	Service test 1	Délivrance nominative	2	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
37	HDJ Neurologie	Réassort dotation	7	29-05-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
36	maladies infectieuses et tropicales	Délivrance nominative	1	27-04-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
35	maladies infectieuses et tropicales	Réassort dotation	30	26-04-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
34	PUI	Réception fournisseur	15	26-04-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
33	PUI	Retour unité soins	1	25-04-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
32	PUI	Entrée stock	5	25-04-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher
31	PUI	Entrée stock	5	25-04-2018	Maxime BONTEMPS	Afficher

Figure 27 : Fonction "Ordonnancier"



Figure 28 : Détails d'une transaction via le bouton "afficher" de la fonction "Ordonnancier"

3.2.5. Inventaire

Le module « Inventaire » est un module très important pour la sécurisation du circuit des spécialités à base de toxine botulique car il permet de vérifier la conformité du stock réel au stock théorique enregistré dans l'application. Ceci a pour but de mettre en évidence des erreurs de stock éventuelles. Ces erreurs de stock peuvent être réelles (perte / vol de flacons) ou fictives (mauvaise manipulation de l'application ou oubli d'enregistrement d'un mouvement).

Les fonctionnalités que l'on retrouve dans ce module sont les suivantes :

- ✓ *Impression d'inventaire* :

Permet d'afficher le stock de chaque spécialités présentes à la PUI et avec le détail de chaque numéro de lot/date de péremption. Les données sont affichées sous forme d'un tableau directement imprimable. Le tableau dispose d'une colonne supplémentaire appelée « stock réel » qui devra être complétée à la main lors de la vérification « physique » du stock.

- ✓ *Enregistrer un inventaire* :

Cette fonction permet d'enregistrer, à la date du jour, un récapitulatif du stock de la PUI. C'est en quelque sorte une photographie du stock disponible à un instant t. Cet enregistrement sera particulièrement utile lorsqu'on devra réaliser une balance comme nous allons le voir dans le module suivant

Fiche inventaire du 29/05/2018 à imprimer

Spécialités	Lot	Per	Stock théorique	Stock réel
Botox 100	CCC922	2019-02	3	
Botox 100	TGFTEZS	2020-09	17	
Botox 100	PPPPPP	2020-05	5	
Botox 100	OKDZOKD	2020-08	5	
Botox 200	PPPPPP	2021-06	9	
Botox 200	CCCCCCC	2020-10	5	
Botox 50	HZBDZZ	2020-06	3	
Botox 50	AZERTY	2020-12	15	
Dysport 300	ZEK292D	2020-10	15	
Dysport 300	JDHY3ZA	2021-09	5	
Dysport 300	DZZIDDZN	2018-12	5	
Dysport 500	TTTTTTT	2020-02	10	
Dysport 500	TTTT	2020-04	10	
Dysport 500	DDDDDD	2021-02	5	
Xeomin 100	PDID7SC	2021-12	12	
Xeomin 50	DFE12PO	2020-06	10	

Figure 29 : Fonction "Impression d'inventaire"

Enregistrer l'inventaire en date du 29/05/2018

Spécialités	Lot	Per	Stock
Botox 100	CCC922	2019-02	3
Botox 100	TGFTEZS	2020-09	17
Botox 100	PPPPPP	2020-05	5
Botox 100	OKDZOKD	2020-08	5
Botox 200	PPPPPP	2021-06	9
Botox 200	CCCCCCC	2020-10	5
Botox 50	HZBDZZ	2020-06	3
Botox 50	AZERTY	2020-12	15
Dysport 300	ZEK292D	2020-10	15
Dysport 300	JDHY3ZA	2021-09	5
Dysport 300	DZZIDDZN	2018-12	5
Dysport 500	TTTTTTT	2020-02	10
Dysport 500	TTTT	2020-04	10
Dysport 500	DDDDDD	2021-02	5
Xeomin 100	PDID7SC	2021-12	12
Xeomin 50	DFE12PO	2020-06	10

Enregistrer l'inventaire

Figure 30 : Fonction "Enregistrer un inventaire"

- ✓ *Balance* :

Cet outil permet de réaliser une balance de l'intégralité des spécialités contenant de la toxine botulique à une date donnée pour une période donnée. Cette période est automatiquement déterminée : la date de début correspond à la date du dernier inventaire enregistré dans la base de données et la date de fin correspond à la date du jour.

Le module s'occupe d'afficher les stocks de chaque spécialité et chaque dosage aux deux dates ainsi que la somme de toutes les entrées et la somme de toutes les sorties pour chaque spécialité et dosage différent.

Les données présentées sont non modifiables et donc peuvent être utilisées pour répondre aux critères réglementaires définis par l'article R5139-31 du CSP.

Balance du 26/04/2018 au 29/05/2018

Spécialité	Stock au 26/04/2018	Stock au 29/05/2018	Entrées	Sorties
Botox 50	20	18	0	2
Botox 100	40	30	15	25
Botox 200	14	14	0	0
Dysport 300	25	25	5	5
Dysport 500	45	25	0	20
Xeomin 50	0	10	10	0
Xeomin 100	0	12	15	3

Figure 31 : Fonction "Balance"

3.2.6. Autres

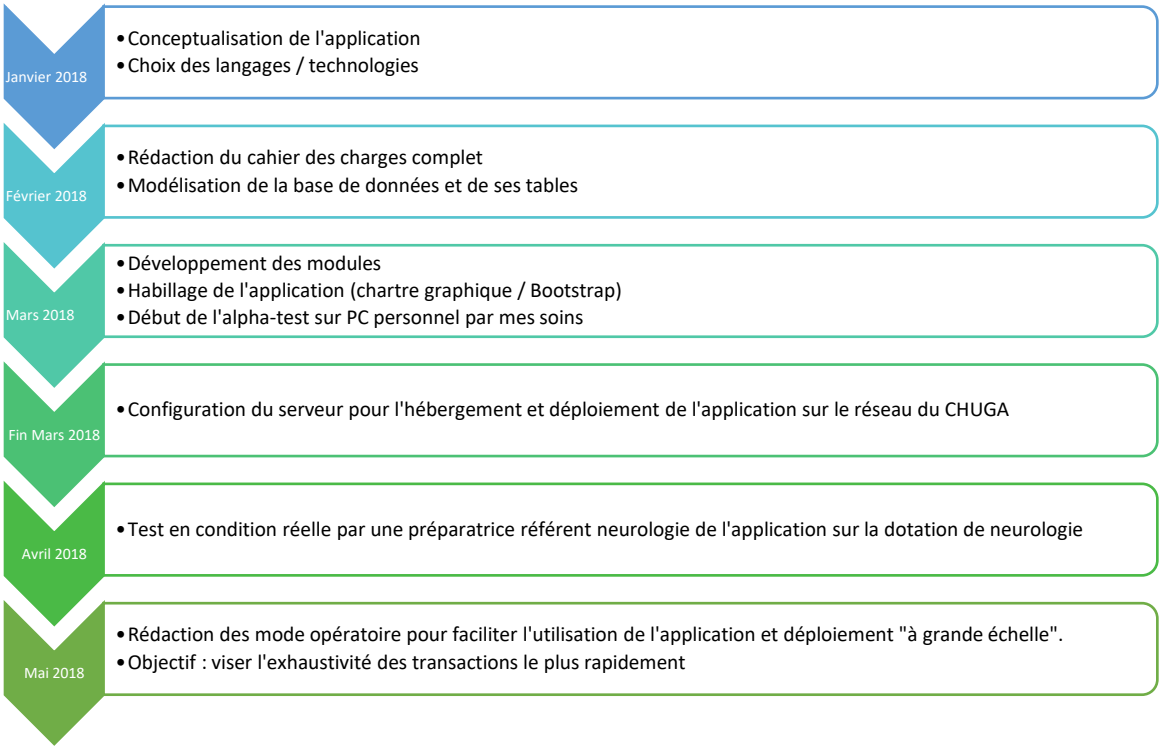
L'application propose d'autres fonctionnalités mineures.

- ✓ *Un bouton « Profil »* : pour accéder aux informations de notre compte et les modifier si besoin

- ✓ *Une page « Documentations »* : où l'on retrouve le résumé des produits disponibles au CHUGA (nom, code interne, prix TTC), les indications des trois spécialités (Botox®, Dysport® et Xeomin®) et des liens vers différents modes opératoires concernant la toxine botulique et l'utilisation de l'application (Annexe 8 et 9)
- ✓ *Une page « Contacts »* : où l'on peut retrouver les adresses mail des personnes à contacter en cas de problèmes ou de suggestion d'amélioration

3.3. « Timeline » (échelle temporelle de développement)

Le développement et la mise en service de l'application s'est faite en plusieurs étapes :



4. Discussion

4.1. Limites de l'application

La mise en place et le déploiement d'une application WEB n'est pas forcément un processus aisé. En effet, il existe un certain nombre de limitations inhérentes à la conception et à l'utilisation de ces applications.

Tout d'abord, l'application peut comporter des « bugs », qu'ils soient visibles ou non par l'utilisateur. Cela peut être un simple problème d'affichage de données ou un bug beaucoup plus grave affectant la base de données et les informations enregistrées dans celle-ci.

Il est donc très important de tester l'application et toutes ses fonctionnalités de nombreuses fois et avec des environnements et des personnes différentes pour répertorier, cataloguer et corriger les « bugs » décelés. L'application développée lors de ce travail n'y a pas échappé :

Une phase d'alpha-test (test préliminaire en environnement contrôlé) a été réalisée avec une version locale (non déployée sur les serveurs du CHUGA) sur plusieurs environnements (ordinateur fixe et Macbook Air).

Une fois l'application stable et sans « bugs » majeurs, le déploiement sur les serveurs du CHUGA a permis une phase de bêta-test en condition réelle d'utilisation. Ce bêta-test a été réalisé par la préparatrice référent de la neurologie. En effet, l'application a été utilisée par ses soins uniquement pour référencer le renouvellement de dotation de l'HDJ Neurologie. Cela a permis d'identifier de nouveaux « bugs » ainsi que certaines fonctions manquantes à l'application lors du déploiement initial. Nous pouvons citer par exemple l'absence de fonction pour remettre en stock les flacons retournées par les unités de soins. Ce bêta-test s'est fini début Mai 2018.

Une autre limitation inhérente à l'application développée est dans sa conception et la gestion de l'ensemble des spécialités contenant de la toxine botulique. En effet, l'intégralité de l'application a été développée avec seulement les 7 références inscrites au livret thérapeutique du CHUGA. Si une nouvelle référence venait à être introduite au livret (Xeomin® 200 par exemple), il faudrait modifier énormément de code source de cette application. Ce choix de conception a été décidé en toute connaissance de cause mais a permis d'économiser beaucoup de temps et de ressources dans le développement de l'application.

Nous pouvons aussi citer comme limite de cette application le fait qu'elle ne soit pas intégrée directement dans Cristal-Link. La majorité des acteurs impliqués dans la dispensation des médicaments utilise Cristal-Link en routine et l'addition d'une autre application à utiliser et maitriser peut-être un frein majeur à l'implication par les acteurs à la sécurisation du circuit. Cependant, à l'heure actuelle, Cristal-Link ne propose pas l'intégralité des fonctions intégrées par « Tox-in ». Une application tierce unique pour gérer l'ensemble des points critiques du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique semble donc être un bon compromis.

4.2. Axes d'amélioration

Plusieurs axes d'amélioration de cette application peuvent être imaginés.

Le principal axe d'amélioration de ce travail complet serait d'étendre la traçabilité et la sécurisation du circuit jusqu'à l'administration au patient. En effet, il est possible d'imaginer une utilisation de « Tox-in » par les infirmières en charge de la reconstitution des flacons et l'administration aux patients qui pourraient alors enregistrer les actes qu'elles réalisent.

L'ajout d'un module propre aux services de soins pour enregistrer la reconstitution et l'administration à un patient donné était initialement prévu au tout début de la réflexion sur ce sujet de la sécurisation du circuit mais il a été décidé que, dans le cadre de ce travail de thèse

d'exercice, il était préférable de rester sur le circuit interne à la PUI. Il est néanmoins envisageable d'étendre les fonctionnalités de « Tox-in » en dehors du cadre de cette thèse.

L'extension des fonctionnalités peut concerner aussi la demande de renouvellement de dotation par exemple. Nous pouvons tout à fait imaginer un module de réapprovisionnement des services possédant une dotation de manière automatisée avec une validation par la cadre de santé du service concerné. Cette demande arriverait directement dans un espace personnel du préparateur référent du service qui pourrait ensuite préparer et enregistrer le renouvellement de la dotation.

Un autre axe d'amélioration de cette application pourrait être la rédaction d'une enquête de satisfaction des utilisateurs une fois l'utilisation de « Tox-in » intégrée en routine. Les différentes échéances très rapprochées n'ont pas permis d'avoir le recul nécessaire sur l'utilisation en routine de cette application mais il peut être envisageable de demander un retour de la part de tous les utilisateurs dans 3 à 6 mois pour identifier les points à changer ou modifier pour faciliter et améliorer l'utilisation de cette application.

Enfin, une refonte graphique peut aussi être envisagée car ce n'était pas la priorité dans la conception de l'application mais une interface agréable à regarder est souvent signe d'une meilleure compliance de la part des utilisateurs.

4.3. Pérennité

La question de la pérennité de l'application et de son utilisation est un point très important qu'il faut éclaircir.

D'un point de vue technologique et logicielle, puisque l'application est hébergée par les serveurs du CHUGA, tant que ceux-ci sont opérationnels, « Tox-in » est accessible et utilisable.

La mise-à-jour des composants logiciels présents sur le serveur peut être réalisé par le développeur de la solution initiale ou une personne habilitée au DSI.

Le développement et la conception de l'application ont été pensés et réalisés avec cette idée de pérennité. En effet, même sans mise-à-jour, le site peut rester opérationnel pour une durée indéterminée sans administration par nos soins.

Cependant, il parait évident que même sorti du cadre de cette thèse d'exercice, des mise-à-jour et corrections devront être apportées pour rendre l'utilisation encore plus facile et agréable.

4.4. Perspectives

Le cadre initial de ce travail était la sécurisation du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique. Cependant, lors de la réflexion et de la conception de l'application, il est apparu que cette traçabilité gérée de manière totalement dématérialisé pourrait être envisagée à plus grande échelle.

Ce mode de traçabilité dématérialisé pourrait très bien, sous certaines conditions et certaines modifications, être appliqué à d'autre circuit particulier de médicaments comme par exemple les molécules dites onéreuses (remboursées en sus du GHS). Ces « molécules onéreuses » imposent un contrôle et une justification de leur prescription pour obtenir un remboursement à postériori par la Caisse primaire d'assurance maladie du patient ayant reçu le traitement.

Une de ces « molécules onéreuses », l'Infliximab bénéficie d'un circuit comportant des dotations dans plusieurs services et notamment le service d'HDJ Hépato-gastroentérologie. A l'heure actuelle, le renouvellement de la dotation s'effectue via des fiches de commandes faxées

et le remplissage d'un cahier de suivi. Nous pouvons donc tout à fait imaginer la réalisation d'un applicatif similaire à « Tox-in » pour la gestion de ce circuit ou d'autres circuits comportant des similarités.

Enfin, une perspective intéressante et envisageable pour « Tox-in » serait, sous conditions d'amélioration et d'adaptation, une exportation vers d'autres établissements possédant et gérant les spécialités à base de toxine botulique. En effet, la construction d'une solution « clé en main » adaptée aux problématiques spécifiques de chaque établissement et basée en grande partie sur le code source de « Tox-in » peut être envisagée dans un futur proche.

Conclusion

L'utilisation depuis les années 90 de la toxine botulique comme arsenal thérapeutique a apporté beaucoup de solutions dans le traitement de certaines pathologies notamment neurologique et urologique. Cependant, les spécialités médicamenteuses contenant de la toxine botulique, par la nature extrêmement dangereuse de leur principe actif, soulèvent beaucoup de problèmes quant à l'ensemble des étapes du circuit du médicament. Des exigences réglementaires ainsi que des recommandations de bonnes pratiques ont donc été introduites pour encadrer ces spécialités. Ce travail s'inscrit donc dans un effort de mise en conformité du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique et notamment au niveau de leurs gestion au sein de la PUI du CHUGA.

Dans un premier temps, un questionnaire a été réalisé et envoyé à l'ensemble des acteurs possiblement impliqués dans la dispensation de ces spécialités. Il avait pour but, dans un premier temps, de vérifier les connaissances fondamentales des acteurs vis-à-vis de la toxine botulique et des spécialités en contenant. Dans un second temps, il visait à évaluer le ressenti des acteurs quant à la conformité du circuit mis en place pour ces spécialités. Enfin, le questionnaire interrogeait les répondants sur la nécessité et la pertinence du développement d'un outil unique de gestion des points critiques du circuit des spécialités à base de toxine botulique.

A la suite de ce questionnaire, la conception et le développement de cette application a pu avoir lieu. Finalement, cette application WEB nommée « Tox-in » a été déployée sur les serveurs du CHUGA et elle est accessible depuis n'importe quel poste informatique relié au réseau du CHUGA. Elle possède plusieurs modules répondant chacun a un point critique du circuit. On citera par exemple la traçabilité étendue des entrées et sorties des flacons vers et de

la PUI, l'édition d'un ordonnancier non modifiable retraçant tous les mouvements de stock ou le suivi des dotations des services en possédant une.

In fine, cette application permet à tous les acteurs impliqués dans la dispensation, et notamment aux pharmaciens, d'avoir un contrôle supplémentaire et une sécurité dans la gestion de ces spécialités. Il est alors envisageable d'étendre ce concept de dématérialisation et de sécurisation à d'autres circuits spécifiques au CHUGA comme les médicaments remboursés en sus du GHS ou les stupéfiants.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 04/06/2018

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr Benoît ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758

Pr. Benoit ALLENET

Bibliographie

1. Borriello SP, Topley WWC, Wilson GS, éditeurs. Clostridium botulinum and Clostridium tetani. In: Bacteriology: volume 2. 10. ed. London: Hodder Arnold; 2005. p. 1035-88. (Topley & Wilson's microbiology & microbial infections; vol. 2).

2. Prescott LM. La classe des Clostridia. In: Microbiologie. Bruxelles: De Boeck; 2013. p. 555-8.

3. Smith DH, Timms GL, Refai M. Outbreak of botulism in Kenyan nomads. Ann Trop Med Parasitol. avr 1979;73(2):145-8.

4. van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as « Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus » in Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 26: 1-56, 1897. Rev Infect Dis. août 1979;1(4):701-19.

5. Smith LD, Sugiyama H. Botulism: the organism, its toxins, the disease. Springfield, Ill., USA: Thomas; 1988.

6. Jansen BC, Knoetze PC. The taxonomic position of Clostridium botulinum type c. Onderstepoort J Vet Res. juin 1977;44(2):53-4.

7. Gunnison JB, Cummings JR, Meyer KF. Clostridium Botulinum Type E. Proc Soc Exp Biol Med. 1 nov 1936;35(2):278-80.

8. Moller V, Scheibel I. Preliminary report on the isolation of an apparently new type of CI. botulinum. Acta Pathol Microbiol Scand. 1960;48:80.

9. Barash JR, Arnon SS. A novel strain of Clostridium botulinum that produces type B and type H botulinum toxins. J Infect Dis. 15 janv 2014;209(2):183-91.

10. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Botulisme. In: Maladies infectieuses et tropicales. 2018. p. 350-1.

11. Code de la santé publique - Article R3113-4. Code de la santé publique.

12. Code de la santé publique - Article D3113-6. Code de la santé publique.

13. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en 2016 [Internet]. [cité 4 mai 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Botulisme/Donnees-epidemiologiques/Caracteristiques-epidemiologiques-du-botulisme-humain-en-2016

14. Bricaire F, Bossi P. Botulisme. In: Bioterrorisme. Paris: Elsevier; 2003. p. 46-9.

15. Poulain B, Lonchamp E, Jover E, Popoff MR, Molgó J. [Mechanisms of action of botulinum toxins and neurotoxins]. Ann Dermatol Venereol. mai 2009;136 Suppl 4:S73-76.

16. Amarenco G, Durand A. Toxines botuliques : mode d action. :2.

17. Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. Biochimie. mai 2000;82(5):427-46.

18. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA. 28 févr 2001;285(8):1059-70.

19. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum Toxin as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. JAMA. 28 févr 2001;285(8):1059-70.

20. LEPRETRE S. La toxine botulique en médecine physique et réadaptation [Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Nantes; 2006.

21. Truong D, éditeur. Manual of botulinum toxin therapy. 2nd ed. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press; 2013. 305 p.

22. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology. oct 1980;87(10):1044-9.

23. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. nov 1985;12(4):314-6.

24. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol Rev. mars 1992;56(1):80-99.

25. Bonventre PF, Kempe LL. Physiology of toxin production by Clostridium botulinum types A and B. IV. Activation of the toxin. J Bacteriol. janv 1960;79:24-32.

26. Frevert J. Xeomin is free from complexing proteins. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. oct 2009;54(5):697-701.

27. Décision du 16 janvier 2009 interdisant des publicités pour un médicament mentionnées 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.

28. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. Toxins. 4 mars 2016;8(3):65.

29. CHU Grenoble Alpes - Réseau CHU, l'actualité des CHU [Internet]. [cité 17 mai 2018]. Disponible sur: https://www.reseau-chu.org/32-chru/chu-grenoble-alpes/

30. CHU GA. Chiffres clés 2016 [Internet]. [cité 18 mai 2018]. Disponible sur: http://www.chu-grenoble.fr/sites/default/files/public/chiffres_cles_2016_version_finale.pdf

31. SAR A-S. Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble. [Grenoble]: UGA; 2016.

32. Résumé des Caractéristiques du Produit - Botox [Internet]. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0195740.htm

33. Résumé des Caractéristiques du Produit - Dysport [Internet]. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204924.htm

34. Résumé des Caractéristiques du Produit - Xeomin [Internet]. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262335.htm

35. Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques à base de toxine botulinique A ou B [Internet]. [cité 20 mai 2018]. Disponible sur: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ad221305807d3b7f439ba74932816e5a.pdf

36. PHP: Hypertext Preprocessor [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: http://php.net/

37. Usage Statistics and Market Share of Server-side Programming Languages for Websites, May 2018 [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://w3techs.com/technologies/overview/programming_language/all

38. contributors MO Jacob Thornton, and Bootstrap. Bootstrap [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://getbootstrap.com/

39. js.foundation JF-. jQuery API Documentation [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: http://api.jquery.com/

40. Font Awesome 5 [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://origin.fontawesome.com/

Annexes

Annexe 1 : Déclaration d'habilitation à l'injection de toxine botulique

Déclaration d'habilitation à l'injection de toxine botulique

Je soussigné(e),

Dr……,

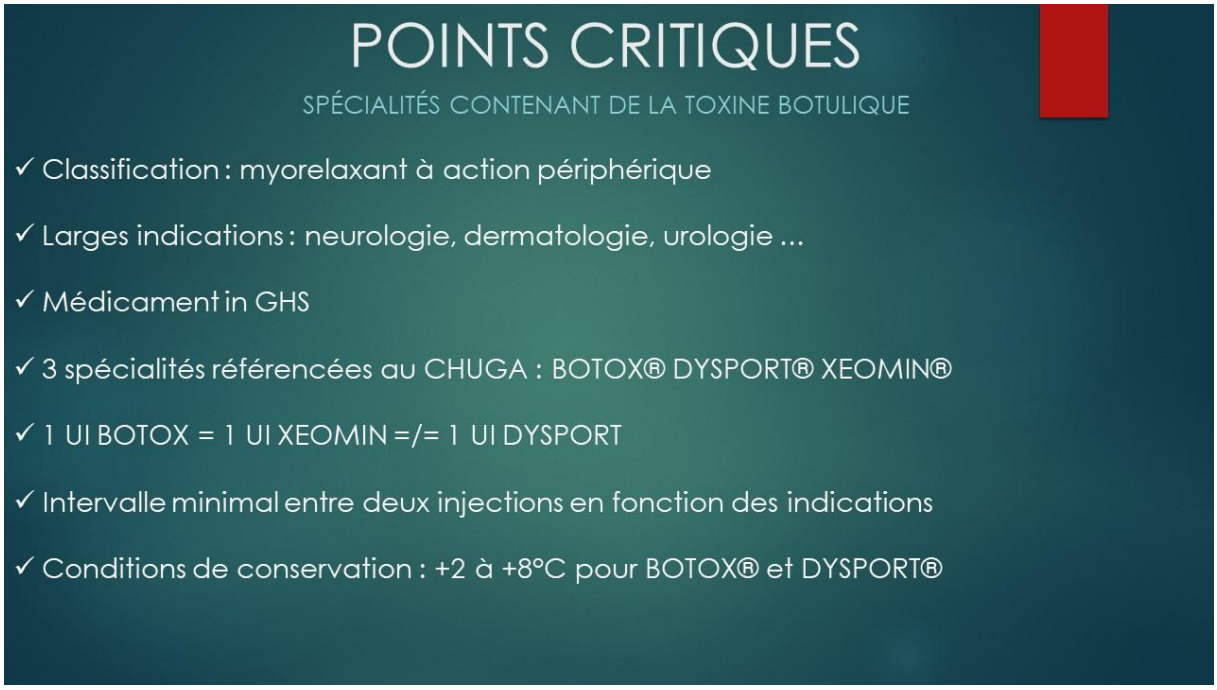
exerçant dans le service de …… du CHU de Grenoble, déclare avoir reçu une formation théorique et pratique sur les indications et la technique d'injection de la toxine botulique assurant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans ses indications, avec un plateau technique adapté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

SIGNATURE ET DATE

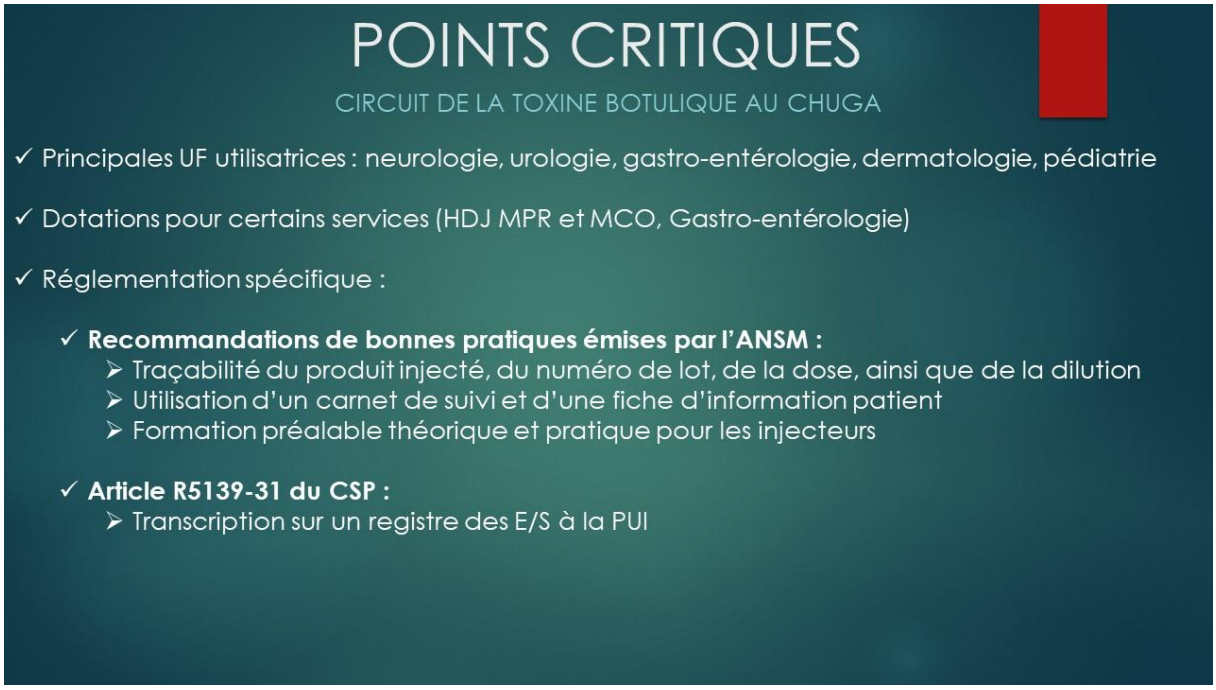
Les spécialités BOTOX, DYSPORT et XEOMIN doivent être administrées dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ses indications et avec un plateau technique adapté (données extraites des AMM des 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 2 : Points critiques des spécialités contenant de la toxine botulique



Annexe 3 : Points critiques du circuit de la toxine botulique au CHUGA



Annexe 4 : Question 2 à 4 du questionnaire

Connaissance fondamentale de la toxine botulique et des spécialités disponibles

Cette section a pour but de déterminer vos connaissances de la toxine botulique et des médicaments associés

Quel est le mécanisme d'action de la toxine botulique ? *

- ◯ Contraction des muscles périphériques
- ◯ Relaxation des muscles périphériques
- ◯ Autre action indépendante des muscles
- ◯ Other: _____

Quel est le mode de production de la toxine botulique ? *

- ◯ Synthèse chimique à partir de précurseur de poids moléculaire plus faible
- ◯ Production par génie génétique (insertion du gène codant pour la toxine dans une bactérie hôte)
- ◯ Simple culture de la bactérie produisant la toxine botulique puis récolte et extraction
- ◯ Other: _____

Combien de spécialité(s) contenant de la toxine botulique parmi les 3 disponibles sont référencée(s) au CHU de Grenoble ? *

- ◯ 0
- ◯ 1
- ◯ 2
- ◯ 3

Annexe 5 : Question 5 et 6 du questionnaire

Selon vous, quelles sont les indications possibles de l'utilisation d'une spécialité contenant de la toxine botulique ? *

- [ ] Dysfonctions vésicales
- [ ] Troubles de l'oculomotricité
- [ ] Blépharospasme
- [ ] Spasme hémifacial
- [ ] Torticolis spasmodique
- [ ] Traitement symptomatique local de la spasticité
- [ ] Hyperhidrose axillaire sévère
- [ ] Other: _____

Selon vous, quelles sont les spécificités des médicaments à base de toxine botulique ? *

- [ ] Molécule onéreuse (en sus du GHS)
- [ ] Médicament stupéfiant
- [ ] Dispensation encadrée (Article R5139-31 du CSP)
- [ ] Certaines spécialités sont à conserver entre +2 et +8 °C

BACK NEXT

Never submit passwords through Google Forms.

Annexe 6 : Question 7 et 8 du questionnaire

Après lecture du résumé des points critiques, comment évaluez-vous la conformité de l'organisation du circuit au CHUGA ? *

- ○ Totalement conforme
- ○ Plutôt conforme
- ○ Plutôt non conforme
- ○ Totalement non conforme

Quels éléments devraient être mis en place ou renforcés au CHUGA ? *

- ☐ Point d'information produit par les laboratoires
- ☐ Utilisation d'un logiciel dédié intégrant l'ensemble des étapes
- ☐ Préparations centralisées par une équipe dédiée
- ☐ Surtout ne rien changer, tout va bien !
- ☐ Other: _____

Annexe 7 : Question 9 et 10 du questionnaire

Nous sommes en train de développer une application dédiée à la toxine botulique et à son circuit dans le but d'améliorer la conformité à la réglementation et des pratiques autour du circuit

Concernant cette application dédiée, quels sont les items que vous aimeriez retrouver dedans ?

- [ ] Liste des services utilisateurs et des dotations le cas échéant
- [ ] Gestion de la traçabilité des flacons
- [ ] Ressource documentaire (Fiche patient, Bonne Pratique, Listes des indications, RCP produits)
- [ ] Gestion du personnel "qualifié" : attestation d'habilitation pour l'injection
- [ ] Registre des entrées/sorties de la PUI (dotations / demandes nominatives / retour PUI)
- [ ] Other: _____

Avez-vous une idée pour améliorer et sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHUGA ?

Your answer

BACK NEXT

Never submit passwords through Google Forms.

Annexe 8 : Mode opératoire : Utilisation de Tox-in

Mode opératoire : Utilisation de Tox-in
Gestion des spécialités à base de toxine botulique à la PUI

I. Objet

Ce mode opératoire décrit les modalités de l'utilisation de l'application WEB « Tox-in » à la PUI : gestion des dotations, traçabilité des entrées et sorties de la PUI des spécialités à base de toxine botulique, inventaire, balance date à date.
Il s'inscrit dans le cadre de la sécurisation du circuit de la toxine botulique au CHUGA.
L'application « Tox-in » est le fruit d'un travail de thèse de Pharmacie sous la direction du Dr Etienne BRUDIEU.

II. Secteurs et professionnels concernés

Ce mode opératoire concerne tous les acteurs impliqués dans la réception et la dispensation des spécialités à base de toxine botulique.

III. Utilisation

Rubrique 1 : Généralités

1.1 Accès à l'application
- ✓ Ouvrir une fenêtre de navigateur web (Chrome si possible, Internet Explorer ou Edge sinon).
- ✓ Taper l'adresse suivante : http://toxin-exp/ ou http://10.38.32.176/ ou utiliser le raccourci sur le bureau (le cas échéant).

1.2 Compte personnel
- ✓ L'application est uniquement utilisable si un utilisateur est identifié. Vous devez donc posséder un compte pour utiliser les fonctionnalités de l'application.
- ✓ Un compte peut être créer seulement après l'accord d'un pharmacien exerçant à la PUI.
- ✓ Une fois en possession de votre compte personnel, vous pouvez vous identifier pour commencer à utiliser l'application.

1.3 Navigation dans l'application
- ✓ L'application possède un menu sur la partie gauche de l'écran qui permet d'accéder (à l'instar de Cristal-Link) à l'ensemble des modules et fonctionnalités.

Rubrique 2 : Modules disponibles

2.1 Tableau de bord
- ✓ Ce module permet d'avoir une vue globale de l'état du stock de la PUI ainsi que des accès rapides vers les autres modules

2.2 Dotations
- ✓ Le module de dotation permet de voir l'ensemble des dotations présentes dans les services de soins
- ✓ Il permet aussi de créer une nouvelle dotation en renseignant l'ensemble des informations nécessaires

2.3 Entrées / Sorties
- ✓ *Entrée* : Ce module permet l'enregistrement des spécialités (type, dosage, n° lot, date péremption, quantité) et la mise en stock vers la PUI.
- ✓ *Sortie* : Ce module permet de tracer les sorties de la PUI (délivrance nominative ou réassort de dotation)
- ✓ *Ordonnancier* : Ce module récapitule l'ensemble des mouvements qui ont été réalisés via l'application (entrées, sorties, correction de stock après inventaire)

2.4 Services
- ✓ Ce module récapitule l'intégralité des services ayant consommés des spécialités à base de toxine botulique
- ✓ Si un service n'est pas listé, il est possible de l'ajouter via le lien « Ajouter un service »

2.5 Injecteurs
- ✓ Ce module n'est pas disponible pour l'instant

2.6 Inventaire
- ✓ *Fiche d'inventaire* : Permet d'imprimer une fiche récapitulative de toutes les spécialités présentes à la PUI ainsi que leurs quantités
- ✓ *Corriger le stock* : Permet d'appliquer les corrections nécessaires au stock après inventaire. Attention : un commentaire doit être obligatoirement enregistré pour valider la correction
- ✓ *Balance* : Permet d'afficher la balance des entrées / sorties entre deux dates à renseigner

2.7 **Documentations**
- ✓ Vous retrouvez ici quelques informations (code interne, prix / flacons, indications, documents internes)

2.8 **Contact**
- ✓ Contient les adresses mails des personnes en charge de l'application. Veuillez les contacter si vous avez une question ou un problème avec l'application

Seule la version électronique du document fait foi

Annexe 9 : Mode opératoire : Utilisation de tox-in : Focus pour les internes de garde et d'astreintes

Mode opératoire : Utilisation de Tox-in
Enregistrer une sortie de flacon(s) de la PUI vers les services
Focus pour les internes pendant les gardes et astreintes

I. Objet

Ce mode opératoire décrit les modalités de l'utilisation de l'application WEB « Tox-in » à la PUI. Plus particulièrement, il explique comment enregistrer une sortie de flacon(s) depuis la PUI vers les services de soins.
Il s'inscrit dans le cadre de la sécurisation du circuit de la toxine botulique au CHUGA.
L'application « Tox-in » est le fruit d'un travail de thèse de Pharmacie sous la direction du Dr Etienne BRUDIEU.

II. Secteurs et professionnels concernés

Ce mode opératoire concerne principalement les internes de Pharmacie pendant leurs gardes et astreintes

III. Utilisation

Rubrique 1 : Généralités

1.1 Accès à l'application

- ✓ Ouvrir une fenêtre de navigateur web (Chrome si possible, Internet Explorer ou Edge sinon).
- ✓ Taper l'adresse suivante : http://toxin-exp/ ou http://10.38.32.176/ ou utiliser le raccourci sur le bureau (le cas échéant).

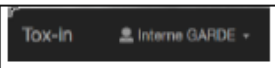
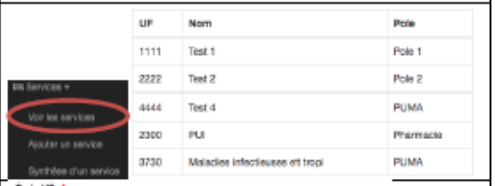
1.2 Compte personnel

- ✓ L'application est uniquement utilisable si un utilisateur est identifié. Vous devez donc posséder un compte pour utiliser les fonctionnalités de l'application.
- ✓ Si vous êtes une interne de garde, utiliser le compte suivant : email : « *garde@chu-grenoble.fr* » et mot de passe : « *garde123* »

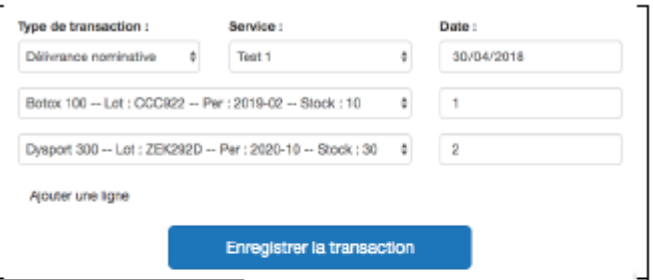
1.3 Navigation dans l'application

- ✓ L'application possède un menu sur la partie gauche de l'écran qui permet d'accéder (à l'instar de Cristal-Link) à l'ensemble des modules et fonctionnalités.

Rubrique 2 : Procédure détaillée

Vérifier que vous êtes bien identifié : Votre nom et prénom doit s'afficher en haut de la page	
Vérifier dans le module « **Services => Voir les services** » que l'unité de soins d'où émane la demande est enregistrée	
Si le service n'est pas présent, utiliser la fonction « **Services => Ajouter un service** » pour enregistrer le nouveau service. Vous aurez besoin de renseigner au minimum Code UF et Libellé UF	
Dès que le service est présent dans l'application, utiliser le module « **Entrées / Sorties => Sortie de la PUI** » pour démarrer l'enregistrement de votre sortie	

Seule la version électronique du document fait foi

A l'aide du formulaire, renseigner toutes les informations concernant cette sortie. ATTENTION : vérifier bien le numéro de lot et la date de péremption dans la liste déroulante des spécialités présentes à la PUI Penser à valider la transaction en cliquant sur le bouton bleu en bas du formulaire	
Votre transaction est bien enregistrée, vous pouvez vous déconnecter	

Annexe 10 : Tableau récapitulatif des 3 spécialités disponibles au CHUGA

	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Toxine présente	OnabotulinumtoxinA (ONA)	AbobotulinumtoxinA (ABO)	IncobotulinumtoxinA (INCO)
Laboratoire	ALLERGAN	IPSEN	MERZ
Dosages disponibles	50, 100, 200 Unité ALLERGAN	300U 500 Unité SPEYWOOD	50, 100, (200) Unité DL50
Excipients	NaCl, HSA	Lactose, HSA	Saccharose, HSA
Conservation	Entre +2°C et 8°C		T < 25 °C

Serment de Galien

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes



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 ».

Sécurisation du circuit des spécialités contenant de la toxine botulique au CHU Grenoble Alpes

Résumé :

La toxine botulique (ou toxine botulinique) reste ancrée dans l'inconscient collectif comme un produit principalement utilisé en chirurgie esthétique pour son effet antiride. Cependant, il existe beaucoup d'autres indications à l'utilisation des spécialités à base de toxine botulique.

Ainsi, la toxine botulique est devenue un acteur incontournable dans la prise en charge globale de certains patients mais sa dispensation et son utilisation reste souvent problématique. Les spécialités à base de toxine botulique sont soumises à des exigences réglementaires strictes concernant leurs stockages, leurs dispensations et leurs administrations ce qui soulève un certain nombre de points critiques sur l'ensemble du circuit à l'Hôpital.

Ce travail a pour but de refaire un état des lieux des points critiques de la dispensation des spécialités à base de toxine botulique au CHUGA et proposer une solution de sécurisation et de traçabilité des spécialités à base de toxine botulique au niveau de la PUI sous forme d'une application WEB tierce utilisable par tous les acteurs concernés par la dispensation de ces spécialités.

Mots-clés :

Toxine Botulique, Médicament, Traçabilité, Application WEB, Sécurisation, Dispensation, CHUGA

Auteur :

Maxime BONTEMPS

[Données à caractère personnel]