

**MÉMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 28 Septembre 2018
Par Mme Hélène TRIBOUILLARD**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de
THÈSE EN VUE DU DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**ÉLABORATION D'UNE MÉTHODOLOGIE DE VALIDATION DES INDICATIONS HORS
AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE LA TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A
AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE LILLE :
EXEMPLE DU BAVAGE CHEZ L'ADULTE**

Membres du jury :

Président :

Pr Pascal ODOU, *Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – CHU de Lille*

Directeur de mémoire :

Dr Chloé DELANNOY-ROUSSELIÈRE, *Pharmacien, Praticien Hospitalier - CHU de Lille*

Asseseurs :

Pr Jean-Marc CHILLON, *Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – CHU d'Amiens*

Dr Angélique LEROY-COTTEAU, *Pharmacien, Praticien Hospitalier - CHU de Lille*



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
(03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Monsieur Le Professeur Pascal Odou,
de me faire l'honneur de présider mon jury.
Je vous suis reconnaissante de la qualité de la formation que j'ai reçue.

À Monsieur Le Professeur Jean-Marc Chillon,
de faire partie de mon jury et d'accorder du temps à l'évaluation de mon travail.

À Madame Chloé Delannoy-Rousselière,
de me guider dans ce projet pharaonique,
de m'avoir "reboostée" dans les moments de doutes et de fatigue,
de m'avoir ouvert ta porte, m'autorisant des "escapades" parisiennes pour me former à l'ETP.
Je t'en suis très reconnaissante.

À Madame Angélique Leroy-Cotteau,
d'accepter de juger mon travail de ton œil de pharmacien aguerri aux indications hors AMM.

À Monsieur Le Professeur André Thévenon, Madame Eve Desmedt et Messieurs Étienne Allart, Alexandre Kreisler, Romain Nicot et Julien Branche,
d'avoir accepté de nous recevoir pour parler de toxine.

À Elodie,
d'avoir initié ce travail.

À Stéphanie et Julie,
de m'avoir accordée le temps nécessaire à l'écriture de ce manuscrit et celui du MAPS.

Aux Pharmaciens, Préparateurs en Pharmacie et Agents hospitaliers qui m'ont formée,
de m'avoir fait grandir et devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Aux Équipes de soin qui m'ont accueillie, particulièrement aux services de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique et d'HDJ de Rhumatologie du CHU de Grenoble,
de m'avoir accordée votre confiance et de m'avoir fait une place à vos côtés.

Aux nordistes et aux grenoblois (particulièrement Sandra et sa famille),
pour leur accueil chaleureux.

À mes amis de la faculté de Rouen (Quentin, Laure, Lore-Adèle, Ange, Théo...), **à mes co-internes** que je ne peux tous citer..., **à mes acolytes de M1** (Ana, Mimi et Hélène...), **à mes colocataires de Grenoble** (Max, Nico, Marine et Camille) **et mes acolytes bienveillants du MAPS.**

À Camille,
pour ton amitié.

À ma sœur chérie d'Amour sans qui ce mémoire aurait eu beaucoup moins de panache,
de ta précieuse aide, de tes encouragements, de ta perspicacité et de ton Amour.
Quand la petite sœur dépasse la grande...
Sache que tu es celle qui force le plus mon admiration.

À mes parents,
de votre soutien infaillible et de votre incroyable foi en nous. Soyez fières de vous !

À Mamie et Papi Doudou,
de nous avoir appris la vie.

À Vincent,
de ta tendresse, de ton incommensurable patience à mon égard et de ta profonde humanité.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ANNEXES	14
INTRODUCTION	15
GÉNÉRALITÉS	16
I. La toxine botulique	16
1. Historique	16
<i>a) La substance pathogène</i>	16
<i>b) L'arme biologique</i>	17
<i>c) Le remède médical</i>	17
<i>d) L'antirides</i>	18
2. Structure moléculaire	19
3. Mécanisme d'action	19
<i>a) Rappels physiologiques</i>	19
<i>b) Action sur les motoneurones du système nerveux somatique</i>	20
<i>c) Action sur le système nerveux autonome</i>	22
<i>d) Action sur le système nerveux sensitif</i>	22
<i>e) Caractéristique de la neurotoxicité</i>	22
4. Usage thérapeutique	22
<i>a) Spécialités pharmaceutiques</i>	22
<i>b) Activité biologique</i>	23
<i>c) Indications thérapeutiques de l'AMM français</i>	24
II. La prescription Hors Autorisation de Mise sur le Marché	25
1. Fondements de l'AMM	25
2. Intérêt médical de la prescription hors AMM	25
3. Responsabilités médicales	25
4. Responsabilités pharmaceutiques	26
5. Référentiel d'indications	26
III. Bavage	27
1. Définition	27
2. Épidémiologie	28
3. Évaluation du bavage	28
4. Prise en charge par la toxine botulique	28
MATÉRIEL ET MÉTHODE	29
I. État des lieux de l'utilisation de la toxine botulique de type A au CHU de Lille	29

II. Revue de la littérature	30
1. Sources de données et stratégie de recherche	30
2. Sélection des études	31
3. Analyse des données.....	32
4. Résultats.....	33
RÉSULTATS	34
I. État de lieux de l'utilisation de la toxine botulique de type A au CHU de Lille	34
1. Budget dédié à l'achat de la toxine botulique	34
2. Consommation de la toxine botulique.....	35
3. État des lieux de l'utilisation clinique de la toxine botulique.....	35
a) Recueil et sélection des injections	35
b) Population d'étude	36
c) Indications de l'étude	36
d) Indications médicales validées par une AMM.....	37
i) AMM : POPULATION PEDIATRIQUE.....	37
ii) AMM : POPULATION ADULTE.....	39
e) Indications médicales hors AMM.....	42
i) HORS AMM : POPULATION PEDIATRIQUE	42
ii) HORS-AMM : POPULATION ADULTE	44
▶ INDICATIONS EN NEUROLOGIE.....	44
▶ ACTUALISATION DES INDICATIONS	44
▶ ÉTIOLOGIE DU BAVAGE	44
II. Revue de la littérature	49
1. Résultats globaux sur sélection des titres et résumés	49
2. Exemple du bavage.....	49
a) Sélection des études.....	49
b) Efficacité.....	50
i) LES ESSAIS CONTROLES RANDOMISES (ECR).....	50
ii) LES ETUDES PROSPECTIVES.....	53
iii) L'ETUDE RETROSPECTIVE.....	53
c) Tolérance	59
DISCUSSION	61
CONCLUSION	65
REFERENCES	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACh : Acétylcholine
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMO : Assurance Maladie Obligatoire
AMS : Amyotrophie multisystématisée
Anat. : Anatomique (repérage)
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Produits de Santé
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BoNT : Neurotoxine botulique
BoTx : Toxine botulique
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CISMeF : Catalogue et Index des Sites Médicaux de Langue Française
CJUE : Cour de Justice de l'Union Européenne
CO : Cross-Over
CoMeDiMS : Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux
CSP : Code de Santé Publique
DCB : Dégénérescences Cortico-Basales
DFS : Drooling Frequency Scale
DIS : Drooling Impact Scale
DNS : Différence non significative
DQ : Drooling Quotient
DRS : Drool Rating Scale
DSF : Drooling Severity Frequency
DSFS : Drooling Severity and Fréquency Scale
DSS : Drooling Severity Scale
E : Encéphalopathie
Écho. : Échographie
ECR : Essai Contrôlé Randomisé
EMA : European Medicines Agency
EMG : Électromyographie
EVA : Échelle Visuelle Analogique
FDA : Food and Drug Administration
FT : Flux Total salivaire
GEF : Gestion Économique et Financière
GHS : Groupe Homogène de Séjour
HAS : Haute Autorité de Santé
IMC : Infirmité Motrice Cérébrale
IV : IntraVeineuse
kD : kiloDaltons

K : Cancer
M : Mois
MDM : Maladie Des Motoneurones
MA : Maladie d'Alzheimer
MI : Membre Inférieur
MP : Maladie de Parkinson
MPR : Médecine Physique et Réadaptation
MS : Membre Supérieur
mU : mouse Unit
NA : Noradrénaline
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
P : Parotide (parotide)
PC : Paralysie cérébrale
PGR : Plan de Gestion des Risques
PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses : Lignes directrices pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses
PS : Poids de Salive
PSP : Paralysie Supranucléaire Progressive
PTT : Protocoles Thérapeutiques Temporaires
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QdV : Qualité de Vie
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
S : Semaine
SEP : Sclérose En Plaque
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SM : Sous-Maxillaire (glande)
SNARE : Soluble N-ethylamide-sensitive fusion protein Adaptator Protein Receptor
SNAP-25 : 25kDa Synaptosome-Associated Protein
SNA : Système Nerveux Autonome ou Végétatif
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SNS : Système Nerveux Somatique
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TC : Traumatisme Crânien
UF : Unité Fonctionnelle
UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAMP2 : Vesicle Associated Membrane Protein ou synaptobrévine
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure de la neurotoxine.....	19
Figure 2: Neurotransmissions dans le SNP	20
Figure 3: Mécanisme d'action de la toxine botulique sur les terminaisons cholinergiques	21
Figure 4: Anatomie des glandes salivaires.....	27
Figure 5: Évolution de la consommation et du budget annuel alloué à l'achat de la toxine botulique de type A au CHU de Lille de Janvier 2014 à Juillet 2018	34
Figure 6 : Répartition des injections de BoTx A hors AMM dans la population globale selon la spécialité utilisée	36
Figure 7 : Proportion de conformité des prescriptions de BoTx A à l'AMM.....	36
Figure 8: Répartition des injections de BoTx A conformes à l'AMM chez l'enfant au regard de l'âge, de l'indication et du choix de la molécule	37
Figure 9: Répartition des injections de BoTx A conformes à l'AMM chez l'adulte au regard de l'âge, de l'indication et du choix de la molécule	39
Figure 10: Répartition des injections hors-AMM de BoTx A chez l'enfant au regard de l'âge, de l'indication et du choix de la molécule.....	42
Figure 11: Diagramme de Flux : sélection des articles relatifs au bavage.....	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de toxine botulique de type A à visée thérapeutique disponibles sur le marché au 1 ^{er} Juillet 2018	23
Tableau 2: Indications de la toxine botulique de type A ayant une AMM au 1 ^{er} Juillet 2018...	24
Tableau 3: Répertoire des mots-clefs utilisés dans les moteurs de recherche des bases de données	31
Tableau 4: Répartition du nombre d'unités dispensées de BoTx A (en mU), par spécialités médicales et pharmaceutiques au CHU de Lille en 2015.....	35
Tableau 5: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites chez l'enfant conformément à l'AMM	38
Tableau 6: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites chez l'adulte conformément à l'AMM	40
Tableau 7: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites hors AMM chez l'enfant.....	43
Tableau 8: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites hors AMM chez l'adulte	45
Tableau 9: Nombre d'articles obtenus à l'issue des première et deuxième étapes de la revue de littérature en fonction de l'indication présélectionnée	49
Tableau 10: Caractéristiques et principaux résultats des Essais Contrôlés Randomisés relatifs à l'efficacité de la toxine botulique de type A dans le bavage	54
Tableau 11: Caractéristiques et principaux résultats des études prospectives relatifs à l'efficacité de la toxine botulique de type A dans le bavage.....	55
Tableau 12: Caractéristiques et principaux résultats de l'étude rétrospective et du rapport de cas relatifs à l'efficacité de la toxine botulique de type A dans le bavage	58

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Effets des deux composantes du SNA sur les organes effecteurs.....	71
Annexe 2: Drooling Severity and Frequency Scale.....	72
Annexe 3 : Drool Rating Scale	73
Annexe 4 : Grille d'analyse vierge des données issues de la lecture des titres et résumés à l'issue de la première sélection	76
Annexe 5 : Grille de lecture d'un article thérapeutique issue du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations	77
Annexe 6 : Grade des recommandations selon le Guide de la Haute Autorité de Santé.....	78
Annexe 7 : Diagramme de flux de la méthodologie PRISMA.....	79
Annexe 8 : Grille d'analyse vierge des données issues de la lecture en texte intégral des articles sélectionnés au premier tour	80
Annexe 9 : Indications, doses maximales, intervalles interdoses et sites d'injection prévus dans le RCP du Botox® au 2 février 2018	81
Annexe 10 : Indications, doses maximales, intervalles interdoses et sites d'injection prévus dans le RCP du Dysport® révisé en août 2017.....	84
Annexe 11 : Indications, doses maximales, intervalles interdoses et sites d'injection prévus dans le RCP du Xeomin® au 12 mars 2018.....	87
Annexe 12 : Essais cliniques enregistrés dans la base de données ClinicalTrials.gov, relatifs aux indications hors AMM rapportées au CHU de Lille.....	89

INTRODUCTION

Les toxines botuliques, pourtant considérées comme les poisons naturels les plus puissants au monde, possèdent des activités pharmacologiques d'intérêt notable en médecine humaine. Injectées localement, elles contrôlent des médiateurs intercellulaires majeurs impliqués dans le fonctionnement des structures musculaires et glandulaires et dans les mécanismes nociceptifs. Il en résulte de multiples applications thérapeutiques, dont l'engouement gagne de plus en plus de spécialités médicales et chirurgicales, bien qu'une part non négligeable d'entre elles ne réponde à aucune Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Cet essor a sans surprise gagné le CHU de Lille, avec depuis plusieurs années des dépenses de l'ordre d'un million d'euros par an pour la toxine botulique de type A, qui prédomine actuellement le marché mondial. Son mode de prise en charge, intégré à la tarification à l'activité en service de Médecine, Chirurgie et Obstétrique (MCO) et, remboursé en sus du Groupe Homogène de Séjour (GHS) pour l'activité de Médecine Physique et Réadaptation (MPR), en fait une activité autofinancée pour l'établissement, que son utilisation relève ou non de l'AMM. Des réformes envisagées dans le mode de tarification et de remboursement de l'injection de toxine botulique pourraient, toutefois, remettre en question ce modèle économique.

Au-delà de son rôle de gestionnaire, le pharmacien hospitalier engage des responsabilités, au même titre que le médecin injecteur, envers le patient qui reçoit l'injection, quelle que soit sa conformité à l'AMM. Il a le devoir de s'assurer de la pertinence et de la validité des prescriptions, au regard des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la littérature scientifique. La variété des paramètres à prendre en compte, notamment dans le cas des toxines botuliques, complique cette évaluation.

C'est ainsi qu'est née l'idée de la construction d'un référentiel d'indications, relatif à la toxine botulique de type A au CHU de Lille. L'objectif serait de disposer d'un outil d'aide à la dispensation pharmaceutique. Le projet s'élabore en quatre étapes : (1) état des lieux de son utilisation au sein de l'établissement sur un an, (2) revue de la littérature jugeant de son efficacité et de sa tolérance dans les principales indications hors AMM recueillies à l'étape (1), (3) élaboration d'avis d'experts en l'absence de haut niveau de preuve et (4) validation institutionnelle par la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux (CoMeDiMS). Notre mémoire se consacre aux deux premières étapes.

I. La toxine botulique

1. Historique

C'est en s'inspirant de son puissant effet pathogène que l'Homme a détourné la toxine botulique dans le champ de l'armement biologique, de la thérapeutique et de l'esthétique.

a) *La substance pathogène*

La toxine botulique est responsable du botulisme, une pathologie neurologique rare mais très grave puisque mortelle. Elle se caractérise par une paralysie musculaire flasque descendante dont les premiers signes à type de diplopie, dysphonie, dysarthrie et dysphagie, révèlent une atteinte des nerfs des paires crâniennes. La mort survient dans les cas les plus sévères, par une insuffisance respiratoire consécutive à la paralysie des muscles de la respiration. Son nom issu du latin « *botula* » désignant le boyau d'un animal fait référence aux intoxications alimentaires imputées à la consommation de saucisses, à l'origine des premières descriptions détaillées de la pathologie par le médecin et poète romantique allemand, Kerner au début du XVIII^{ème} siècle. Mais ce n'est qu'un siècle et demi plus tard que la neurotoxine responsable fut identifiée dans un jambon incriminé et que l'agent bactérien fut isolé d'une rate d'un malade décédé. En 1896, Van Ermengen décrit ainsi un bacille anaérobie, sporulé, toxigène, qu'il baptisa « *Bacillus botulinum* », reclassé en 1923 par Bergey et al. sous la dénomination « *Clostridium botulinum* ».

À partir du XX^{ème} siècle, l'étude poussée des cas de botulismes à travers le monde a permis d'identifier d'autres sources de contamination (denrées végétales, sol...), de découvrir d'autres espèces de *Clostridium* productrices de toxine botulique (*C. baratii*, *C. butyricum*, *C. argentinense* et *C. sporogenes* potentiellement) (1–3) et de définir jusqu'à huit sérotypes et plus de 40 sous-types de toxine botulique (4). Elles sont classées de A à H, selon l'ordre de leur découverte et leur capacité à être neutralisées par les antisérums spécifiques de sérotypes. À noter que la récente découverte du huitième sérotype H, non neutralisable par les antisérums disponibles, impose la confidentialité au sujet de ses caractéristiques pour des raisons de sécurité (4). La nature de la toxine sécrétée varie selon le matériel génétique des souches de *Clostridium* toxigène.

Connu depuis l'Antiquité, le botulisme sévit encore aujourd'hui partout dans le monde. Il se contracte par intoxication, c'est-à-dire par ingestion de toxines préformées (botulisme alimentaire) ou de toxi-infection, c'est-à-dire par contraction de la bactérie toxigène (botulisme infantile, inoculation de blessure ou inhalation). En France, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire auprès des autorités sanitaires depuis 1986. Son

signalement est individualisé des autres toxi-infections alimentaires collectives. En 2016, 21 malades ont été recensés sur le territoire français (médiane sur la période 1991-2016 : 23 cas) (5).

b) L'arme biologique

Bien avant l'avènement de la microbiologie, les Hommes utilisèrent de manière empirique l'arme biologique à des fins meurtrières. La toxine botulique, considérée comme le poison le plus puissant au monde, fut malheureusement initialement isolé dans ce but. En effet, un gramme de toxine cristallisée dispersé et inhalé uniformément pourrait tuer en théorie plus d'un million d'individus. Sa dose létale n'est pas connue, elle est extrapolée des études menées sur le singe. Pour un homme de 70 kilogrammes, elle serait approximativement de 0,09-0,15 µg en intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), 0,70-0,90 µg par inhalation et 0,70 µg par ingestion pour le sérotype A. Les présentations commerciales ne contiennent qu'une dose infinitésimale, bien inférieure à la dose considérée létale ce qui limite le risque de détournement pour un usage bioterroriste.

En 1928, Snipe et Sommer parvenaient à extraire plus de 90% de toxine botulique d'un bouillon de culture. Les premiers usages connus dans le domaine militaire datent des années 1930. La seconde guerre mondiale fut également l'occasion de développer cette arme offensive, qui fut combinée à des bombes, missiles et grenades. En 1946, au lendemain de la guerre, le biochimiste E. J. Schantz du laboratoire secret américain de Fort Detrick l'obtenait sous forme cristallisée. Par la suite, certains pays comme l'Union soviétique ou encore les pays du Moyen Orient impliqués dans la Guerre du Golfe enfreignirent la Biological and Toxin Weapons Convention, qui interdisait la recherche, la production et la détention d'armes biologiques offensives. En 1991, 19 000 Litres de toxine botulique furent notamment retrouvés en Irak après la tempête du désert. Mais c'est finalement une secte japonaise qui revendiqua pour la première fois son utilisation contre la population civile dans les années 1990. Leurs trois attaques successives se soldèrent toutefois par des échecs (6).

La facilité de sa production, sa courte période d'incubation, sa létalité, le défaut de couverture vaccinale de la population et sa dissémination sous forme d'aérosol font encore aujourd'hui de la toxine botulique une arme bactériologique de premier choix. C'est pourquoi les autorités sanitaires lui accordent une surveillance renforcée. Elle est aussi concernée par le Plan Biotox créé par le gouvernement français en 1999 pour prévenir et gérer le risque biologique.

c) Le remède médical

Paradoxalement, la toxine botulique fut la première protéine d'origine microbiologique à être injectée chez l'Homme dans un but thérapeutique. Près de 100 ans avant son identification, les travaux de Kerner menés sur les animaux et sur lui-même présageaient déjà de son utilité clinique. Il notifiait l'assèchement des fluides corporels et la paralysie des

tractus gastro-intestinal et vésical. Selon lui, de petites doses pourraient être bénéfiques dans certaines pathologies dues à une hyperexcitabilité du système nerveux, comme dans les hypersécrétions, type « poussées de sueur » (7).

Il fallut cependant attendre les années 1960 pour qu'un ophtalmologue, Alan B. Scott sollicite E. J. Schantz, à la recherche d'une alternative au traitement chirurgical du strabisme. Le biologiste procurait déjà de la toxine botulique au neurologue Drachmann qui étudiait les transmissions cholinergiques sur des modèles embryonnaires de poussins. L'application sur l'être humain poussa nécessairement Schantz et son collègue Johnson à développer une toxine la plus sûre possible, conciliant les meilleurs résultats en matière de pureté et de stabilité (8). Après les succès thérapeutiques obtenus chez des singes traités par Scott, la Food and Drug Administration (FDA) lui accorda l'autorisation de mener une étude pilote chez des volontaires humains en 1977. Onze ans plus tard, elle approuva son utilisation dans le traitement du strabisme, du blépharospasme et des spasmes hémifaciaux pour le produit Oculinum® (en référence à l'anglais « ocular alignment ») (9). Ainsi, devant la remarquable efficacité de la toxine botulique chez les sujets atteints de strabisme, Scott ne tarda pas non plus à démontrer son intérêt dans le traitement du blépharospasme.

De manière contemporaine, C. David Marsden et Stanley Fahn définissaient la dystonie. Dès lors qu'ils identifièrent le blépharospasme comme une dystonie focale, les neurologues adoptèrent ce nouveau concept thérapeutique pour soigner diverses affections. Son intérêt émergea de proche en proche dans bien d'autres spécialités comme la médecine rééducative, la dermatologie, l'urologie, l'oto-rhino-laryngologie (ORL) ou encore la gastro-entérologie. L'objet de ce mémoire porte sur l'étude des différentes applications thérapeutiques développées au CHU de Lille, quarante ans après la première injection chez l'Homme.

d) *L'antirides*

Une dizaine d'années après le premier essai chez l'Homme, plusieurs médecins injecteurs rapportèrent un effacement des rides d'expression du visage situées sur le front et entre les sourcils chez des patients traités dans le cadre d'un blépharospasme. De cette observation, émergea un nouveau champ d'application très prometteur : la cosmétique. La première injection à visée esthétique fut pratiquée en 1987 au Canada, qui fut également le premier pays en 2001 à reconnaître une indication dans ce seul but. Elle concernait le traitement des rides du lion glabellaire. Le Canada fut rapidement suivi par les États-Unis en 2002, puis la France en 2003 (10). De chacune des spécialités réservées à l'usage thérapeutique dérive une spécialité à usage purement cosmétique de qualité identique : Vistabel®, Azzalure®, Bocouture® (22); créés pour délimiter les deux champs d'application. Ces produits ne sont pas référencés au CHU de Lille.

2. Structure moléculaire

À l'état naturel, la toxine botulique (BoTx) se compose d'une neurotoxine associée à des protéines non toxiques de nature variable. Son poids moléculaire total est compris entre 300 à 900 kiloDaltons (kD) et sa composition dépend du matériel génétique de la bactérie sécrétrice. Le séquençage récent du génome de *C. botulinum* a confirmé le caractère distinctif des sept premiers sérotypes (A à G), soutenu par des études de fonctionnalité des neurotoxines botuliques.

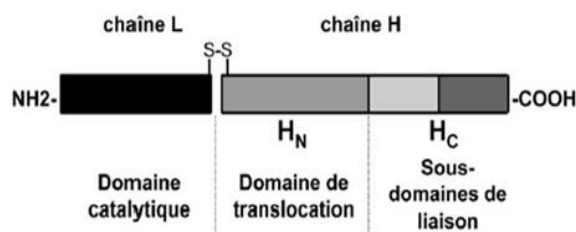


Figure 1: Structure de la neurotoxine (12)

La neurotoxine botulique (BoNT), présentée schématiquement par la figure 1, est une protéine d'environ 1300 acides aminés. Pour être active, elle est clivée par une protéase bactérienne en une chaîne lourde H (≈ 100 kD) et une chaîne légère L (≈ 50 kD) reliées par un pont disulfure. Les chaînes d'acides aminés des neurotoxines issues des différents sérotypes varient de 37,2% à 69,6% (11). C'est la variabilité de leur composition protéique à l'intérieur de chaque sérotype qui permet de les classer secondairement en sous-type. Sur le plan fonctionnel, elle présente trois grands domaines impliqués dans l'intoxication cellulaire dont le mécanisme est décrit dans le paragraphe suivant.

Les plus anciennes formulations pharmaceutiques se présentent sous la forme BoTx pour des raisons de stabilité. Une forme purifiée BoNT, c'est-à-dire dépourvue de protéines complexantes a plus récemment vu le jour.

3. Mécanisme d'action

Quarante ans après sa première utilisation chez l'Homme, de nombreuses zones d'ombre limitent encore la compréhension des propriétés pharmacologiques qui lui sont attribuées. Comme l'avait prédit Kerner au XVIII^{ème} siècle, il est aujourd'hui prouvé scientifiquement que la toxine interrompt les processus chimiques de la transmission nerveuse. Son poids moléculaire l'empêche de franchir la barrière hémato-encéphalique en théorie. Son action cible donc prioritairement le système nerveux périphérique (SNP) (12).

a) Rappels physiologiques

Le SNP est constitué du Système Nerveux Somatique (SNS) et du Système Nerveux Autonome ou Végétatif (SNA).

Le SNS commande le mouvement et la position du corps via les motoneurones et véhicule les sensations tactiles, thermiques et douloureuses via les neurones sensitifs. Les motoneurones naissent dans le Système Nerveux Central (SNC) et aboutissent directement au niveau des muscles striés squelettiques dont la contraction est contrôlée par l'acétylcholine.

Le SNA, quant à lui, régule l'homéostasie du corps humain et innerve les cellules musculaires lisses, les fibres musculaires cardiaques, les viscères et les glandes exocrines. Il comporte deux systèmes antagonistes : le système sympathique issu de la région dorso-lombaire de la moelle épinière et le système parasympathique issu de sa région cervico-sacrée. Schématiquement, le système sympathique conditionne l'organisme au combat ou à la fuite et le système parasympathique favorise le repas ou la digestion. L'annexe 1 résume leurs effets sur les organes effecteurs.

Dans le SNA, l'influx nerveux circule successivement d'un neurone préganglionnaire à un neurone postganglionnaire jusqu'à l'organe effecteur. L'acétylcholine est aussi le neuromédiateur de toutes les fibres préganglionnaires (sympathiques et parasympathiques) et des fibres postganglionnaires parasympathiques. La noradrénaline est le neuromédiateur des fibres postganglionnaires sympathiques (10,13) (Figure 2).

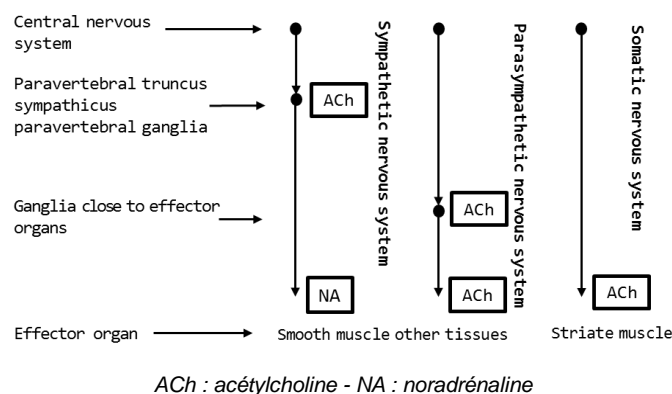


Figure 2: Neurotransmissions dans le SNP (10)

Des expérimentations récentes complexifient cette approche simpliste par la découverte de l'implication de nombreux autres médiateurs dans le SNA comme la sérotonine, l'histamine, l'Adénosine TriPhosphate (ATP), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'angiotensine, l'enképhaline, la somatostatine, le peptide vasoactif intestinal (VIP), la substance P, la neurokinine, le neuropeptide Y et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). L'action des neuropeptides est moins rapide que celle des neuromédiateurs. Ils agiraient davantage comme des modulateurs au long terme.

b) Action sur les motoneurones du système nerveux somatique

Le mécanisme d'action le plus précisément décrit dans la littérature explique la paralysie musculaire flasque observée dans le botulisme, par l'inhibition de la libération

présynaptique d'acétylcholine au niveau de la jonction entre les motoneurones et les muscles striés squelettiques. L'intoxication neurocellulaire se déroulerait en trois grandes étapes d'après les travaux de Lance Simpson menés dans les années 1980.

L'extrémité C-terminale de la chaîne lourde de la neurotoxine serait reconnue à la surface des neurones cibles. La neurotoxine serait ensuite internalisée dans le compartiment intracellulaire par endocytose, puis sa chaîne légère serait transloquée dans le cytosol neuronal par passage au travers de la membrane endosomale. Lors de cette étape, la neurotoxine subirait une modification de conformation : l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde formerait des pores au travers de la membrane vacuolaire laissant transiter la chaîne légère dans le cytosol neuronal.

Enfin, l'extrémité N-terminal de la chaîne légère cliverait très spécifiquement les protéines SNARE (Soluble N-ethylamide-sensitive fusion protein Adaptator Protein Receptor) nécessaires à l'amarrage et à la fusion des vésicules synaptiques d'exocytose avec le plasmalemme présynaptique. La chaîne légère présente en effet le motif Histidine-Glutamate-X-X-Histidine qui caractérise la poche catalytique des métallo-endopeptidases à zinc. La nature des protéines catalysées diffère selon la séquence de la chaîne légère et, par conséquent, du toxinotype.

Les protéines SNARE forment un complexe hétérotrimérique constitué d'une protéine vésiculaire, la synaptobrevine (ou VAMP2 pour Vesicle Associated Membrane Protein 2) et de deux protéines plasmiques, la syntaxine 1 et la 25kDa Synaptosome-Associated Protein (SNAP-25). La BoTx A cible spécifiquement la protéine SNAP-25. À l'état physiologique, l'interaction des protéines SNARE conduit à la libération du contenu vésiculaire sous l'influence d'un potentiel d'action et d'un gradient de concentration calcique (Figure 3).

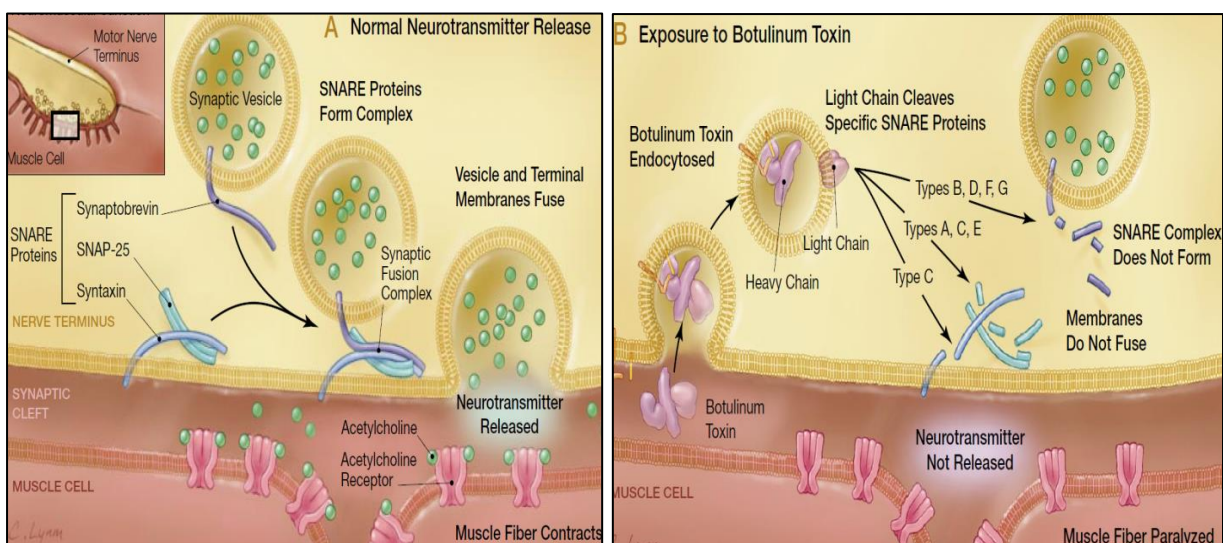


Figure 3: Mécanisme d'action de la toxine botulique sur les terminaisons cholinergiques (6)

c) Action sur le système nerveux autonome

De manière analogue au blocage de la libération d'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire, la toxine botulique rend déficiente les fibres cholinergiques du système végétatif (14). Ces effets correspondent aux signes cliniques retrouvés dans le botulisme, à savoir : mydriase, défaut d'accommodation, diplopie, sécheresse oculaire, ptose palpébrale, dysphonie, dysphagie, sécheresse buccale, dysurie, atonie intestinale et constipation.

d) Action sur le système nerveux sensitif

Au niveau périphérique, qu'il s'agisse de motoneurons ou de neurones sensoriels, la toxine botulique subit les mêmes étapes, cependant la nature des molécules retenues en présynaptique diffère. La toxine botulique inhibe par exemple, la libération de la substance P, un neuropeptide impliqué dans la transmission de la douleur. La modulation de la douleur par la neurotoxine est sous-tendue par plusieurs hypothèses comme l'inhibition du transfert à la surface des neurones, de récepteurs sensoriels type Transient Receptor Potential Vanilloïde 1 (TRPV1) sensible à la capsaïcine contenue dans le piment ; ou encore l'implication de la toxine dans un autre système endogène comme celui des opioïdes. La toxine botulique ne modifie pas le seuil physiologique de la douleur, mais elle agirait spécifiquement dans les douleurs chroniques (15).

e) Caractéristique de la neurotoxicité

L'action de la toxine botulique sur les terminaisons nerveuses est temporaire et complètement réversible, on qualifie donc son effet de suspensif. Le processus de récupération s'opère en deux étapes. Dans un premier temps, de nouvelles synapses se développent à partir du prolongement des neurones « empoisonnés ». Les protéines du complexe SNARE se renouvellent ensuite dans la synapse initiale, qui retrouve ainsi sa fonctionnalité (15). Sa durée d'action varie selon son sérotype. La toxine de type A présente à ce jour l'action paralysante la plus longue au niveau de la jonction neuromusculaire de l'être humain. Elle est de l'ordre de cinq mois, contre trois mois pour la toxine de type B et un mois pour le sérotype E (16).

4. Usage thérapeutique

À ce jour, seuls les sérotypes A et B sont utilisés en thérapeutique. L'usage clinique du toxinotype B (NeuroBloc® en Europe ou MyoBloc® aux États-Unis) est cependant considérablement limité par la survenue d'effets indésirables anticholinergiques systémiques et par son caractère antigénique (17). La suite de notre exposé portera donc exclusivement sur la toxine botulique de type A.

a) Spécialités pharmaceutiques

Sur le marché français, coexistent trois spécialités de BoTx A à usage strictement thérapeutique dont les caractéristiques sont décrites dans le tableau 1. Elles appartiennent à la liste I des produits pharmaceutiques et sont réservées à l'usage hospitalier.

Tableau 1: Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de toxine botulique de type A à visée thérapeutique, disponible sur le marché au 1^{er} Juillet 2018

	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Forme	BoTx A	BoTx A	BoNt A
Souche	Hall	Ipsen	Hall
Forme galénique	Poudre pour solution injectable	Poudre pour solution injectable	Poudre pour solution injectable
Voie	IM, SC	IM, SC	IM
Excipients	Albumine humaine Sodium chlorure	Albumine humaine Lactose monohydrate	Albumine humaine Saccharose
Conservation	2-8°C	2-8°C	2-25°C
Origine	Programme américain d'arme biologique - Oculinum® du Dr Scott	Programme britannique d'arme biologique	Innovation pharmaceutique allemande dépourvue de protéine complexante, dont la promotion repose sur une hypothétique réduction de l'immunogénicité et la conservation à température ambiante
Date d'obtention de première AMM	1989	1990	2005
Unités par flacon	50 mU 100 mU 200 mU	300 mU 500 mU	50 mU 100 mU 200 mU

De plus, leur prescription et leur renouvellement sont restreints à certains spécialistes. Seuls les médecins formés sont habilités à les administrer. Ces mesures se justifient par l'expertise que nécessite la détermination des sites d'injections, de la dose globale, de la répartition des unités par site, de la dilution du produit, de la technique d'injection (dispositif d'administration, recours à l'anesthésie, technique de repérage : fluoroscopie, électromyographie, tomodensitométrie, échographie) et de l'espacement des doses (18). À noter que les recommandations sur l'intervalle entre deux injections varient selon l'indication de 10 semaines à 4 mois minimum pour prévenir le risque d'immunisation. Par ailleurs, le volume injecté qui dépend directement de la dilution, a une influence sur le risque de diffusion dans les tissus voisins de la cible anatomique, potentiellement vecteur d'effets indésirables (19). Les dilutions diffèrent selon l'indication, ce qui peut être aussi source d'erreur et de surdosage, comme le précise le RCP du Dysport® (20).

b) *Activité biologique*

L'activité biologique du médicament est mesurée par un test de létalité (test DL50) chez la souris, après son injection en intrapéritonéale. Une unité, notée 1 mU (pour mouse Unit), correspond à la dose nécessaire pour tuer la moitié d'un échantillon standardisé de 20 souris. Cependant, l'activité des différents produits ne peut pas être comparée dans la mesure où les tests proposés par les fabricants diffèrent. D'après l'expérience clinique, 1 mU Botox® équivaldrait à environ 2-3 mU Dysport® alors que l'activité du Xeomin® semblerait identique à celle du Botox® (21). Les trois spécialités restent malgré tout non interchangeables (22).

À titre d'information, 1 mU de la préparation de Schantz équivaut à 0,006 nG de neurotoxine (8). Pour rappel, la plus dose létale par voie intraveineuse est estimée à 0,09-0,15 µG pour un sujet de 70 kG, son équivalent correspondrait à 15 000-25 000 mU en théorie, soit environ 74 flacons de 200 mU de Botox® a minima. Concernant le Dysport®, son RCP révisé en août 2017 mentionne que chaque ampoule correspond à une dose inférieure au 1/200ème de la dose létale par voie parentérale chez l'Homme (20).

c) Indications thérapeutiques de l'AMM français

Tableau 2: Indications de la toxine botulique de type A ayant une AMM au 1^{er} Juillet 2018

Indications thérapeutiques	Botox®	Dysport®	Xeomin®
Dysfonctions oculaires			
Strabisme	>12 ans		
Myopathie thyroïdienne	>12 ans		
Paralysie oculomotrice	>12 ans		
Dystonies cervicale et faciales			
Torticolis spasmodique	>12 ans	Adulte	Adulte
Spasme hémifacial	>12 ans	Adulte	
Blépharospasme	>12 ans	Adulte	Adulte
Spasticité des membres			
Spasticité des membres supérieurs	≥2 ans	Adulte	Adulte
Spasticité des membres inférieurs	≥2 ans	≥2 ans	
Troubles de la sudation			
Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important	>12 ans		
Dysfonctions vésicales			
Hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions > ou = 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.	Adulte		
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 et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.	Adulte		

II. La prescription Hors Autorisation de Mise sur le Marché

1. Fondements de l'AMM

Après le terrible scandale sanitaire du thalidomide, l'Autorisation de Mise sur le Marché est instaurée en France par l'ordonnance du 23 septembre 1967 qui subordonne la commercialisation de tout médicament fabriqué industriellement (23). En France, la mise en place des essais contrôlés randomisés en 1975, puis la création d'une commission d'AMM qui exige des preuves scientifiques et d'innocuité pour donner son accord, concourent à renforcer le niveau d'expertise en matière de sécurité sanitaire. Cette autorisation est demandée à l'initiative des industriels auprès d'une autorité sanitaire responsable de l'expertise scientifique des preuves avancées, à savoir l'Agence Nationale de Sécurité des Produits de Santé (ANSM) sur le plan national ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) à l'échelon européen. En définitive, l'AMM correspond à un instant « t » à un sous-ensemble de connaissances médicales validant, pour une autorité de santé, la prescription d'un médicament pour des indications thérapeutiques déterminées lors d'études cliniques pré-AMM en fonction de la balance bénéfico-risque favorable d'un médicament. Le respect de son contenu en termes d'indication, de posologie et de durée de traitement conditionne le remboursement du médicament prescrit, par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), sauf dérogations et à l'exception des actes de médecine ou de chirurgie esthétique.

2. Intérêt médical de la prescription hors AMM

Une AMM ne peut cependant borner l'ensemble des propriétés d'un médicament, et toutes ses données actualisées ne figurent pas dans l'AMM dans la mesure où il existe un décalage important entre l'accumulation des données scientifiques et leur traduction dans les textes officiels. En France, des dérogations légales officielles de type Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT), ouvrant au remboursement des médicaments par l'AMO, n'apportent qu'une réponse partielle aux besoins thérapeutiques non couverts par une AMM. Pourtant, il n'existe pas de définition juridique claire d'une prescription hors AMM. La Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) considère « *les indications hors AMM [...] y compris au regard des modalités d'administration du médicament, [ou] selon la forme galénique et la posologie* » dans l'Arrêt préjudiciel du 11 avril 2003 (24).

3. Responsabilités médicales

Un médecin, par son indépendance statutaire a ainsi le droit de se dédouaner des seuls préceptes de l'AMM, si les connaissances médicales valident une prescription hors AMM en faveur de la santé du patient. L'article R4127-8 du Code de la Santé Publique (CSP) énonce que « *Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance* » (25). Concernant la prescription hors AMM, l'article L5121-12-1 du CSP prévoit spécifiquement qu' « *En l'absence de recommandation temporaire d'uti-*

lisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient » (26). La loi impose alors au prescripteur d'informer le patient sur la non-conformité de sa prescription au regard de l'AMM, les risques encourus, les contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et les conditions de prise en charge par l'AMO. Il se doit aussi de porter sur l'ordonnance la mention : "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" qui annule son remboursement le cas échéant et, de documenter son choix dans le dossier médical du patient. Le médecin doit également assumer ses responsabilités économiques en respect de l'effort de prévoyance collective. D'après l'article L162-2-1, « les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins » (27). S'il ne se conforme pas aux règles de prescription, un médecin peut être fautif vis-à-vis de l'AMO.

De manière générale, toute prescription engage la responsabilité du médecin quelle que soit sa conformité à l'AMM. Elle peut être constitutive de trois types de faute : éthique, technique et par commission d'un acte illicite. Plusieurs responsabilités sont engagées en fonction du statut d'exercice du médecin : civile, administrative, pénale, disciplinaire.

4. Responsabilités pharmaceutiques

En France, le monopole de la dispensation d'un médicament est confié au pharmacien qui collabore ainsi étroitement avec le médecin prescripteur (28). Devant une prescription médicale obligatoire hors AMM, le pharmacien est tenu de s'informer auprès du prescripteur de sa pertinence au regard des données scientifiques. En cas de doute, il a le pouvoir de s'opposer à l'exécution de l'ordonnance. Il est alors tenu d'en informer immédiatement le prescripteur. De manière analogue au médecin, trois fautes peuvent lui être reprochées en cas de dispensation hors AMM : faute éthique (devoir de conseil et d'information quant au bon usage et au prix des produits), faute technique (validation pharmaceutique) et faute par commission d'un acte illicite (délivrance d'un médicament non autorisé). Le pharmacien engage des responsabilités de même nature que le prescripteur.

5. Référentiel d'indications

S'inspirant du droit et de la justice de l'Outre-Atlantique et de l'Outre-Manche, il existe des référentiels plus adaptés, moins sujets à controverse que la norme administrative de l'AMM, pour imputer une faute à un professionnel dans le cadre d'une prise en charge hors AMM. Pour Jean-Michel Debarre, docteur en médecine et en droit, ces supports seraient le reflet d'une démocratie sanitaire plus juste en matière d'équité puisque sont représentés

d'autres intervenants que le duo « Autorité de santé - Laboratoires industriels » dont certains dysfonctionnements majeurs ont fragilisé la confiance des usagers (24). Les Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) instaurés dans le cadre des Contrats de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations (CBUMPP) en 2005 pour les médicaments utilisés à l'hôpital en dehors des indications de leur AMM et financés en sus de la tarification à l'activité sont élaborés dans cette volonté, par des professionnels de santé, désignés comme experts dans l'indication traitée, qui déclarent leurs liens d'intérêt, le cas échéant. Chaque PTT fait l'objet d'une validation auprès de l'ANSM. En l'absence de PTT, le praticien doit faire référence aux publications des revues internationales à comité de lecture et aux travaux des sociétés savantes pour justifier son choix thérapeutique. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre projet.

III. Bavage

1. Définition

Le terme de « bavage » (drooling en anglais) n'est pas clairement défini. La définition la plus répandue est celle de Blasco (1992), qui le considère comme une perte involontaire de salive et du contenu de la bouche. La Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) parle d'une perturbation de transport de liquide ou solide depuis la bouche vers le tube digestif. Il se distingue de la salivation, qui correspond quant à elle à la production de salive, de l'ordre de 1 à 1,5 Litre par jour chez l'adulte (29). Une sécrétion excessive est alors appelée hypersalivation. Deux paires de glandes produisent 90% de la salive : les parotides (45%) et les sous-maxillaires (45%). Les parotides (P), constituées de cellules séreuses, produisent une salive aqueuse riche en ptyaline qui digère les polysaccharides. Les sous-maxillaires (SM), constituées de cellules séreuses et muqueuses, sécrètent une salive modérément visqueuse qui lubrifie la cavité buccale. Les parotides s'activent principalement en réponse à une stimulation comme la mastication alors que les sous-maxillaires sont essentiellement responsables de la salivation au repos.

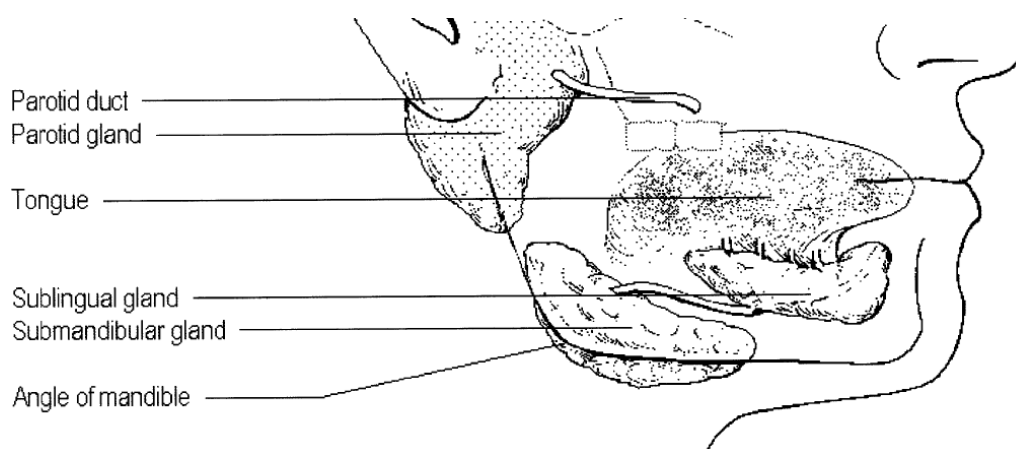


Figure 4: Anatomie des glandes salivaires (32)

Le bavage résulte d'un trouble neuromusculaire et d'une coordination aberrante de la musculature buccale, faciale et linguale (30). Il en existe de deux types, qui peuvent coexister chez un individu. Le bavage antérieur peut être favorisé par une parésie de la musculature de l'orbiculaire de la bouche qui entraîne le déversement de la salive par la bouche. Le bavage postérieur traduit un dysfonctionnement de la phase oropharyngée de la déglutition avec écoulement de la bave sur la langue au travers de l'isthme du gosier vers l'œsophage (31,32). Il peut en résulter une plus grande intolérance à la ventilation non invasive ou une pneumonie d'inhalation.

2. Épidémiologie

Reddihough et al. dans leur consensus international sur la prise en charge du bavage estiment qu'un tiers des patients souffrant de Paralyse Cérébrale (PC) serait concerné pour le bavage contre près de 75% des sujets atteints de Maladie de Parkinson (MP) et 20% de maladies des motoneurons (MDM) (29,33).

3. Évaluation du bavage

C'est un problème multifactoriel dont la prise en charge nécessite un avis pluridisciplinaire. En pratique, il est plus facile pour les cliniciens de mesurer le flux de salive plutôt que d'objectiver le mauvais contrôle de la motricité orale. Le Drooling Quotient (DQ%) est une méthode semi-quantitative qui évalue la présence de salive nouvellement formée sur les lèvres à intervalles de temps réguliers sur une période définie. C'est le rapport entre le nombre d'épisodes de bave observés et le nombre total d'observations, exprimé en pourcentage (31). L'échelle Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) en annexe 2, qui évalue la sévérité et la fréquence du bavage, permet une évaluation subjective non invasive, comme le Drooling Impact Scale (DIS) et bien d'autres auto-questionnaires. Le Drool Rating Scale (DRS) en annexe 3 évalue le fardeau du bavage (score de 8-39). Des tests (ou sous-parties) élaborés dans le cadre d'une maladie spécifique évaluent également le bavage, comme la sous-partie du Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), et l'échelle Sialorrhea Clinical Scale for Parkinsons Disease (SCS-PD) dans la MP.

4. Prise en charge par la toxine botulique

Le traitement du bavage par une injection intra-parotidienne de toxine botulique a été proposé pour la première fois en 1997 par Bushara (19). Il s'agit d'une alternative à l'approche comportementale, aux médicaments anticholinergiques per os, aux appareils buccaux et à la chirurgie. La stratégie la moins invasive sera privilégiée dans un premier temps. La toxine botulique injectée dans les glandes salivaires bloque la libération pré-synaptique d'acétylcholine et assèche la production de salive ce qui limite le bavage. Elle aurait probablement une efficacité au long cours devant la survenue d'un rétrécissement des glandes salivaires traitées de manière répétée. L'évaluation de l'effet de la médication passe par l'amélioration de l'aspect physiopathologique, psychologique et sociologique (33).

I. État des lieux de l'utilisation de la toxine botulique de type A au CHU de Lille

Une étude rétrospective observationnelle a été menée dans le but de recueillir les données jugées nécessaires à l'évaluation de la conformité des indications aux AMM françaises pour chaque injection de BoTx A administrée en 2015 au CHU de Lille.

En pratique cette année-là, la dispensation de la toxine botulique s'effectuait à partir d'une prescription nominative ou un relevé nominatif d'administration (dans le cas du renouvellement d'une dotation) sous format papier, à l'exception de la clinique de neurologie pour laquelle la dotation était renouvelée à partir d'une prescription nominative informatisée. Si l'ensemble des injections communiquées sous format papier ont pu être incluses dans l'étude, la requête informatique depuis le logiciel de prescription Sillage® obtenue tardivement n'a pu être exploitée faute d'exhaustivité. Ainsi, à l'exception des administrations effectuées par les neurologues, chaque injection a été renseignée dans un tableur Excel® mentionnant :

- des données propres au patient : initiales (nom et prénom), Identifiant Permanent du Patient (IPP), Identifiant Externe du Patient (IEP), âge, sexe, poids en pédiatrie
- des données relatives à la spécialité médicale : numéro de l'Unité Fonctionnelle (UF)
- des données propres à la spécialité pharmaceutique injectée : nom commercial
- des données médicales : indication, étiologie de la pathologie
- des données relatives à l'administration : dose totale injectée, sites d'injection, date de l'injection.

Ces informations sont obtenues à partir de la prescription ou du relevé d'administration papier conservé à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), vérifiées et complétées au moyen du dossier patient informatisé sur le logiciel Sillage®. Par souci d'exhaustivité, nous avons contrôlé secondairement le nombre et la nature des injections de toxine botulique reçues pour chaque patient au cours de l'année étudiée grâce aux courriers de sortie et aux séjours disponibles sur cette base informatique.

À partir des éléments recueillis, l'utilisation de la toxine botulique était jugée hors-AMM lorsqu'elle ne répondait pas aux critères du RCP en vigueur en France au premier juillet 2018, considérant l'indication, l'âge du patient, la molécule et la dose injectée, le cas échéant. Seule l'auteure de ce manuscrit a participé au recueil des renseignements et à la détermination des indications hors AMM.

Ce travail préliminaire visait ainsi à identifier les indications hors AMM les plus fréquemment rencontrées au sein de l'établissement, afin d'orienter notre recherche bibliographique à la base du référentiel d'indications. Arbitrairement, pour faire l'objet d'une

revue de la littérature, l'indication devait concerner plus de cinq patients ou être sélectionnée par le principal injecteur en neurologie. Considérant les trois ans écoulés entre l'année de l'état des lieux et la revue de la littérature qui suit, les principaux injecteurs de chaque spécialité ont effectivement été rencontrés en juin et juillet 2018 pour discuter des résultats et actualiser les indications. En complément de ces informations, des données relatives à la consommation de la toxine botulique de type A ont été extraites à partir du logiciel de Gestion Économique et Financière (GEF) par référence pharmaceutique et par UF consommatrices. Cette extraction a permis d'en évaluer le coût global annuel, de connaître son évolution sur les cinq dernières années et la répartition du budget par spécialités au sein du CHU de Lille sur l'année 2015.

II. Revue de la littérature

Une revue de la littérature a été menée selon la méthodologie « Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses » (PRISMA) afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation de la toxine botulique de type A dans chacune des indications hors référentiel sélectionnées à l'issue de la première étude (34). À cette étape, nous avons fait le choix de limiter notre recherche à l'usage adulte dans le cadre de ce mémoire, au vu du nombre d'indications identifiées et de la spécificité que recouvre la pédiatrie. Aussi, l'ensemble de la démarche a été illustrée par l'exemple du bavage chez l'adulte.

1. Sources de données et stratégie de recherche

Cinq bases de données ont été consultées dans le cadre de ce travail : Medline, The Cochrane Library, EM Premium, Science Direct, The Wiley Online Library. L'accès s'est fait grâce à une connexion via le serveur de la bibliothèque de l'Université de Lille. La première étape a consisté en la détermination des mots-clefs à renseigner dans les moteurs de recherche des bases de données scientifiques spécialisées, pour requêter les articles les plus pertinents. Le portail Health Terminology/Ontology Portal (HeTOP) du site du Catalogue et Index des Sites Médicaux de Langue Française (CISMeF) a permis l'identification des termes Medical Subject Headings (MeSH), créés pour faciliter la recherche sur Medline. Dans certains cas, des synonymes ont été préférentiellement choisis aux termes MeSH ou associés à ceux-ci, au regard des mots-clefs les plus souvent retrouvés dans la littérature (exemple : hyperhidrosis palmaris sur HeTOP / palmar hyperhidrosis dans la littérature). Le tableau 3 résume l'ensemble des mots-clefs identifiés pour les indications sélectionnées. Toutes les recherches ont été construites selon le même type d'équation, au moyen des opérateurs booléens AND, NOT, OR :

(« mots-clefs propres à l'indication étudiée, présentés dans le tableau 3 »)

AND (botulinum toxin type A)

NOT (child*).

Une requête supplémentaire en français a été effectuée dès lors que le site le permettait. Selon les fonctionnalités proposées par les moteurs de recherche et les résultats obtenus après plusieurs tests, des filtres ont été utilisés. Le champ de recherche a ainsi pu être réduit aux résumés pour The Wiley Online Library, aux titres/résumés/mots-clefs pour The Cochrane Library et EM Premium et a concerné l'ensemble de l'article pour Medline et Science Direct. Un filtre supplémentaire disponible sur Medline a permis de sélectionner uniquement les textes écrits en français ou en anglais. D'autre part, les résultats ont été enrichis par des articles issus de la bibliographie des textes obtenus sur les bases de données mais aussi par des documents issus de la littérature grise obtenue par recherche manuelle (Haute Autorité de Santé, sociétés savantes...).

Tableau 3: Répertoire des mots-clefs utilisés dans les moteurs de recherche des bases de données

Indications	Mots-clefs
Bavage	Drooling / Sialorrhea / Hypersalivation
Dysfonctionnements de l'appareil manducateur (DAM)	Temporomandibular joint dysfunction syndrome / Myofascial pain
Bruxisme	Bruxism
Syndrome de Frey	Frey syndrome
Hyperhidrose palmaire	Palmar hyperhidrosis
Syndrome du piriforme	Piriformis muscle syndrome
Achalasie œsophagienne	Esophageal achalasia
Dysphonie spasmodique	Laryngeal dystonia / Spasmodic dysphonia
Crampe de l'écrivain	Writer's cramp
Dystonie de membre dans la maladie de Parkinson	Parkinson* AND Dystonia
Dystonie primaire de membre	Limb AND Dystonia
Tremblement dystonique du chef (tête)	Tremor <i>(identification du type de tremblement lors des lectures pour être la plus exhaustive possible sur le type de tremblement exploré dans la littérature, terme MESH peu spécifique)</i>
Tremblement essentiel du chef	
Tremblement essentiel des membres	
Tremblement dans la Maladie de Parkinson	
Tremblement primaire de l'écriture	
Tremblement de Holmes	

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel Zotero® v5.0.53.

2. Sélection des études

Après suppression des doublons, la première sélection a été faite, à la lecture des titres et résumés, selon des critères d'inclusion et de non-inclusion préalablement définis. La grille de recueil des caractéristiques des articles issus de la recherche sur les bases de données est présentée en annexe 4.

Pour être inclus, l'article devait :

- disposer d'un résumé
- rapporter des données originales (étude contrôlée randomisée ou non, si possible en double insu ; étude comparative ; étude cas-témoin ; série de cas ; rapport de cas)

- avoir pour objectif d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de la toxine botulique de type A chez l'adulte (à partir de 18 ans, sans limite d'âge supérieur) dans l'indication étudiée
- être rédigé en français ou en anglais
- être disponible en texte intégral

Ont ainsi été exclus, les études menées dans la population pédiatrique, chez la femme enceinte, chez l'animal ou basées sur une expérimentation in-vitro. Aucune contrainte spatio-temporelle n'a été appliquée. L'absence de rapport avec le sujet de l'étude (anesthésie pré-injection, méthodes de repérage des sites d'injection...) constituait un critère d'exclusion au même titre que l'absence de données originales (revue systématique, méta-analyse, article didactique, éditorial...). Les thèses, mémoires, résumés de congrès et lettres à l'éditeur n'ont pas été pris en compte. Pour les études en cross-over, basées sur la randomisation de l'ordre des séquences dans lequel le sujet reçoit les différents traitements à tester et pour lesquelles le sujet constitue donc son propre témoin, seuls les résultats de la première phase ont été pris en compte dans le meilleur des cas dans la mesure où la période d'élimination de la toxine botulique n'est pas établie. Si les résultats ne sont pas clairement dissociables, ces essais sont rejetés.

Au second tour, la lecture intégrale des textes retenus initialement a permis d'affiner la sélection. À cette étape, l'auteure s'est réservé le droit d'éliminer certains articles devant leur faible qualité méthodologique ou la pauvreté de leur contenu. « La grille de lecture d'un article thérapeutique », proposée dans le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations a été utilisée le cas échéant (Annexe 5) (35).

Considérant le nombre d'indications à étudier et le nombre de textes retenus à l'issue de la première sélection, seuls les articles ayant le plus haut niveau de preuve sont rapportés dans les résultats. Ainsi, selon la classification proposée dans le guide de la Haute Autorité de Santé (HAS) intitulé « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique », ont été retenues dans cet ordre de priorité (Annexe 6) (36) :

- (1) les études comparatives bien menées,
- (2) les études cas-témoins en l'absence ou en complément de (1),
- (3) les séries de cas et études rétrospectives en l'absence ou en complément de (1) et (2).

Le diagramme de flux issu de la méthodologie PRISMA en annexe 7, décrit la procédure standard de sélection des textes avec notification des motifs d'exclusion.

3. Analyse des données

Les données des articles sélectionnés ont été collectées manuellement dans une grille de lecture présentée en annexe 8, selon les critères suivants :

- références : titre, auteur(s), revue, année de publication, pays, source
- méthodologie : type d'étude, objectifs, durée de l'étude, critères d'éligibilité des patients (inclusion/exclusion), taille de l'échantillon calculé, nombre de participants

-intervention : caractéristiques des prises en charge étudiées (dose, fréquence...)

-critère(s) de jugement (efficacité/tolérance)

-principaux résultats

-financement, conflit d'intérêt

-éléments critiques de la qualité de l'étude

La sélection des articles et l'extraction des données ont été effectuées par un seul chercheur, l'auteure de ce manuscrit.

4. Résultats

Les principaux éléments énoncés dans chaque article sélectionné ont été résumés au moyen de tableaux, qui mentionnent le premier auteur et son équipe, l'année de publication, le pays, le type d'étude, la durée du suivi, l'intervention (spécialité pharmaceutique, dose totale, sites d'injection, repérage, comparateur, dilution), le nombre de sujets traités par toxine botulique de type A, les critères de jugement, les principaux résultats obtenus, la durée de l'effet et son délai d'apparition.

I. État de lieux de l'utilisation de la toxine botulique de type A au CHU de Lille

1. Budget dédié à l'achat de la toxine botulique

Le CHU de Lille est un établissement d'une capacité de plus de 3500 lits, qui couvre quatre grands champs d'hospitalisation de court, moyen et long séjours : la MCO, les Soins de Suite et Réadaptation (SSR), la psychiatrie et l'Hospitalisation À Domicile (HAD). Son budget annuel global était de l'ordre 1,295 milliards d'euros en 2016. 24% de cette somme (soit 310,8 millions d'euros) étaient imputés à la prescription de médicaments et de dispositifs médicaux (37). Or, la toxine botulique est un produit pharmaceutique relativement onéreux, pour lequel la consommation progresse ces dernières années et le prix d'achat stagne. Par conséquent, le budget annuel alloué augmente. De 2014 à 2017, il connut une hausse de + 7,9% pour atteindre plus de 1,2 millions d'euros en 2017 (soit 0,32% des dépenses en produits pharmaceutiques).

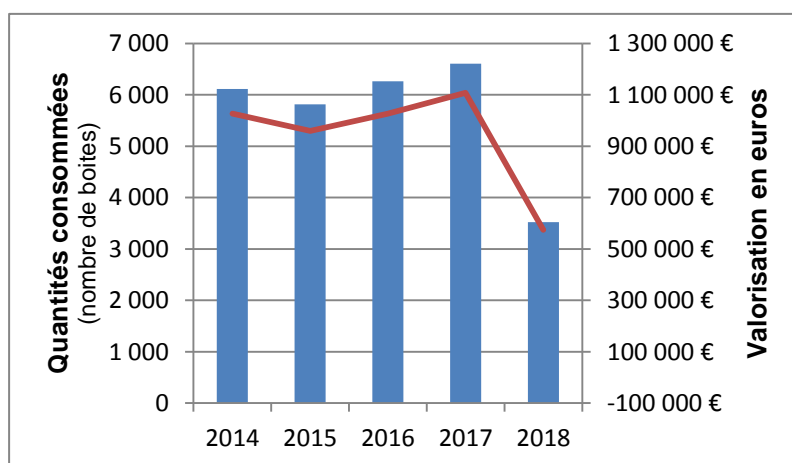


Figure 5: Évolution de la consommation et du budget annuel alloué à l'achat de la toxine botulique de type A au CHU de Lille de Janvier 2014 à Juillet 2018

Parmi les spécialités médicales qui avaient recours à la toxine botulique de type A au CHU de Lille, deux gros consommateurs prédominaient : la MPR et la neurologie. En 2014, près de 50% du budget annuel dédié à la toxine botulique de type A était imputé à la MPR, dont la part ne représentait plus que 35,7% en 2017. La neurologie, quant à elle en légère progression sur cette même période, occupait en 2017 le premier rang des dépenses devant la MPR : elle représentait alors 42,3% du budget global.

Ainsi, en quatre ans, la part de dépense due à l'utilisation de la toxine de type A par les autres spécialités médicales est passée de 11 à 21%. Cette hausse est due à l'augmentation de son utilisation dans des spécialités déjà consommatrices en 2014, en particulier la chirurgie maxillo-faciale, l'urologie, la pédiatrie et la gériatrie.

2. Consommation de la toxine botulique

Sur ces cinq dernières années, la PUI du CHU de Lille disposait des trois spécialités pharmaceutiques de toxine botulique de type A : Botox®, Dysport® et Xeomin® disponibles sur le marché français, soit huit références commerciales. La plus consommée au CHU de Lille restait le produit le plus ancien, c'est-à-dire Botox®, qui possède aussi le plus grand nombre d'indications validées par une AMM française. Le tableau 4 montre la répartition du nombre d'unités de Botx A dispensées par spécialités médicales et spécialités pharmaceutiques en 2015, à partir de données extraites du logiciel de gestion économique et financière.

Tableau 4: Répartition du nombre d'unités dispensées de BoTx A (en mU) par spécialités médicales et pharmaceutiques en 2015 au CHU de Lille

	Botox®	Dysport®	Xeomin®	TOTAL	Part des dépenses (%)
Neurologie	239 450	145 300	5 200	389 950	44,70
MPR	166 950	94 700	49 700	311 350	38,16
Gastro-entérologie	31 900	800	/	32 700	4,94
Pédiatrie	22 388	5 200	/	27 588	4,03
Dermatologie	10 800	/	/	10 800	1,66
Gériatrie	3 200	6 000	1 550	10 750	1,05
Chirurgie maxillo-faciale	9 750	/	/	9 750	1,51
Urologie	8 500	/	/	8 500	1,31
Radio-interventionnelle	8 500	/	/	8 500	0,14
Ophtalmologie	5 700	/	1 550	7 250	1,14
Chirurgie plastique	5 650	/	/	5 650	0,94
Neurochirurgie	2 600	/	/	2 600	0,39
Gynécologie	100	/	/	100	0,02
TOTAL	515 488	252 000	58 000	825 488	100,00
Répartition des unités (%)	62,4	30,5	7,0	100,0	

3. État des lieux de l'utilisation clinique de la toxine botulique

a) Recueil et sélection des injections

En 2015, 1 641 ordonnances et relevés nominatifs d'administration sont parvenus à la PUI. La consultation des dossiers médicaux informatisés a conduit à la sélection de 1 508 injections effectives et au rejet de 133 injections n'ayant pas abouti. Les motifs de non inclusion étaient les suivants : doublon de prescription, absence de séjour sur le logiciel Sillage®, non-présentation à la séance d'injection, annulation de l'injection sur décision médicale, injection administrée en 2016, autre hospitalisation en cours le jour de l'injection. La consultation de ces dossiers permettait, par ailleurs, de recueillir 59 injections supplémentaires, pour lesquelles aucune trace n'était retrouvée à la PUI, supposant un oubli de transmission du support de dispensation, l'utilisation de doses réservées à un autre patient ou l'usage multiple de flacon. Au total, l'analyse portait sur 1 567 injections.

b) Population d'étude

Les 1 567 injections sélectionnées concernaient 933 patients dont l'âge variait de 4 mois et 23 jours à 92 ans (moyenne : $43,1 \pm 18,1$ ans). Le sexe ratio H/F était de 424/509. La population pédiatrique représentait 14,6% et comportait 0,02% d'enfants de moins de 24 mois pour lequel aucune indication n'était validée quel que soit la spécialité pharmaceutique contenant la toxine botulique de type A, 58,08% d'enfants âgés de 2 à 12 ans et 49,1% de sujets de 12 ans et plus. La moyenne d'âge chez l'enfant était de $8,71 \pm 4,14$ ans et le sexe ratio H/F de 69/67. Les adultes étaient âgés en moyenne de $48,69 \pm 14,96$ ans et majoritairement de sexe féminin (55,5%).

c) Indications de l'étude

81,7% des non-conformités à l'AMM résultaient *a minima* d'un défaut d'indication pour les trois spécialités pharmaceutiques, 17,2% du choix de la molécule sachant que l'indication était valide pour au moins une présentation pharmaceutique et seulement 1,03% du seul fait de l'âge ; le critère « dose » n'étant pas considéré ici. Le détail de la répartition des injections selon leur conformité à l'AMM au regard du recueil exhaustif de ces trois critères est présenté par les figures 6 et 7.

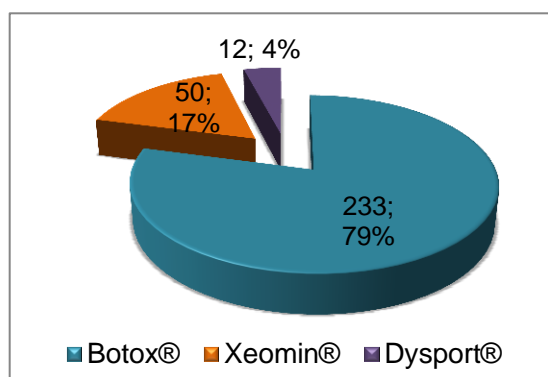


Figure 6 : Répartition des injections de BoTx A hors AMM dans la population globale selon la spécialité utilisée

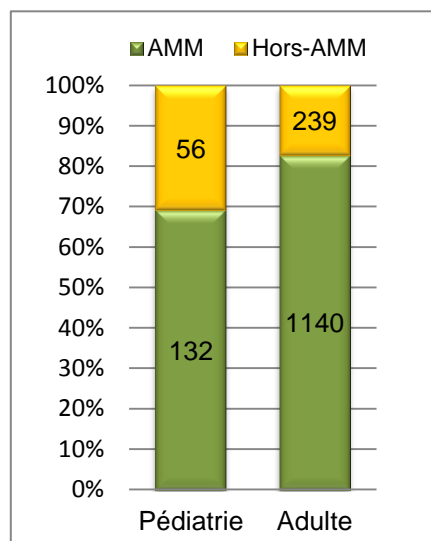


Figure 7 : Proportion de conformité des prescriptions de BoTx A à l'AMM

Chez l'enfant, près d'un tiers des injections administrées n'était pas conforme à l'AMM sur l'analyse des trois critères précités. Onze indications ont été identifiées, mais trois seules relevaient d'une AMM. Tous les sujets pédiatriques ont reçu des injections de Botox®, à l'exception des patients bénéficiant d'injections intravésicales, qui ont tous été traités par Dysport® (n=6 ; 4,4%). Aucun patient n'a donc bénéficié de Xeomin®.

Chez l'adulte, la conformité à l'AMM selon ces trois critères atteignait plus de 80% et concernait sept indications thérapeutiques. Deux cent trente-neuf injections sortaient alors

du cadre réglementaire, intéressant plus de 30 indications. 77% d'entre elles étaient traitées par Botox®, qui comme le montre la figure 6, était la molécule de choix pour le traitement des indications non validées dans les RCP, chez l'adulte comme chez l'enfant.

d) *Indications médicales validées par une AMM*

i) AMM : POPULATION PEDIATRIQUE

Cent trente-deux injections, administrées chez 92 enfants répondaient aux modalités de l'AMM. Toutes les prescriptions pédiatriques réalisées dans le cadre des trois indications valides, décrites par la figure 8 et le tableau 5, répondaient strictement aux termes de l'AMM hormis celles de deux fillettes de dix ans atteintes de spasme hémifacial, exclues du fait de leur jeune âge. Par ailleurs, lorsque que le critère dose totale était intégré au jugement (Annexes 9, 10, 11), cette conformité à l'AMM chutait a minima à 90,8% pour la spasticité des membres (nombre de surdosage = 8 ; nombre non évaluable par méconnaissance du poids = 46) alors qu'elle restait intégrale pour l'hyperhidrose axillaire (100%). Ce chiffre n'était pas évaluable pour le spasme hémifacial, faute de notification des doses injectées dans les courriers médicaux.

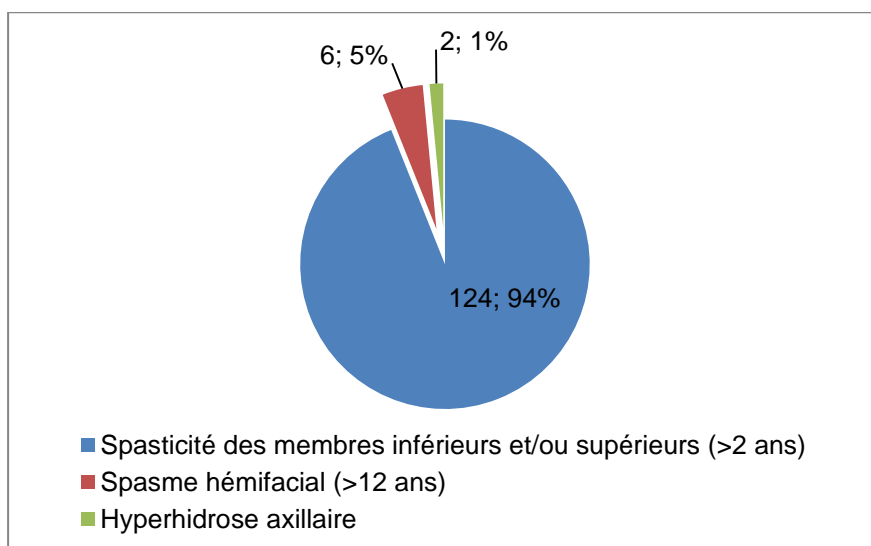


Figure 8: Répartition des injections de BoTx A conformes à l'AMM chez l'enfant au regard de l'âge, de l'indication et du choix de la molécule

Tableau 5: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites chez l'enfant conformément à l'AMM

	Indication	Nb. de patients	Nb. d'injections	Dose moyenne	Etendue des doses	Site d'injection	Nb. moyen d'injections/ patient/ an	Nb. maximal d'injections/ patient/ an
BOTOX®	Spasticité des membres inférieurs et/ou supérieurs	87	124	200,0 ± 69,0	35-400	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Jambe</u> : Gastrocnémien, Soléaire, Tibial postérieur, Fémoral droit • <u>Cuisse</u> : Ischio-jambier • <u>Main</u> : adducteur du pouce • <u>Avant-bras</u> : Rond pronateur, • <u>Bras</u> : Brachial (...) 	1,42 ± 0,54	3
	Spasme hémifacial (>12 ans)	3	6	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lèvres</u> : Mentonnier, Abaisseur de l'angle de la bouche, Abaisseur de la lèvre inférieure, Elévateur de la lèvre supérieure • <u>Joue</u> : Grand zygomatique • <u>Cou</u> : Peaucier du cou (...) 	2	2
	Hyperhidrose axillaire	2	2	100	100	Aisselles	1	1

Nb. : Nombre ; NC : Non Connu

ii) AMM : POPULATION ADULTE

Au total, 1 140 injections conformes au RCP ont été recensées et administrées chez 682 patients adultes traités majoritairement pour spasticité des membres inférieurs et/ou supérieurs. La figure 9 rapporte l'ensemble des indications recueillies et le tableau 6, leurs caractéristiques. Quarante-quatre injections de Xeomin®, administrées chez 32 patients ont été exclues, en raison de leur utilisation au moins partielle au niveau d'un membre inférieur. Si l'on considère la dose maximale recommandée dans l'indication de la spasticité, le taux de conformité des injections à l'AMM chutait à 89,6% pour Dysport® (n = 86/96), se stabilisait à 100% pour Xeomin® et n'était pas évaluable pour Botox®, pour lequel la dose maximale s'exprimait en mU par unité de poids, en l'absence de poids corporel renseigné dans les dossiers médicaux. À noter également au sujet du respect des posologies que la dose moyenne de Botox® utilisée dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique chez les patients atteints de Sclérose En Plaque (SEP) et les blessés médullaires, dépassait la dose maximale recommandée, ce qui réduisait le taux de conformité dans cette indication à 59,2% (n=58/98) contre 95,4% (n=21/22) dans l'hyperactivité vésicale idiopathique. Dans le torticolis spasmodique et l'hyperhidrose axillaire, cette conformité atteignait 100%. Dans le spasme hémifacial et le blépharospasme, la dose administrée ne figurait pas dans le rapport médical.

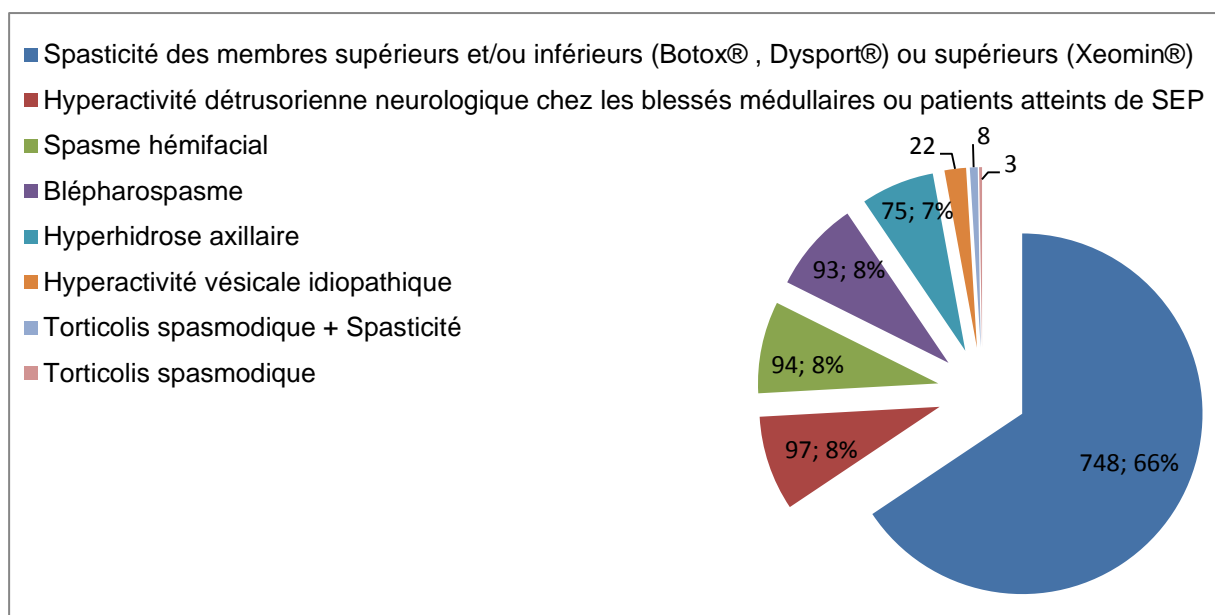


Figure 9: Répartition des injections de BoTx A conformes à l'AMM chez l'adulte au regard de l'âge, de l'indication et du choix de la molécule

Tableau 6: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites chez l'adulte conformément à l'AMM

	Indication	Nb. de patients	Nb. d'injections	Dose moyenne	Etendue des doses	Site d'injection	Nb. moyen d'injection/patient/ an	Nb. maximal d'injections/patient/ an
BOTOX®	Spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs	296	516	298,4 ± 94,8	50 - 600	<i>Muscles des MI et/ou MS</i>	1,75 ± 0,70	5
	Hyperhidrose axillaire	65	75	100,0	100	• Aisselles	1,15 ± 0,26	2
	Hyperactivité détrusorienne neurologique chez les blessés médullaires et les patients atteints de SEP	60	97	232,0 ± 58,8	50 - 400	• <u>Vessie</u> : Détrusor	1,61 ± 0,53	3
	Spasme hémifacial	57	94	NC	NC	• <u>Cou</u> : Muscle peaucier du cou • <u>Lèvres</u> : Muscle mentonnier, Muscle abaisseur de l'angle de la bouche, Muscle abaisseur de la lèvre inférieure, Muscle orbiculaire de la bouche, Muscle élévateur de l'aile du nez et de la lèvre supérieure • <u>Joue</u> : Muscle grand zygomatique • <u>Paupière, Nez</u> : Muscle orbiculaire de l'œil (pré-tarsal et pré-septal supérieur latéral et inférieur), Muscle corrugateur du sourcil • <u>Crâne</u> : Muscle du front	1,64 ± 0,5	3
	Blépharospasme	31	79	NC	NC	• <u>Paupière</u> : Muscle orbiculaire de l'œil	2,54 ± 0,78	4
	Hyperactivité vésicale idiopathique	16	22	88,6 ± 24,6	50 - 200	• <u>Vessie</u> : Détrusor	1,38 ± 0,47	2
	Torticolis spasmodique et spasticité des membres	3	8	206 ± 82,8	100 - 350	• <u>Cou</u> : Splénius, Élévateur de la scapula, Trapèze supérieur, Sterno-cléido-mastoïdien • <u>Épaule</u> : Élévateur du trapèze, Deltoïde postérieur, Infra-épineux, Petit rond • <u>Bras</u> : Brachial, Biceps brachial • <u>Avant-Bras</u> : Fléchisseurs ulnaire et radial du carpe, Fléchisseurs superficiels des doigts • <u>Cuisse</u> : Ischio-jambiers, Long adducteur, Quadriceps : Droit antérieur, Vaste externe	2,7 ± 0,4	3

	Torticolis spasmodique	1	3	58,3 ± 11,1	50 - 75	• Cou : Sterno-cléido-mastoidien, Scalène, Élévateurs de la scapula	3	3
XEOMIN®	Spasticité des membres supérieurs	85	136	258 ± 91,1	50 - 500	<i>Muscles des MS</i>	1,6 ± 0,66	3
	Blépharospasme	9	14	NC	NC	• <u>Paupière</u> : Muscle orbiculaire de l'œil	1,55 ± 0,74	3
DYSPORT®	Spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs MI : 64 MS : 31 MI et MS : 1	59	96	937,4 ± 328,3	300 - 1500	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pied</u> : Interosseux • <u>Jambe</u> : Triceps sural : Soléaire, Gastrocnémien (latéral, médial) ; Droit tibial antérieur, Tibial postérieur, Long fléchisseurs des orteils, Long fléchisseurs de l'hallux, Long extenseur de l'hallux • <u>Cuisse</u> : Quadriceps : Droit fémoral antérieur, Vastes (latéral, médial, intermédiaire), Ischio-jambiers internes, médiaux et latéraux, Adducteur : long, petit, court et grand abducteurs, Gracile • <u>Hanche</u> : Petit glutéal, Psoas, Iliaque • <u>Main</u> : Court fléchisseurs du pouce, Adducteur du pouce, Opposant du pouce Interosseux des doigts longs • <u>Avant-bras</u> : Brachio-radial, Supinateur, Fléchisseurs du carpe (court et long, radial et ulnaire), Extenseur du carpe (court et long, radial), Abducteur du pouce (long), Fléchisseurs superficiels des doigts, Fléchisseurs profonds des doigts, Long fléchisseurs du pouce • <u>Bras</u> : Brachial, Biceps brachial, Triceps brachial • <u>Thorax</u> : Grand pectoral • <u>Épaule</u> : Grand rond 	1,62 ± 0,61	3

MI : Membre Inférieur ; MS : Membre Supérieur ; Nb. : Nombre

e) Indications médicales hors AMM

i) HORS AMM : POPULATION PEDIATRIQUE

Se rajoutait au spasme hémifacial chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, une indication validée chez l'adulte dans le RCP du Botox® : l'hyperactivité détroisurienne neurologique. C'est toutefois Dysport® qui était injecté en intravésical chez l'enfant. Les différentes indications qui relevaient d'une prescription hors AMM au regard des RCP disponibles au 1^{er} juillet 2018 sont présentées dans la figure 10 et le tableau 7. Elles concernaient 56 injections réalisées chez 44 patients pédiatriques.

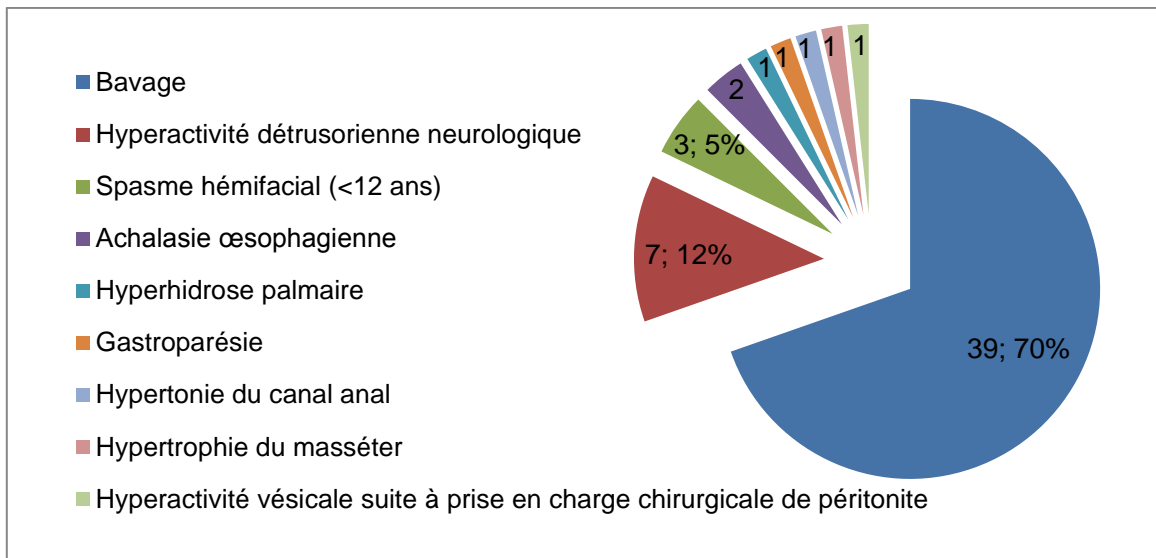


Figure 10: Répartition des injections de BoTx A hors-AMM chez l'enfant au regard de l'âge, de l'indication et du choix de la molécule

Tableau 7: Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites hors AMM chez l'enfant

	Indication	Nb. de patients	Nb. d'injections	Dose moyenne	Etendue des doses	Site d'injection	Nb. moyen d'injection/patient/ an	Nb. maximal d'injections/patient/ an
BOTOX®	SYSTÈME SALIVAIRE							
	Bavage	30	39	101,3 ± 4,0	70-150	Glandes parotides et/ou sous-maxillaires	1,3 ± 0,42	2
	SYSTÈME DIGESTIF							
	Achalasie œsophagienne	2	2	77,5 ± 2,5	75-80	Sphincter de l'œsophage	1	1
	Gastroparésie	1	1	60,0	60	Quadrant du pylore	1	1
	Hypertonie du canal anal	1	1	NC	NC	Sphincter anal	1	1
	APPAREIL MANDUCATEUR							
	Spasme hémifacial (<12 ans)	2	3	NC	NC	• <u>Lèvre</u> : Muscle déprimeur de la lèvre inférieure, Muscle élévateur de la lèvre supérieure (...)	1,5 ± 0,5	2
	Hypertrophie du masséter	1	1	NC	NC	Masséter	1	1
	SYSTÈME SUDORIPARE							
Hyperhidrose palmaire	1	1	200	200	Paume des mains	1	1	
DYSPORT®	SYSTÈME URINAIRE							
	Hyperactivité détrusorienne neurologique	5	7	528,6 ± 155,1	300-800	Détrusor	1,4 ± 0,48	2
	Hyperactivité vésicale suite à prise en charge chirurgicale de péritonite	1	1	500,0 ± 0,0	500	Détrusor	1	1

Nb. : Nombre ; NC : Non connu ; (...) : autres muscles non énoncés précisément dans les courriers

ii) HORS-AMM : POPULATION ADULTE

Deux cent trente-neuf injections, effectuées chez 177 sujets adultes ont été jugées non conformes à la réglementation. 18,8% de celles-ci ont été rejetées du fait d'un mauvais choix de molécule pour l'indication traitée, à savoir l'usage de Xeomin® dans la spasticité du membre inférieur et de Dysport® dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique chez les patients atteints de SEP. Dans tous les autres cas, il s'agissait d'indications non validées pour les trois spécialités. Elles intéressaient essentiellement l'appareil locomoteur (34,7%), le système urinaire (21,7%) et l'appareil manducateur (18,4%) dont le détail est décrit dans le tableau 8, page suivante.

► INDICATIONS EN NEUROLOGIE

L'entrevue réalisée en 2018 avec le principal injecteur de la clinique de neurologie permettait d'identifier les indications récurrentes en neurologie. Trois entraient dans le cadre légal, à savoir le torticolis spasmodique, le blépharospasme et le spasme hémifacial. La majorité d'entre elles relevait toutefois de l'expérience médicale :

- Bavage
- Dystonie oro-mandibulaire
- Dysphonie spasmodique
- Dystonie de membre :
 - Crampe de l'écrivain,
 - Dystonie primaire de membre,
 - Dystonie parkinsonienne,
- Tremblement du chef :
 - Tremblement dystonique du chef,
 - Tremblement essentiel du chef,
- Tremblement de membre :
 - Tremblement essentiel,
 - Tremblement de Holmes,
 - Tremblement primaire de l'écriture.

De manière très ponctuelle, les neurologues l'utilisaient aussi dans le traitement des myoclonies, myokimies, moving toes, syncinésies post-paralytiques, tics, bruxisme, entropion spasmodique, syndrome de Frey, migraine chronique, défilé thoraco-brachial, contractures en lien avec une prise en charge rhumatologique.

► ACTUALISATION DES INDICATIONS

Les médecins de la MPR mentionnaient l'émergence du recours à la toxine botulique dans la prise en charge des douleurs neuropathiques sous l'impulsion de l'arrivée d'un médecin injecteur au Centre de la Douleur. D'autre part, en complément du recueil de 2015, ils rapportaient aussi utiliser la BoTx A, bien que très rarement, dans l'hyperhidrose du moignon par assimilation à l'hyperhidrose axillaire.

► ÉTIOLOGIE DU BAVAGE

Dans notre étude, le bavage résultait d'une encéphalopathie (n=3), d'une MP (n=1), myélite infantile (n=1), d'une IMC (n=1), d'un AVC (n=1), de séquelles d'intoxication aux produits caustiques (n=1) et d'un carcinome épidermoïde ORL (n=1).

Tableau 8 : Caractéristiques des injections de BoTx A prescrites hors AMM chez l'adulte

	Indication	Nb. de patients	Nb. d'injections	Dose moyenne	Étendue des doses	Site	Nb. moyen d'injection/patient/ an	Nb. maximal d'injections/patient/ an	
BOTOX®	APPAREIL MANDUCATEUR								
	Dysfonctionnements de l'appareil manducateur (DAM)	24	28	143 ± 24	90 - 200	• <u>Crâne</u> : Temporal • <u>Espace péripharyngé</u> : Ptéroidens latéral et médial	1,2 ± 0,3	3	
	Bruxisme ± DAM	8	11	129 ± 40	20 - 200	<i>Idem DAM</i>	1,4 ± 0,6	3	
	Contracture mentonnière post-traumatique	1	2	50	50	Ride du lion • <u>Lèvres</u> : Mentonnier, Abaisseur de l'angle de la bouche	2	2	
	Sténose du canal de sténon	1	1	100	100	Glande parotide • <u>Lèvres</u> : Abaisseur de l'angle de la bouche	1	1	
	Manifestations cutanées péri-orales de la sclérodémie	1	1	NC	NC	• <u>Lèvres</u> : Orbiculaire de la bouche	1	1	
	Torticolis spasmodique et bruxisme	1	1	125	125	• <u>Cou</u> : Sterno-cléido-mastoïdien, Angulaire de l'omoplate • <u>Joue</u> : Masseter	1	1	
	SYSTÈME URINAIRE								
	Vessie neurologique dans d'autres pathologies neurologiques que la SEP ou un traumatisme médullaire	24	34	235 ± 57	50 - 400	Détrusor	1,4 ± 0,5	3	
	Dysfonction vésicale séquellaire d'une intervention chirurgicale gynécologique	6	7	100 ± 57	50 - 200	Détrusor	1,2 ± 0,3	2	
	Hypertonie urétrale (SEP, IMC)	2	5	100	100	Sphincter urétral	2,5 ± 1,5	4	
	Syndrome vésical sec	2	3	100 ± 67	50 - 200	Détrusor	1,5 +/- 0,5	2	
Cystite interstitielle muqueuse inflammatoire avec problématique fréquence mictionnelle très élevée et tableau de syndrome douloureux vésical	1	1	100	100	Détrusor	1	1		

Hyperactivité détrusorienne neurologique causant une incontinence urinaire non contrôlée associée à une hypertonie urétrale chez les patients atteints de sclérose en plaques	1	1	250	250	Détrusor Sphincter urétral	1	1
APPAREIL LOCOMOTEUR							
Syndrome du piriforme	11	12	117	100 - 200	• <u>Hanche</u> : Muscle piriforme	1,1 ± 0,2	2
Contractures musculaires post-traumatiques	5	7	107 ± 25	50 - 150	• <u>Épaule</u> : Trapèze, Angulaire • <u>Jambe</u> : Long fléchisseur de l'hallux, Extenseur de l'hallux • <u>Avant-bras</u> : Fléchisseur radial du carpe • <u>Hanche</u> : Psoas	1,4 ± 0,5	2
Douleurs musculaires des membres inférieurs	4	7	96 ± 19	50 - 150	• <u>Hanche</u> : Pelvitrochantériens inférieurs • <u>Cuisse</u> : Ischio-jambiers, soléaire	1,8 ± 1,1	4
Douleurs d'origine musculo-squelettique, dans un contexte de déformation rachidienne	2	2	63 ± 13	50 - 75	• <u>Dos</u> : Muscles para-vertébraux • <u>Cou</u> : Muscles cervicaux latéraux	1	1
Dystonie de la main dans la maladie de Parkinson	1	2	75 ± 25	50 - 100	• <u>Avant-Bras</u> : Fléchisseurs ulnaire et radial du carpe, Fléchisseurs superficiels et profonds des doigts, Long Fléchisseur du Pouce • <u>Main</u> : Adducteur du pouce, Interosseux des doigts longs	2	2
Posture anormale post-traumatique avec hypertrophie musculaire de l'épaule consécutive à un traumatisme local mineur	1	2	75 ± 25	50 - 100	• <u>Épaule</u> : Supra-épineux, Trapèze	2	2
Douleurs rachidiennes réfractaires, spasticité des MS, mouvement dystonique en rotation externe d'épaule et d'extension de coude	1	1	200	200	• <u>Épaule</u> : Infra-épineux, Deltôïde postérieur, Petit rond • <u>Bras</u> : Triceps brachial Paraspinaux lombaires	1	1

SYSTÈME SUDORIPARE							
Hyperhidrose palmaire	8	10	200	200	Paume des mains	1,3 ± 0,4	1
Maladie de Hailey-Hailey	2	2	100	100	Aisselles	1	1
APPAREIL SALIVAIRE							
Bavage	10	17	113 ± 21,3	100 - 200	Glande parotide Glande sous-maxillaire	1,7 ± 0,8	3
Syndrome de Frey	2	3	71 ± 8,7	62,5 - 80	Zone pré- et rétro auriculaire	1,5 ± 0,5	1,5
Syndrome de frey + DAM	1	1	100	100	Zone infra- et pré-auriculaire • <u>Crâne</u> : Temporal	1	1
APPAREIL DIGESTIF							
Achalasie œsophagienne	7	10	100	100	Sphincter interne de l'œso- phage	1	3
Gastroparésie	5	5	100	100	Muscle pylorique	1	1
Fissure anale	1	1	100	100	Sphincter interne de l'anus	1	1
APPAREIL OCULAIRE							
Spasme hémifacial + syndrome des larmes de crocodile	3	3	NC	NC	Glande lacrymale • <u>Cou</u> : Peaucier du cou • <u>Lèvres</u> : Mentonnier, Abais- seur de l'angle de la bouche, Abaisseur de la lèvre inférieur, Élévateur de la lèvre supérieur • <u>Joue</u> : Grand zygomatique	1	1
Entropion spasmodique	1	1	NC	NC	NC	1	1
Syndrome de Meige (composante blépharospasme)	1	4	100	100	• <u>Paupière</u> : Muscle orbiculaire de l'œil	4	4

		APPAREIL OCULAIRE							
XEOMIN®	Larmoiement bilatéral réfractaire	1	3	NC	NC	NC	3	3	
	APPAREIL LOCOMOTEUR								
	Spasticité des MI	32	44	399 ± 121	75-600	Muscles des MI	1,38 ± 0,51	3	
	Séquelle d'un syndrome des loges (visée antalgique)	1	1	50	50	• <u>Pied</u> : Muscles de l'hallux	1	1	
DYSPORT®	Contractures musculaires post-traumatiques	1	2	113 ± 13	100 - 125	• <u>Épaule</u> : Grand pectoral • <u>Bras</u> : Biceps brachial	2	2	
	APPAREIL LOCOMOTEUR								
	Epicondylite rebelle	1	1	100	100	• <u>Avant-bras</u> : Épicondyliens	1	1	
	Douleurs musculaires des MI	1	1	300	300	• <u>Cuisse</u> : Droit fémoral antérieur, Vaste intermédiaire	1	1	
	Dystonie de MI dans la maladie de Parkinson	1	1	1000	1000	• <u>Cuisse</u> : Adducteurs des MI	1	1	
APPAREIL URINAIRE									
Hyperactivité détrusorienne neurologique causant une incontinence urinaire non contrôlée chez les patients atteints de SEP	1	1	750	750	Détrusor	1	1		

Nb. : Nombre ; NC : Non connu ; MI : Membre Inférieur ; MS : Membre Supérieur

II. Revue de la littérature

1. Résultats globaux sur sélection des titres et résumés

Conformément à la méthodologie de l'étude, une recherche bibliographique a été initiée pour chaque indication principale, mise en évidence à l'étape précédente. Le tableau 9 renseigne le nombre d'articles requêtés initialement, puis sélectionnés à l'issue de la lecture des titres et résumés.

Tableau 9: Nombre d'articles obtenus à l'issue des première et deuxième étapes de la revue de littérature en fonction de l'indication présélectionnée

Indication	Nombre d'articles à l'issue de la requête sur les bases de données (hors doublon)	Nombre d'articles à la première sélection
Bavage	120	36
Dysfonctionnements de l'appareil manducateur (DAM)	118	19
Bruxisme	54	20
Syndrome de Frey	80	26
Hyperhidrose palmaire	108	30
Syndrome du piriforme	28	8
Achalasie œsophagienne	134	47
Dysphonie spasmodique	82	32
Crampe de l'écrivain	44	21
Dystonie de membre dans la maladie de Parkinson	38	8
Dystonie primaire de membre	14	3
Tremblement dystonique du chef (tête)	104	1
Tremblement essentiel du chef		2
Tremblement essentiel des membres		12
Tremblement dans la Maladie de Parkinson		7
Tremblement primaire de l'écriture		2
Tremblement de Holmes		0
TOTAL Articles		924

2. Exemple du bavage

a) *Sélection des études*

Parmi les études sélectionnées, nous avons analysé neuf essais contrôlés randomisés, 15 études prospectives non contrôlées, une étude rétrospective et cinq rapports de cas publiés. Ils concernaient des sujets adultes atteints de pathologies touchant le système nerveux : Maladie de Parkinson (MP), Atrophie MultiSystématisée (AMS), Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), autres maladies des motoneurones (MDM), Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP), Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Traumatisme Crânien (TC), Encéphalopathie (E), Paralyse Cérébrale dystonique ou spastique (PC) ; mais aussi des sujets présentant des séquelles de cancers oto-rhino-laryngologiques (K) : tumeur de l'angle cérébro-pontin, carcinome de l'oropharynx, cancer glottique ou encore une hypersalivation idiopathique. Parmi les 30 articles, 26 visaient à évaluer l'efficacité de la toxine botulique de type A commercialisée sous la présentation Botox® (n=14),

Dysport® (n=11) et Xeomin® (n=1). Les quatre articles restants décrivaient la survenue d'effets indésirables consécutifs à son administration, sous forme de rapport de cas. Ils contribuèrent ainsi dans notre travail à évaluer la tolérance du produit.

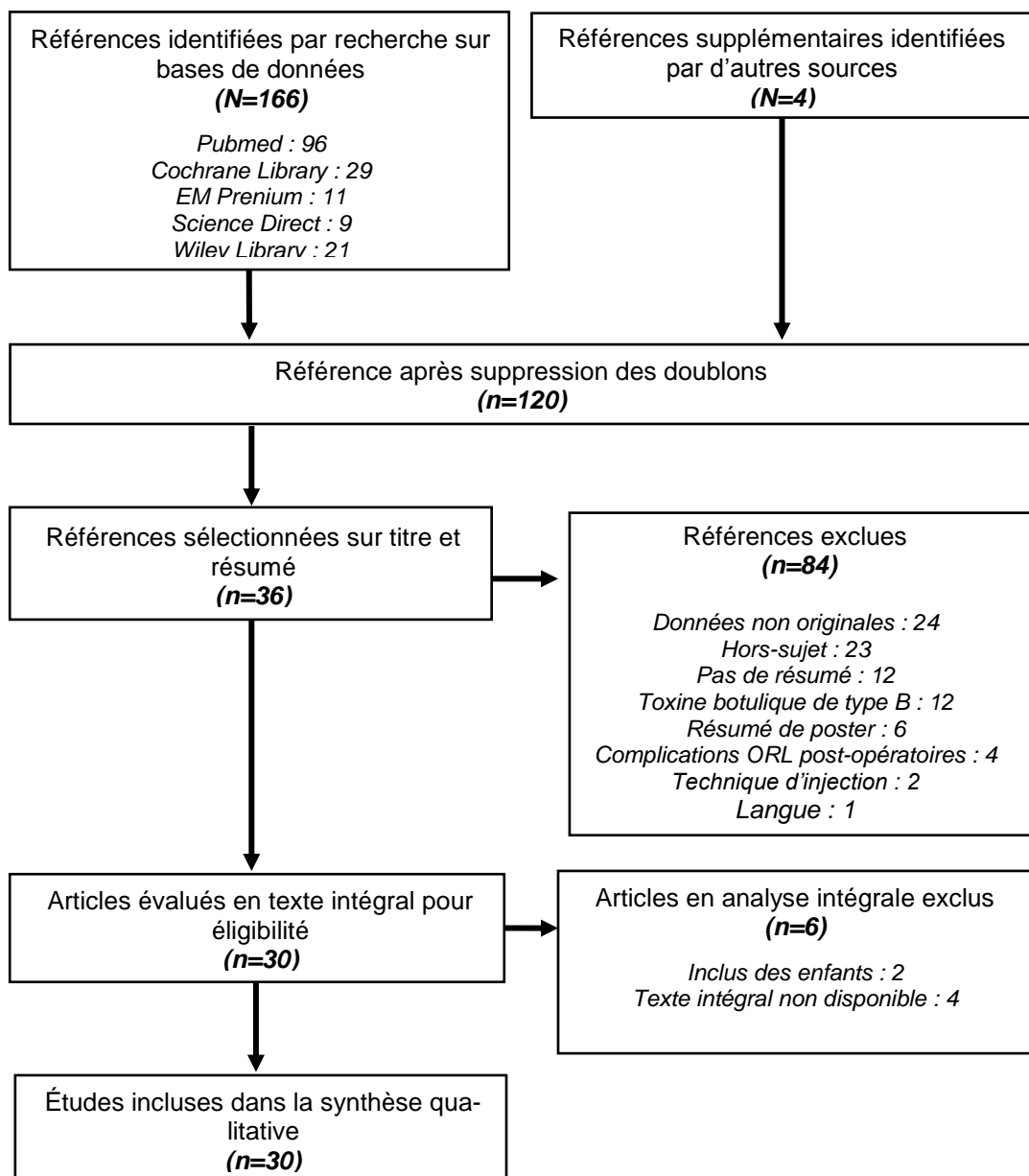


Figure 11: Diagramme de Flux : sélection des articles relatifs au bavage

b) Efficacité

i) LES ESSAIS CONTROLES RANDOMISES (ECR)

Dans le premier essai contrôlé randomisé en double aveugle publié sur la toxine botulique de type A dans l'indication du bavage, Lipp et al. cherchaient à déterminer la dose de Dysport® la plus efficace et sécuritaire possible chez 21 patients atteints de maladies neurodégénératives variées, non traités pour le bavage. Le bavage participait à la détérioration de leur qualité de vie. Ils recevaient Dysport® 37,5 mU ou 75 mU ou 150 mU ou du sérum physiologique dans les

parotides en volume comparable pour respecter l'aveugle. Sept patients inclus dans les bras Dysport® sont sortis prématurément de l'étude pour cause de décès (n=3), problème de transport (n=2) et perte de suivi (n=2). Dix-huit patients sur 32 sont finalement parvenus au terme de l'étude et l'analyse a été réalisée en per protocole. Le poids de salive a été réduit de plus de 50% pour 5 patients du groupe 150mU, qui comportait initialement 8 patients (p=0,004). La diminution du nombre de gestes pour essayer le bavage était significatif pour la plus forte dose exclusivement (p=0,027). Les questionnaires évaluant la qualité de vie n'étaient pas significativement différents entre le bras traitement et le bras placebo (29).

Mancini et al. en 2003 montraient une diminution significative du Drooling Score (DS : sommation des scores de la Drooling Severity Scale et de la Drooling Frequency Scale) une semaine après l'injection (S1) échoguidée de 450 mU de Dysport® dans les parotides et les sous-maxillaires chez dix patients présentant un syndrome parkinsonien, en comparaison du DS initial obtenu pour le groupe traité (p=0,002) et du DS obtenu dans le groupe placebo à S1. À noter qu'un patient n'était pas répondeur à S1. Les auteurs mettaient en évidence une corrélation inverse entre le DS et la durée de l'effet de la toxine. L'analyse se fit en intention de traiter (38).

Chez 15 patients atteints de MP non traités par des anticholinergiques oraux, une injection de 30 mU de Botox® en intra-parotidien sous contrôle échographique diminuait significativement la production de salive à S1, S4 et S12 (p=0,001), et ce de plus de 50% à S4 et S12. La réduction du poids de salive ne fut pas mise en évidence chez deux patients du bras repérage anatomique, bien qu'ils décrivaient subjectivement une amélioration de sa sécrétion sur une Échelle Visuelle Analogique (EVA) comme tous les autres patients. En moyenne, l'effet de la toxine est apparu après $4,1 \pm 2,6$ jours et a perduré pendant $4,4 \pm 2,1$ mois. Le protocole a été suivi par tous les patients inclus (39).

Dans l'essai contrôlé randomisé en double aveugle de Lagalla et al., mené sur quatre semaines, 37% des sujets traités par 100 mU de Botox® dans les parotides sous repérage anatomique montraient une réduction du score de l'item UPDRS-ADL relatif au bavage d'au moins deux points contre 6% pour le groupe placebo. 88% déclaraient être satisfaits des injections et souhaitaient les réitérer contre 31% pour les sujets traités par du sérum physiologique. Le poids de salive était aussi significativement abaissé par rapport à l'état basal dans le groupe Botox® (p=0,001) contrairement au groupe chlorure de sodium. Concernant l'évaluation subjective, les EVA fréquence du bavage, EVA handicap familial et EVA handicap social présentaient aussi une baisse significative (p<0,0001 ; p<0,001 ; p<0,01 respectivement) pour le groupe Botox® non retrouvée dans le groupe placebo (40).

Pour comparer l'efficacité de la toxine botulique de type A (Dysport® 250 mU) à celle de type B (Neurobloc® 2500 mU) injectés dans les quatre glandes salivaires principales, Guidubaldi et al. proposaient un essai contrôlé randomisé en double aveugle et cross over. Le deuxième schéma d'injection devait survenir au minimum trois mois après le premier, une fois la sécrétion

salivaire basale retrouvée (méthode de détermination non décrite). Sur 27 patients inclus (15 SLA, 12 MP) dans la première phase de l'étude, seuls 14 finirent le protocole : cinq décès et huit pertes de suivis dont sept dans le groupe Dysport®. Ces 14 personnes souhaitaient poursuivre le traitement, à l'exception de deux pour les motifs suivants : insuffisance d'effet et survenue de xérostomie sévère. L'analyse en intention de traiter concernant la première injection montrait une installation de l'effet asséchant en $5,9 \pm 3,3$ jours, significativement plus long que celle du Neurobloc® ($p=0,001$). L'effet durait en moyenne 2,3 mois. Le poids de salive était réduit à plus de 50% en moyenne à un mois sous Dysport® 250 mU. Chez neuf patients traités par Dysport® 250 mU sur les 13 initiaux, le DRS, le DFS et le DSS mesurés à un mois perdaient en moyenne deux points par rapport à leur valeur initiale au terme du premier mois (phase 1 du protocole) (41) .

De septembre 2010 à Février 2014, Mazlan et al. incluaient 29 patients de pathologies variées pour tester la dose la plus efficace dans la population asiatique dont la carrure est plus menue que celle de la population occidentale sur laquelle repose les études thérapeutiques. Ils recevaient de manière randomisée et en double aveugle 50, 100 ou 200 mU de Dysport® réparties en quatre parts égales dans les glandes parotides et sous-maxillaires. Au terme de l'étude, à 24 semaines de l'injection, deux étaient morts et 11 perdus de vue. Ainsi les patients qui ont finalisé leur suivi étaient répartis de la manière suivante : 4/10 du groupe 50 mU, 6/10 du groupe 100 mU et 7/10 du groupe 200 mU. Pour ces patients, il était mis en évidence une réduction du poids de salive de 31,5%, 50% et 58,5% à S24 respectivement, en comparaison à la valeur basale. La variation entre les trois bras n'était cependant pas significative. Sur le plan de l'évaluation subjective, le DSFS diminuait de plus de deux points à partir de S2 pour la dose de 200 mU (n analysé =10/10) et à partir de S6 pour 100 mU (n analysé =8/10) jusqu'à la fin de l'étude (42).

Weikamp et al. comparaient dans un essai contrôlé randomisée en ouvert l'efficacité d'une ou deux injections de 40 à 100 mU de Dysport® à deux semaines d'intervalle (4/6 patients respectivement) versus une à trois séance(s) de radiothérapie de 7 Gy (6/4/1 patients respectivement) dans le traitement du bavage chez des sujets atteints de SLA diagnostiquée depuis 13 mois en moyenne (43). L'analyse à quatre semaines incluait neuf patients pour le groupe radiothérapie du fait de la survenue d'un décès et huit patients dans le groupe Dysport® du fait de la perte de suivi chez deux patients. À 12 semaines, un patient supplémentaire ne donnait plus de nouvelles dans ce bras. À S4 comme à S12, il n'y avait pas de différence significative concernant le Drool Rating Scale du groupe Dysport®, comparé à sa valeur initiale. Ce score n'était pas non plus significativement différent entre les deux bras de traitement à S12, de même pour la sévérité de la salive à S4. L'EVA taux de salivation passait de 9,2 à l'état basal à 7,9 à S4 et 7,4 à S12 sous faibles doses de Dysport®. Concernant la satisfaction au traitement les scores étaient mitigés puisqu'en moyenne l'EVA taux de salivation correspondait à 3 sur une échelle notée de 1 : extrêmement insatisfaits à 6 : extrêmement satisfaits. De même, pour l'évaluation du changement global du bavage de 4,5 en moyenne à S4 sur une échelle de 1 : extrêmement dégradé ; à 7 : extrêmement amélioré. Ces chiffres ne différaient pas significativement de ceux du groupe radiothérapie hormis pour l'EVA taux de salivation à S12 ($p=0,02$). La radiothérapie

engendrait davantage d'événements indésirables mais la réduction de salive était supérieure (43).

L'étude contrôlée randomisée en double aveugle construite en cross-over de Narayanaswami et al. n'est pas parvenue à démontrer l'efficacité du Xeomin® 100 mU dans l'allègement du bavage dans la MP (n analysé = 9/10 sujets). En effet, le DSDf et le poids de salive ne variaient pas de manière significative en comparaison du placebo un mois après l'injection. L'effet cross-over ne pouvait être exclu dans la mesure où la durée de l'effet de toxine n'est pas précisément connue (44).

Enfin dans une étude récente de 2017, Gonzalez et al. décrivaient 45% de répondeurs sur la base de la réduction du DQ d'au moins 50% dans le groupe Botox® 100 mU injecté sous repérage échographique dans les quatre glandes contre 0% dans le groupe placebo ($p=0,00012$). En considérant le flux salivaire total (flux parotide + flux sous-maxillaire), 90% des patients répondaient positivement contre 10% dans le groupe sérum physiologique ($p<0,0001$) (31).

Les principaux résultats des ECR ont été reportés dans le tableau 10.

ii) LES ETUDES PROSPECTIVES

Le tableau 11 synthétise les principaux résultats des études prospectives qui suivent la même tendance que ceux des essais contrôlés randomisés, à savoir une efficacité fluctuante selon le profil des patients et une bonne tolérance du produit (19,45–58)

iii) L'ETUDE RETROSPECTIVE

L'inclusion de cette étude dont les caractéristiques sont reportées dans le tableau 12, apportait des informations sur la tolérance à long terme de la toxine botulique injectée dans les glandes salivaires chez des patients atteints de maladies neurodégénératives. La dose moyenne de Botox® était de $22,17 \pm 8,76$ mU. Les auteurs considéraient comme répondeurs ceux qui pondèrent l'EVA réponse au traitement au-dessus de zéro. 65,22% l'étaient, ce qui signifie que 34,78% n'observaient pas d'effet. Globalement, l'EVA réponse au traitement s'élevait à $6,85 \pm 1,58$ (59).

Tableau 10: Caractéristiques et principaux résultats des Essais Contrôlés Randomisés relatifs à l'efficacité de la toxine botulique de type A dans le bavage

Auteur(s) Pays Date publica- tion	Design Durée du suivi	Dose totale (mU)	BoTx A	Site	Repé- rage	Compara- teur	Dilution (mU/mL)	CDJ d'intérêt : seuils de positivité	Nb. de sujets traités par BoTN A	Résultats inhérents au CDJ en inten- tion de traiter	Durée de Début l'effet de l'effet (mois) (jours)
Gonzalez et al. Espagne 2017 (31)	ECR <i>18 mois</i>	100	Botox®	P et SM	EMG Écho.	Absence de traitement	100	DQ : ↓ ≥ 50% FT : ↓ ≥ 30%	20 CP	DQ : 45% de répondeurs vs 0% gp. non traité (p=0,00012) FT : 90% de répondeurs vs 10% gp. non traité (p<0,0001)	2 à 2,5
Narayanaswami et al. Etats-Unis 2016 (44)	ECR double aveugle (CO) <i>8 mois</i>	100	Xeomin®	P et SM	NC	NaCl (1mL)	100	PS : ↓ ≥ 20% DSFS : ↓ ≥ 2 points	9 MP	PS et DSFS : DNS à 1M entre les 2 gp.	
Weikamp et al. Pays-Bas 2016 (43)	ECR ouverte <i>12 semaines</i>	40-100	Dysport®	P	Écho.	RadioT 7Gy/ séance	200	DRS	10 SLA	DRS : DNS à S4 (n=8/10) et S12 (n=7/10) comparativement à S0 (réinjection à M3 n=6/10)	
Mazlan et al. Malaisie 2015 (42)	ECR double aveugle <i>24 semaines</i>	50 ou 100 ou 200	Dysport®	P et SM	Écho.		50 ou 100 ou 200	PS DSFS : ↓ > 2 points	30 (19 AVC, 4TC, 2 MDM, 2MP, 1 E, 1 CP, 1 K)	PS : ↓ μ de 31,5% (n=4/10), 50% (n=6/10) et 58,5% (n=7/10) pour 50, 100 et 200 mU à S24 comparative- ment à S0 DSFS : ↓ significative à partir de S2 pour 200 mU (n=10/10) et à partir de S6 pour 100 mU (n=8/10) jusqu'à 24S	
Guidubaldi et al. Italie 2011 (41)	ECR double aveugle (CO) <i>NC</i>	250	Dysport®	P et SM	Écho.	2500mU Neuro- bloc® (BoTN B)	250	PS DSS DRS DFS	14 (7 SLA, 7 MP)	PS : ↓ μ de 50% sous Dysport à S1 : 11/13p. (84%) et à M3 : 6/13p. (46%) DSS, DRS et DFS : ↓ μ de 2 pts à S4 : 9/13p. (69%) Réinjection souhaitée chez 12/14p.	2,3 5,9 ± 3,3

Lagalla et al. Italie 2007 (40)	ECR double aveugle 4 semaines	100	Botox®	P	Anat.	NaCl (2mL)	50	PS UPDRS-ALD < 2	16 MP PS : ↓ dans le gp. Botox par rapport au gp. Placebo (p<0,0001) UPDRS-ALD : 37% de répondeurs gp. Botox contre 6% gp. Placebo à M1 Réinjection souhaitée : 87% contre 31% dans le gp. Placebo (p<0,0001)
Dogu et al. Turquie 2004 (39)	ECR ouverte 12 semaines	30	Botox®	P	Écho. ou Anat.	Cf Repé- rage		PS EVA taux de salive (subjectif)	15 MP PS : ↓ significative à S1 dans le gp. Écho., supérieure à 50% à S4 et S12 4,4±1,2 4,1±2,6 l'EVA taux de salive : ↓ significative dans les 2 gp à S1
Mancini et al. Italie 2003 (38)	ECR double aveugle 3 mois	450	Dysport®	P et SM	Écho.	NaCl (2mL)	225	DSFS : ↓ ≥ 2 pts	10 (7 MP, 3 AMS) DSFS : ↓ à S1 dans le gp. Dysport par rapport à S0 (p=0,002) et au gp. Placebo à S1 (p=0,005) 1 Corrélation inverse entre le DSFS et la durée de l'effet
Lipp et al. Allemagne 2003 (29)	ECR double- aveugle 6 mois	37,5 ou 75 ou 150	Dysport®	P	NC	NaCl (0,5mL)	37,5 ou 75 ou 150	PS : ↓ ≥ 50% Comptage acte d'es- sayage Questionnaire QdV	25 (SLA, MP, AMS, DCB) PS : ↓ μ ≥ 50% avec 75 mU à S4 et S8 (p=0,004) ↓ du nombre d'actions pour limiter le bavage à la dose de 75 mU (p=0,027) DNS concernant la QdV entre les différents doses

BoTx A : Toxine botulique A ; mU : mouse Unit ;

ECR : Essai Clinique Randomisé ; CO : Cross-Over ;

P : Parotide (glande) ; SM : Sous-Maxillaire(glande) ;

Anat. : Anatomique (repérage) ; EMG : Electromyographie ; Écho : Échographie ; NaCl : Chlorure de sodium ; NC : Non connu ;

DNS : Différence Non Significative ; μ : moyenne ; ↓ : diminution ; p. : patient ; gp. : groupe ; M : mois ; S : semaine ; pts. : points ; [] : concentration ; vs. : versus ;

DQ : Drooling Quotient ; FT : Flux Total salivaire ; DRS : Drool Rating Scale ; DSFD : Drooling Severity and Frequency Scale ; DSS : Drooling Severity Scale(0-4) ; DFS : Drooling Frequency Scale (0-3) ; EVA : Échelle Visuelle Analogique ; PS : Poids salivaire ; QdV : Qualité de Vie ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ;

AMS : Atrophie MultiSystématisée ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CP : Paralysie Cérébrale ; DCB : Dégénérescences Cortico-basales ; E : Encéphalopathie ; K : Tumeur cérébello-pontine ; MA : Maladie d'Alzheimer ; MDM : Maladie Des Motoneurons ; MP : Maladie de Parkinson ; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique ; TC : Traumatisme Crânien.

Tableau11: Caractéristiques et principaux résultats des études prospectives relatifs à l'efficacité de la toxine botulique de type A dans le bavage

Auteur(s) Pays Date publication	Design Durée du suivi	Dose totale (mU)	BoTN A	Site	Repé- rage	Dilution (mU/mL)	CDJ d'intérêt : seuils de positivité	Nb. de sujets trai- tés par BoTN A	Résultats inhérents au CDJ en intention de traiter	Durée de Début de l'effet l'effet (mois) (jours)
Barbero et al. Italie 2015 (45)	Prospective 26 mois	250	Dysport®	P et SM	Écho.	200	DSFS EVA satisfaction du traitement (subjectif) Nb. d'aspiration quoti- dienne	38 (9 AVC, 8 AMS, 7 SLA, 8 MP, 6 MA)	↓ du nb. d'aspirations quotidiennes (p<0,001) ↓ du nb. de pneumonie d'inhalation de 36,9% (p<0,001) ↓ du DSFS à M1 et M3 (p<0,001)	5,6 ± 1
Anagnostou et al. Grèce 2013 (19)	Prospective 4 semaines	40	Botox®	P	Anat.	100 ou 200	EVA bavage	10 SLA	↓ de l'EVA bavage ≥ 4 à S4 : 3/10p.	
Gilio et al. Italie 2010 (46)	Prospective, ouverte 4 semaines	20-40 ou 60-120	Botox® ou Dysport®	P	Anat.		PS EVA sévérité du ba- vage EVA impact sur la QdV	26 SLA	↓ μ du PS à S4 proche de 50% (p=0,0001) ↓ de l'EVA sévérité bavage et EVA impact sur la QdV (>50%) à S4 : 17/26 p.(74%)	
Møller et al. Danemark 2011 (47)	Prospective ouverte 12 mois	40-70	Botox®	P et SM	Écho.		EVA inconfort bavage Intensité du bavage Effet global du traite- ment	15 (12 SLA, 3 MP)	↓ μ du FT de 30% ↓ de l'intensité de 21% à S2 ↓ de l'inconfort de 22% à S2	
Nóbrega et al. Brésil 2009 (48)	Prospective 30 jours	250	Dysport®	P	Écho.	200	DSS	16 MP	↓ du DSS chez 15/16 patients (p=0,001) ↓ de la sévérité chez 14p. (p=0,001) ↓ de la fréquence chez 6p. (p=0,035)	
Kalf et al. Pays-Bas 2007 (49)	Prospective randomisée 4 semaines	150	Dysport®	P ou SM	Écho.	200	DSFS UPDRS bavage : ↓ à 1 ou 0	17 MP	35% de répondeurs à 1 mois (4/8 gp. sous- maxillaire, 2/9 gp. parotide)	
Nóbrega et al. Brésil 2007 (50)	Prospective 30 jours	250	Dysport®	P	Écho.	200	DSFS	21 MP	↓ du DSFS μ de 1,71 points à J30 (p<0,001) ↓ de la sévérité du bavage chez 18/21 pa- tients et de sa fréquence chez 8/21 à J30	

Verma et al. Etats-Unis 2006 (51)	Prospective ouverte <i>12 semaines</i>	15-45	Botox®	P	Anat.		EVA sévérité du bavage	10 SLA	↓ de l'EVA sévérité du bavage ≥ 2,5 points : 50% des patients à S4	2-3	3-7
Scott et al. Etats-Unis 2005 (52)	Prospective ouverte <i>12 semaines</i>	20-40	Botox®	P	NC		Nb quotidien de mouchoirs Questionnaire QdV	6 SLA	↓ du nb. de mouchoirs chez 83% des patients (n=5/6) après la 1ère injection contre 50% (n=2/4) après la 2ème ↑ de la QdV : 1/6p. (1ère injection) et 1/4p. (2ème injection)		
Manrique Brésil 2005 (53)	Prospective ouverte <i>12 mois</i>	100	Botox®	P et SM	Écho.		Questionnaire sur la déglutition Questionnaire QdV : ↓>3	5 SLA	↑ de la QdV chez 4/5p. Souhait de réinjection : 4/5p.	4	
Ellies et al. Allemagne 2002 (54)	Prospective ouverte <i>4-24 semaines</i>	65	Botox®	P et SM	Écho.		FT [amylase], [kallibréine], [Ig A], [phosphatase acide], [protéines]	4 (1 HI, 1 AVC, 2K)	↓ du FT μ de 40% à J14 et J28 ↑ des concentrations salivaires d'amylase, de kallibréine et d'IgA (quantité identique à avant)	≥ 2	1 ^{ère} semaine
Porta et al. Italie 2001 (55)	Prospective <i>12 mois</i>	50-100	Botox®	P et SM	Écho.		EVA taux de salivation (subjectif)	10 (4 SLA, 2 MP, 1 PC, 1 E, 1 PSS)	↓ du bavage, dysphagie et problèmes d'élocution : 9/10p. ↓ μ du taux de salivation de 55% : EVA μ de 74,4 (60-90) à S0 ↓ à 33,8 (0-70) au maximum	4-7	3-8
Giess et al. Allemagne 2000 (56)	Prospective ouverte <i>3 mois</i>	12-40	Botox®	P ± SM	NC	50	Quantification de la salivation par scintigraphie Questionnaire QdV	5 SLA	↓ non significative de la sécrétion de salive à la scintigraphie ↑ de la QdV (> 67%) : 75% des patients		3-5
Pal et al. Canada 2000 (57)	Prospective ouverte <i>16 semaines</i>	15-30	Botox®	P	Anat.	100	Gravité, fréquence, réduction globale du bavage	9 MP	↓ de la sécrétion salivaire moyenne de 35% à 2 mois de la dernière injection (p=0,01) Amélioration globale (>50%) : 4/9p. (44%)		7-10
Capaccio et al. Italie 2008 (58)	Prospective Ouvverte <i>3 ans</i>	160-200	Botox®	P et SM	Écho		EVA taux de salivation (subjectif)	3 (1 MP, 1SLA, 1AMS)	EVA taux de salive : ↓ de 73.3 à 41.6		

Tableau 12: Caractéristiques et principaux résultats de l'étude rétrospective et du rapport de cas relatifs à l'efficacité de la toxine botulique de type A dans le bavage

Auteur(s) Pays Date publication	Design Durée du suivi	Dose totale (mU)	BoTN A	Site	Repérage	Dilution (mU/mL)	CDJ d'intérêt : seuils de positivité	Nb. de sujets traités par BoTN A	Résultats inhérents au CDJ en intention de traiter	Durée de l'effet (mois)	Début de l'effet (jours)
Gomez- Caravaca et al. Espagne 2015 (59)	Rétrospective <i>5 ans</i>	100	Botox®	P	Anat.	100	EVA réponse au traitement : > 0	53 (41 MP, 6 PSP, 4 AMS, 2 DCB)	65,22% de répondeurs EVA réponse au traitement μ : 6,85 \pm 1,58	4,38 \pm 2,11	10,06 \pm 9,63
Glickman et al. Royaume Uni 2001 (32)	Case report <i>6 mois</i>	150	Dysport	P	Anat.		Nb. quotidien de mouchoirs	1 DCB	↓ nb. de mouchoirs de 12 à 2/jour		

BoTx A : Toxine botulique A ; mU : mouse Unit ;

ECR : Essai Clinique Randomisé ; CO : Cross-Over ;

P : Parotide (glande) ; SM : Sous-Maxillaire(glande) ;

Anat. : Anatomique (repérage) ; EMG : Electromyographie ; Écho : Échographie ; NaCl : Chlorure de sodium ; NC : Non connu ;

DNS : Différence Non Significative ; μ : moyenne ; ↓ : diminution ; p. : patient ; gp. : groupe ; M : mois ; S : semaine ; pts. : points ; [] : concentration ; vs. : versus ;

DQ : Drooling Quotient ; FT : Flux Total salivaire ; DRS : Drool Rating Scale ; DSFD : Drooling Severity and Frequency Scale ; DSS: Drooling Severity Scale(0-4) ; DFS : Drooling Frequency Scale (0-3) ; EVA : Échelle Visuelle Analogique ; PS : Poids salivaire ; QdV : Qualité de Vie ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ;

AMS : Atrophie MultiSystématisée ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CP : Paralysie Cérébrale ; DCB : Dégénérescences Cortico-basales ; E : Encéphalopathie ; K : Tumeur cérébello-pontine ; MA : Maladie d'Alzheimer ; MDM : Maladie Des Motoneurons ; MP : Maladie de Parkinson ; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique ; TC : Traumatisme Crânien.

c) Tolérance

Parmi les 30 études présélectionnées, 22 rapportaient la survenue d'au moins un effet indésirable imputé à l'injection de toxine botulique de type A. De nature transitoire comme l'effet de la toxine, ils étaient principalement d'intensité légère à modérée et s'imprimaient localement. Quatre des cinq rapports de cas retenus alertaient cependant sur des effets secondaires rarissimes et graves (30,60–62). Lors des études, 15 décès sont survenus dans les suites de son administration (29,41,42,45,52). La responsabilité du produit a toutefois été écartée. Certains auteurs précisaient la cause de la mort : insuffisance respiratoire, pneumonie, infarctus du myocarde, épilepsie ; ainsi que la nature de la pathologie sous-jacente. Les décès touchaient ainsi en majorité les sujets atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA).

Les effets indésirables notifiés étaient de deux natures : les effets relatifs au traumatisme lié à l'insertion de l'aiguille dans la glande salivaire et les effets relatifs à l'effet pharmacologique de la toxine botulique.

La première catégorie comportait des douleurs à l'injection (n=18), un saignement buccal (n=2), une difficulté à maintenir la position du tronc et de la tête pendant l'intervention (n=NC), un léger œdème bilatéral (n=1), une réaction cutanée (n=2).

La deuxième catégorie faisait notamment référence aux : xérostomie (n=27), difficulté à déglutir (n=9), salive visqueuse (n=12), difficulté à mastiquer (n=4), somnolence (n=1), luxation récurrente de la mâchoire chez un sujet prédisposé pour lequel préexistait une faiblesse des muscles de la mâchoire diagnostiquée *a posteriori* par un examen électromyographique (n=1). À noter que cet effet s'opérait seulement sous 10 mU de Dysport, soit à une dose très inférieure à celle usuellement utilisée dans le traitement du bavage (63). Aussi d'après Meijer, cinq jours après l'injection de 160 mU de Dysport® dans les glandes parotides et sous-maxillaires sous contrôle échographique, une femme de 64 ans atteinte de SLA responsable d'une dysphagie et dysarthrie modérées décrivait une aphagie et une anarthrie subites avec paralysie du muscle palatin. Sa prise en charge nécessita la mise en place d'une sonde nasogastrique et une adaptation à la verticale de sa position pour dormir. Ces symptômes persistèrent alors même que la sécrétion salivaire était revenue à l'état basal. L'hypothèse était émise que la toxine botulique aurait acutisé la perte de ces fonctions, du fait du caractère soudain de l'événement et de sa chronologie d'apparition. À noter que sa mort survenait six mois plus tard (60). Gioltzoglou et al. quant à eux, recommandaient la plus grande prudence concernant l'utilisation de la toxine botulique de type A dans le bavage chez des sujets atteints de cytopathies mitochondriales. Ils observèrent en fait la survenue de dysphagies fluctuantes nécessitant une hospitalisation et une alimentation par sonde nasogastrique dans les jours qui suivirent son administration (360 mU et 340 mU de Dysport®) chez un frère et une sœur touchés par cette maladie. Leur tableau clinique respectif se compliqua d'une pneumonie et d'une pneumopathie d'inhalation à un mois. Selon l'anomalie génétique

responsable de la cytopathie mitochondriale, la jonction neuro-musculaire pourrait présenter des dysfonctionnements à l'origine de la survenue de ces troubles graves (61). Enfin selon Layton, une jeune femme de 26 ans atteinte de paralysie cérébrale dystonique présentait consécutivement à trois injections de Botox® (doses non précisées, intervalle de dose : sept et huit mois) des effets néfastes dont l'intensité s'aggravait. Ils débutèrent par des difficultés respiratoires, une toux nocturne, un mucus épais, des fausses-routes alimentaires et une dysphagie à la première injection; auquel s'ajouta un dégoût de la nourriture suite à la deuxième séance. La troisième administration provoqua une dysphagie sévère marquée par l'impossibilité de l'alimenter ou de prendre les médicaments per os et une expectoration de mucus visqueux (30).

Quelques études cliniques s'attachèrent à explorer de manière approfondie les effets indésirables redoutés, en parallèle de l'évaluation de l'efficacité de la toxine. Ainsi, Nóbrega et al. démontraient l'absence de modification du processus de déglutition exploré par vidéofluoroscopie, dans le mois qui suivait l'injection écho-guidée de 250 mU de Dysport® chez des patients atteints de MP. De plus, le score évaluant la dysphagie ne différait pas significativement avant et après l'administration de toxine à un mois (50). Alors que dans l'étude prospective d'Anagnostou et al. focalisée sur le bavage dans la SLA, le score de l'EVA déglutition se détériorait significativement dans le groupe Botox® plus fortement dilué à savoir 100 mU/mL (n=4/5) comparativement au groupe Botox® 200 mU/mL ; sachant que le score spécifique de la SLA explorant les capacités d'élocution et de déglutition restait stable dans les deux bras. Les auteurs suggéraient alors que cet effet ne pouvait être exclusivement imputé à l'évolution de la maladie, d'autant qu'il se rétablissait 12 à 14 semaines après l'injection. Une plus grande diffusion au sein des muscles sous-mandibulaires et pharyngés du produit le plus dilué était suspectée. Devant le faible nombre de patients (n=10, soit 5 par bras), cette hypothèse restait à confirmer. À noter que l'injection s'opérait sous repérage anatomique (19). Pour explorer ce risque de diffusion, Gilio et al. ont réalisé des tests électromyographiques pré- et post-injection des muscles masséters et orbiculaire de l'œil avoisinant les sites d'injections, dont les différences s'avéraient non significatives (46).

L'injection de toxine botulique est globalement bien tolérée, malgré quelques rarissimes événements graves potentiellement létaux. Il convient toutefois de l'utiliser avec prudence en augmentant progressivement les doses comme le prévoit les RCP et, ce particulièrement chez les sujets qui présentent une dysphagie et/ou une faiblesse musculaire des muscles de la mâchoire afin de prévenir des effets potentiellement morbides. La dose, la nature des glandes injectées, le nombre de site d'injections, la dilution du produit, le mode de repérage, les tests d'évaluation de l'efficacité thérapeutique restent aujourd'hui non consensuels.

DISCUSSION

Le travail préliminaire de recueil et d'analyse des indications thérapeutiques effectives de la toxine botulique de type A au CHU de Lille en 2015 a permis de mettre en évidence une proportion de prescription hors AMM de 17% chez l'adulte et de 30% chez l'enfant (0-18 ans), en s'aliénant toutefois des indications posées en neurologie. Or, dans le monde, la part de prescription hors AMM est estimée en moyenne à 20%, toutes populations et zones géographiques confondues. Elle est, de plus généralement majorée dans la population pédiatrique puisque l'enfant est souvent écarté des études cliniques, sur lesquelles se basent les autorités sanitaires pour valider une indication (24). La toxine botulique ne fait donc pas exception à la règle. Bien qu'en proportion plus faible, les indications hors AMM de l'adulte se sont révélées plus variées, sachant que sept fois plus d'adultes que d'enfants bénéficiaient de ces injections en 2015 dans notre établissement. Notre recueil a ainsi permis d'objectiver neuf indications hors AMM en pédiatrie et 32 en médecine de l'adulte. Notre objectif demeure néanmoins obtenir l'exhaustivité des administrations réalisées en neurologie adulte, afin de les intégrer et de disposer ainsi d'une synthèse globale de l'utilisation de la BoTx A au CHU de Lille. Au-delà de l'âge du patient et du choix de la molécule, la très grande majorité d'entre elles a été exclue du fait de la nature même de l'indication (81,7%). Cette tendance est à mettre en lien avec la multipotence de l'effet pharmacologique de la toxine botulique, qui est ainsi amenée à être injectée au niveau de cibles variées : oculaire, digestive, salivaire, sudoripare, musculo-squelettique et manducatrice.

À l'échelle d'un établissement, ces résultats illustrent bien l'intérêt de réaliser un état des lieux précis préliminaire à l'élaboration d'un référentiel d'indications pour qu'il soit le plus réaliste et pertinent possible au regard de l'activité médicale effective. Ce type de recueil ne peut se cantonner aux seules informations renseignées sur l'ordonnance. En effet, dans l'exemple complexe de la toxine botulique, l'étiologie de la pathologie sous-jacente, la localisation des sites d'injection et la répartition des doses par sites conditionnent la conformité de sa prescription au cadre réglementaire. Au CHU de Lille, bien qu'une ordonnance spécifique invite le prescripteur à désigner l'indication thérapeutique, certains nous indiquaient parfois cocher celle qui s'en rapprochait le plus. De plus, dans le cas du renouvellement des dotations, l'indication n'est pas notifiée. Toutes ces raisons nous ont poussées à consulter minutieusement chacun des 933 dossiers informatiques de patients afin de connaître au mieux la réalité de terrain et d'obtenir le plus d'informations pour juger de l'applicabilité des données de la littérature à notre cas particulier.

Dans notre étude, le caractère rétrospectif du recueil des indications à distance de l'unité de soin constitue cependant un biais indéniable pour plusieurs raisons. Il induit en effet une hétérogénéité des données mises à disposition, qui conduit ainsi à un manque d'exhaustivité notamment en termes de posologie, de nature des sites d'injection et de poids corporel. La part d'utilisation hors AMM exposée dans ce travail est très probablement sous-estimée puisqu'elle ne regroupe que les injections pour lesquelles l'indication stipulée dans le RCP et/ou l'étiologie de la

pathologie sous-jacente et/ou l'âge et/ou le choix de la spécialité pharmaceutique n'étai(en)t pas conforme(s) à l'AMM. Nous disposions effectivement d'une quasi-exhaustivité de ces données. En revanche, la conformité de l'AMM selon les doses maximales par site et les doses maximales totales n'a pu être que partiellement évaluée selon les informations disponibles dans les dossiers médicaux. À savoir par exemple, qu'en 2015 le service de chirurgie plastique ne mentionnait pas les doses dans leur courrier et celui d'ophtalmologie n'en rédigeait pas, ce qui limite inéluctablement la puissance de notre analyse. Notre capacité à déterminer si la dose dépasse les recommandations du RCP ne dépend pas seulement du détail des doses mais aussi parfois du poids du patient, dont nous ne disposons pas chez l'adulte. Ainsi, dans la spasticité des membres de l'adulte, qui est l'indication AMM la plus répandue dans notre étude, nous n'avons pas été en mesure de déterminer s'il existait des surdosages en Botox® chez l'adulte puisque cela dépend du poids corporel (6mU/kg). Dans les essais présentés dans le RCP, les doses ne dépassaient pas 360 mU ; ce qu'il l'était néanmoins très souvent en pratique.

Par ailleurs selon les indications, les RCP accordent une certaine liberté aux injecteurs. Dans la spasticité des membres, il est notifié par exemple pour Botox® que : « *La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire locale et la réponse du patient au traitement précédent.* », bien qu'ils préconisent des muscles à injecter et bornent les doses recommandées (64) (Annexe 9).

Ainsi, la caractérisation de l'utilisation d'un produit pharmaceutique au regard de ses mentions légales peut s'avérer être un exercice complexe pour un pharmacien, comme dans notre cas où des connaissances médicales notamment en matière d'anatomie, de physiopathologie des maladies, de terminologie médicale sont requises. C'est pourquoi un entretien avec chaque représentant des spécialités médicales utilisatrices nous semble essentiel afin de valider les résultats et d'éclaircir d'éventuelles zones d'ombre sur les regroupements d'indications de même nature ; et ce, d'autant que médecin et pharmacien partagent les responsabilités..

Dans le cadre de notre projet de construction d'un référentiel d'indications, notre premier niveau d'analyse obtenu au moyen des quatre critères énoncés précédemment s'avérait suffisant pour déterminer le périmètre de notre recherche bibliographique. Ainsi, dix-sept grandes indications ont été sélectionnées pour cette seconde étape du projet. Plus de 900 titres et résumés d'articles intéressant l'adulte ont été requêtés sur les bases de données, ce qui montre l'étendue du travail à accomplir pour parvenir à l'élaboration du référentiel. L'indication du bavage a été choisie comme exemple pour tester la méthodologie mise au point dans la mesure où il s'agit d'une indication traitée dans plusieurs spécialités, qui concernait une cohorte importante de patients au CHU de Lille en 2015 et rassemble un grand nombre d'articles à l'issue de la recherche sur les bases de données. À l'exception du tremblement de Holmes, toutes les indications relevées à l'étape (1) font spécifiquement l'objet de publications qui évaluent l'efficacité de la toxine botulique de type A.

Il convient de noter que notre étude comporte d'autres limites, notamment au niveau de la stratégie de recherche, de l'analyse et de l'interprétation des résultats de la revue de la littérature. Ainsi, les résultats exposés dans ce mémoire doivent être interprétés avec mesure. D'abord, bien que nous ayons recherché les publications dans plusieurs bases de données variées (généraliste et médicale) à l'aide de termes MeSH et mots-clés, la restriction linguistique, le type d'articles et l'accès réglementé ont conduit inéluctablement à omettre certains articles pouvant se révéler pertinents. Les biais de sélection et de publication ont pu notamment participer à la rareté des articles à lire en texte intégral pour certaines indications thérapeutiques. De plus, la part de subjectivité de l'auteure n'a pu être contrôlée par l'intervention d'un second examinateur. Nous avons toutefois tenté de minimiser cette influence en utilisant la méthodologie PRISMA lors de la lecture critique des articles retenus. Enfin, les résultats ont pu être influencés par la qualité des articles sélectionnés bien que leur design renvoie à un haut niveau de preuve, du fait de la petite taille de l'échantillon par exemple, d'un défaut de protocole, de méthodologie ou encore des tests statistiques.

Concernant la revue de la littérature sur le bavage, l'absence de critère de jugement validé rend difficile la comparabilité des résultats entre les études, l'évaluation de la pertinence des tests effectués et l'interprétation des résultats obtenus, et ce d'autant plus pour l'auteure, qui ne connaissait pas la réalité clinique du bavage initialement. De plus, les mesures subjectives et objectives ne concordent pas nécessairement (57). Il est donc déterminant que soient définis à l'avenir les seuils à partir desquels les cliniciens peuvent considérer les changements comme cliniquement pertinents (44). L'évaluation de la pertinence scientifique de l'utilisation de la toxine en termes d'efficacité dans le bavage est aussi limitée par des échantillons de très petite taille, un nombre non négligeable de patients sortis d'étude avant le terme, une variabilité des pathologies sous-jacentes retrouvée également dans notre recueil, des doses évaluées (facteur 8,3 pour le Botox®, facteur 45 pour le Dysport®), des volumes de dilution, du nombre de sites, des sites et de la méthode de repérage. Une expertise est donc requise pour pratiquer ces injections en toute sécurité et faire des choix adaptés pour apporter un bénéfice au patient. D'après le site ClinicalTrials.gov, la toxine botulique de type A dans cette indication fait actuellement l'objet de plusieurs études à haut niveau de preuve menées à l'échelle internationale, qui témoignent bien de l'intérêt de poursuivre l'évaluation de son efficacité et de sa tolérance. Cette tendance est par ailleurs valable pour un grand nombre d'indications hors AMM identifiées dans ce mémoire (Annexe 12). À noter que la littérature rapportait quelques expériences de recours à la BoTx A dans le traitement et la prévention des complications post-opératoires ORL en lien avec l'assèchement des glandes salivaires.

Considérant les effets indésirables graves décrits dans les rapports de cas, le manque de précision sur les modalités thérapeutiques altère parfois notre jugement sur l'effet rapporté. Layton par exemple n'indiquait pas les doses de Botox utilisées, la technique d'injection, la nature des glandes injectées, ni la réversibilité de l'effet néfaste consécutive à la troisième injection (30). Tan

et al. rapportaient un cas de luxation de mâchoire récidivante sans discuter de la méthode de repérage utilisée. Or, leur technique de repérage anatomique était moins précise que la technique échoguidée, qui sécurise davantage la survenue d'effets néfastes. Les effets indésirables retrouvés dans notre revue de la littérature sont toutefois bien similaires à ceux rapportés par les autorités de pharmacovigilance compétentes. Un Plan de Gestion des Risques (PGR) a d'ailleurs été initié devant de rarissimes cas de faiblesse musculaire excessive, de dysphagie sévère, et de pneumopathie d'inhalation, dont l'issue était exceptionnellement fatale. À noter que ce plan prévoyait une démarche similaire à ce travail, à savoir un état des lieux portant sur les caractéristiques des patients bénéficiaires, le degré de compliance aux recommandations de l'AMM, les indications et contre-indications et la dose injectée. Par ailleurs, les travaux d'Anagnostou et al. sur l'effet de différentes dilutions de Botox® ne doivent pas conduire à des conclusions hâtives sur la dilution à privilégier au vue du nombre restreint de patients inclus (n = 10). Une étude de plus grande échelle est nécessaire.

Au-delà de l'efficacité et de la tolérance, le traitement du bavage par la toxine botulique pose également de nombreuses questions sur le plan éthique d'un point de vue de la sélection des patients et du choix de la stratégie thérapeutique. Dans l'évolution des maladies neurodégénératives, la déglutition pharyngée s'affaiblit jusqu'à en devenir dangereuse, les patients sont alors nourris par gastrostomie. Dans ce cas, peu de salive ou une salive visqueuse peut aussi être source d'inconfort (43). Comme les pathologies à l'origine du bavage sont souvent des maladies rares, des études multicentriques semblent être la condition *sine qua non* pour prouver une efficacité spécifique des traitements dans chacune d'elles, avec une puissance suffisante.

L'analyse de la littérature dans le bavage a permis de mettre en évidence une efficacité fluctuante, qui semble dépendre du terrain du patient et de ses attentes. Nógrega et al. expliquaient l'asymétrie de leurs résultats en terme de sévérité et de fréquence de bavage par le fait que la réduction de la sévérité peut résulter de la réduction de la salivation alors que la fréquence peut résulter de la dysphagie, ce qui pourrait souligner l'importance de combiner la toxine botulique à d'autres stratégies thérapeutiques comme la modification du comportement (48).

Les principales forces de ce travail portent notamment sur l'originalité du projet puisqu'à notre connaissance aucun établissement hospitalier français n'a validé de référentiel d'indications concernant l'utilisation effective de la toxine botulique de type A. Il répond pourtant, à une problématique de terrain pour laquelle le pharmacien engage chaque jour ses responsabilités. La méthodologie élaborée pourrait aussi s'appliquer à d'autres champs au sein de notre établissement. Ce processus pourrait aussi inspirer d'autres établissements ayant des objectifs similaires. Le partage des données de la littérature serait une solution envisagée pour limiter la charge de travail et garantir l'actualisation des données. De plus, en cas de déremboursement des indications hors AMM par l'AMO, ce référentiel fondé sur des données probantes servirait d'argumentaire pour statuer sur le maintien ou non de la prise en charge de chacune d'elles, financée sur les fonds propres de l'hôpital.

CONCLUSION

Notre méthodologie à savoir : (1) recueil des indications, (2) revue de la littérature, s'est avérée contributive et constructive pour initier l'élaboration d'un référentiel d'indications de la toxine botulique de type A dans notre établissement. En toute rigueur, toute utilisation de produit de santé détournée de la réglementation devrait être évaluée selon un schéma similaire. C'est effectivement le seul moyen de connaître objectivement sa fiabilité dans une population définie de malades. Or, ce travail est minutieux, extrêmement chronophage et oblige à une veille documentaire qui rend difficile sa mise en application en pratique courante. Pourtant, médecins et pharmaciens engagent leurs responsabilités vis-à-vis du malade et de l'assurance maladie.

Les résultats de cette recherche, fondés sur des données probantes met, par ailleurs en évidence les domaines de recherche qu'il reste à explorer ou à approfondir. Par conséquent, ces résultats constituent un argumentaire solide pour inciter le corps médical à la mise en place et/ou à la participation à des projets de recherches cliniques ou *a minima* à la constitution de registres de suivi de cohortes de patients traités dans des indications à faible niveau de preuve ou à niveau de preuve insuffisant. Notre revue de la littérature a montré que le bavage chez l'adulte en est un bel exemple. Le pharmacien a donc un rôle d'influence à jouer dans la consolidation des preuves existantes et la progression statutaire du produit de santé. C'est aussi dans le cadre de son rôle de gestionnaire des dépenses de santé, qu'il se doit de rester vigilant quant à l'engouement de l'utilisation d'un produit de santé, qui plus est, lorsque son utilisation n'est validée par aucune autorité compétente.

La constitution de ce référentiel nécessitera encore un grand nombre d'heures de travail, l'implication de cliniciens injecteurs pour élaborer des avis d'experts en l'absence de preuve suffisante et la validation finale des résultats pour l'institution en CoMeDiMS.

Pour finir, la toxine botulique, première protéine microbiologique injectée chez l'Homme à visée thérapeutique, est à ce jour plus que jamais, prometteuse dans le champ de la médecine humaine. Les défis scientifiques actuels reposent sur la commercialisation de sérotypes à plus courte durée d'action qui trouveraient un intérêt en per opératoire, sur le développement de formes galéniques ou dispositifs d'administration pour une délivrance transdermique et la conception de médicaments hybrides vectorisés par la toxine botulique pour cibler des tissus spécifiques (10,13). De nouveaux médicaments à base de toxine botulique émergent actuellement de Corée, Chine et Russie (7). De ce fait, Dressler, à l'initiative de la conception de Xeomin®, prévoit une modification fondamentale du marché mondial de la toxine botulique et une réorganisation en fonction des grands groupes d'indications dans un avenir proche auquel nous devons aussi nous préparer. En bref, la toxine botulique n'a pas fini de nous surprendre.

RÉFÉRENCES

1. Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, Brenner DJ. Genetic confirmation of identities of neurotoxic Clostridium botulinum type F and Clostridium butyricum implicated as agents of infant botulism. *J Clin Microbiol*. oct 1988;26(10):2191-2.
2. Castor C, Mazuet C, Saint-Leger M, Vygen S, Coutureau J, Durand M, et al. Cluster of two cases of botulism due to Clostridium botulinum type F in France, November 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 12 févr 2015;20(6).
3. Tréhard H, Poujol I, Mazuet C, Blanc Q, Gillet Y, Rossignol F, et al. A cluster of three cases of botulism due to Clostridium botulinum type F, France, August 2015. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(4).
4. Popoff MR. À PROPOS D'UN NOUVEAU TYPE DE TOXINE BOTULIQUE. *Bull Académie Vét Fr* [Internet]. 2014 [cité 23 juill 2018];(1-3):171. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/53815>
5. Mazuet C, Jourdan-Da Silva N, Legeay C, Sauterau J, Popoff MR. Le botulisme humain en France, 2013-2016. *Bull Epidémiol Hebd* [Internet]. 2018;3:46-54. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/3/2018_3_1.html
6. 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.
7. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2008;115(4):559-65.
8. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev*. mars 1992;56(1):80-99.
9. Kopera D. Botulinum toxin historical aspects: from food poisoning to pharmaceutical. *Int J Dermatol*. août 2011;50(8):976-80.
10. Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. mars 2016;123(3):277-9.
11. Hill KK, Smith TJ. Genetic diversity within Clostridium botulinum serotypes, botulinum neurotoxin gene clusters and toxin subtypes. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;364:1-20.
12. Poulain B, Humeau Y. [Mode of action of botulinum neurotoxin: pathological, cellular and molecular aspect]. *Ann Readaptation Med Phys Rev Sci Soc Francaise Reeduction Fonct Readaptation Med Phys*. juill 2003;46(6):265-75.
13. Serratrice G, Verschueren A. Système nerveux autonome. *EMC - Neurol* [Internet]. févr 2005 [cité 29 juill 2018];2(1):55-80. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762423104000771>
14. Dressler D. Botulinum toxin therapy: its use for neurological disorders of the autonomic nervous system. *J Neurol*. mars 2013;260(3):701-13.
15. Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR. The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Semin Neurol*. févr 2016;36(1):10-9.

16. Davletov B, Bajohrs M, Binz T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends Neurosci.* août 2005;28(8):446- 52.
17. Dressler D, Eleopra R. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B. *Neurotox Res.* avr 2006;9(2- 3):121- 5.
18. Yoon SJ, Ho J, Kang HY, Lee SH, Kim KI, Shin WG, et al. Low-Dose Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Refractory Piriformis Syndrome. *Pharmacotherapy* [Internet]. mai 2007 [cité 12 juill 2018];27(5):657- 65. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.27.5.657>
19. Anagnostou E, Evangelos A, Rentzos M, Michael R, Alexakis T, Theodoros A, et al. Volume matters: the influence of different botulinum toxin-A dilutions for sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* févr 2013;47(2):276- 8.
20. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Dysport 500 Unités [Internet]. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. 2017 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0307026.htm>
21. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeomin 50 Unités [Internet]. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. 2018 [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67540690&typedoc=R&ref=R0317274.htm>
22. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol.* juin 2012;15(3):325- 36.
23. Code de la santé publique - Article L5121-8 [Internet]. Code de la santé publique mai 1, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000021941987>
24. Debarre J-M. Prescription de médicament hors autorisation de mise sur le marché : fondements, limites, nécessités et responsabilités. [Rennes]: Rennes 1; 2016.
25. Code de la santé publique - Article R4127-8 [Internet]. Code de la santé publique. Sect. 1 mai 7, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025843565&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180916>
26. Code de la santé publique - Article L5121-12-1 [Internet]. Code de la santé publique août, 2014. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118&dateTexte=&categorieLien=cid>
27. Code de la sécurité sociale - Article L162-2-1. Code de la sécurité sociale avr 25, 1996.
28. Code de la santé publique - Article L4211-1 [Internet]. Code de la santé publique juin 15, 2000. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689006&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=vig>
29. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology.* 11 nov 2003;61(9):1279- 81.
30. Layton TB. An unusual complication of Botox treatment for sialorrhoea. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 4 nov 2014 [cité 4 août 2018];5(12):1072- 3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275974/>

31. Gonzalez-L MD, Martinez C, Bori Y Fortuny I, Suso-Vergara S. Factors in the Efficacy, Safety, and Impact on Quality of Life for Treatment of Drooling with Botulinum Toxin Type A in Patients with Cerebral Palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* févr 2017;96(2):68- 76.
32. Glickman S, Deaney CN. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report. *Eur J Neurol.* nov 2001;8(6):567- 71.
33. Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GMW, Jongerius PH. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement: BoNT consensus statement: drooling. *Eur J Neurol* [Internet]. 15 juill 2010 [cité 6 mai 2018];17:109- 21. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x>
34. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev* [Internet]. janv 2015 [cité 20 août 2018];15(157):39- 44. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S177901231400432X>
35. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris; 2000 janv p. 60.
36. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2003 avr p. 92.
37. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. rapport d'activité du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille - Chiffres clefs 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.chru-lille.fr/chrulille/index.html>
38. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juin 2003;18(6):685- 8.
39. Dogu O, Apaydin D, Sevim S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus « blind » intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* mars 2004;106(2):93- 6.
40. Lagalla G, Millevolte M, Capecchi M, Provinciali L, Ceravolo MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mai 2006;21(5):704- 7.
41. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1 févr 2011;26(2):313- 9.
42. Mazlan M, Rajasegaran S, Engkasan JP, Nawawi O, Goh K-J, Freddy SJ. A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases. *Toxins.* 22 sept 2015;7(9):3758- 70.
43. Weikamp JG, Schinagl D a. X, Verstappen CCP, Schelhaas HJ, de Swart BJM, Kalf JG. Botulinum toxin-A injections vs radiotherapy for drooling in ALS. *Acta Neurol Scand.* sept 2016;134(3):224- 31.
44. Narayanaswami P, Geisbush T, Tarulli A, Raynor E, Gautam S, Tarsy D, et al. Drooling in

Parkinson's disease: A randomized controlled trial of incobotulinum toxin A and meta-analysis of Botulinum toxins. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 1 sept 2016 [cité 4 août 2018];30:73- 7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802016302449>

45. Barbero P, Busso M, Tinivella M, Artusi CA, De Mercanti S, Cucci A, et al. Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhoea in neurological dysphagia. *J Neurol*. déc 2015;262(12):2662- 7.
46. Gilio F, Iacovelli E, Frasca V, Gabriele M, Giacomelli E, Picchiori F, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and neurophysiological study. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. août 2010;11(4):359- 63.
47. Møller E, Karlsborg M, Bardow A, Lykkeaa J, Nissen FH, Bakke M. Treatment of severe drooling with botulinum toxin in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease: efficacy and possible mechanisms. *Acta Odontol Scand*. mai 2011;69(3):151- 7.
48. Nóbrega AC, Rodrigues B, Melo A. Does botulinum toxin injection in parotid glands interfere with the swallowing dynamics of Parkinson's disease patients? *Clin Neurol Neurosurg*. juin 2009;111(5):430- 2.
49. Kalf JG, Smit AM, Bloem BR, Zwarts MJ, Mulleners WM, Munneke M. Botulinum toxin A for drooling in Parkinson's disease: a pilot study to compare submandibular to parotid gland injections. *Parkinsonism Relat Disord*. déc 2007;13(8):532- 4.
50. Nóbrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Enzo A, Melo A. Does botulinum toxin decrease frequency and severity of sialorrhoea in Parkinson's disease? *J Neurol Sci*. 15 févr 2007;253(1- 2):85- 7.
51. Verma A, Steele J. Botulinum toxin improves sialorrhoea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. août 2006;34(2):235- 7.
52. Scott KR, Kothari MJ, Venkatesh YS, Murphy T, Simmons Z. Parotid Gland Injections of Botulinum Toxin A Are Effective in Treating Sialorrhoea in Amyotrophic Lateral Sclerosis: *J Clin Neuromuscul Dis* [Internet]. déc 2005 [cité 4 août 2018];7(2):62- 5. Disponible sur: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00131402-200512000-00003>
53. Manrique D. Application of botulinum toxin to reduce the saliva in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. oct 2005;71(5):566- 9.
54. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *The Laryngoscope*. janv 2002;112(1):82- 6.
55. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2001;70(4):538- 40.
56. Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I, et al. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2000;69(1):121- 3.
57. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology*. 11 janv 2000;54(1):244- 7.
58. Capaccio P, Torretta S, Osio M, Minorati D, Ottaviani F, Sambataro G, et al. Botulinum toxin

therapy: a tempting tool in the management of salivary secretory disorders. *Am J Otolaryngol.* oct 2008;29(5):333- 8.

59. Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhoea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* févr 2015;36(2):275- 9.
60. Meijer J-WG, van Kuijk AA, Geurts ACH, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Acute deterioration of bulbar function after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* avr 2008;87(4):321- 4.
61. Gioltzoglou T, Cordivari C, Lee PJ, Hanna MG, Lees AJ. Problems with botulinum toxin treatment in mitochondrial cytopathy: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2005;76(11):1594- 6.
62. Tan E-K. Botulinum toxin treatment of sialorrhoea: comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neurol.* févr 2006;13 Suppl 1:60- 4.
63. Tan EK, Lo YL, Seah A, Auchus AP. Recurrent jaw dislocation after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci [Internet].* 15 sept 2001 [cité 4 août 2018];190(1):95- 7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X01005652>
64. Résumé des caractéristiques du produit - BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2018 [cité 24 août 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62395974&typedoc=R>

Annexe 1 : Effets des deux composantes du SNA sur les organes effecteurs

Organe effecteur	Système nerveux sympathique	Système nerveux parasympathique
Œil – Iris	Mydriase	Myosis
Œil – Muscle ciliaire	Augmentation de l'accommodation	Diminution de l'accommodation
Glande lacrymale	-	Sécrétion
Glande salivaire	Sécrétion peu abondante, visqueuse	Sécrétion très abondante, fluide
Glande sudoripare	Sécrétion localisée	Sécrétion généralisée abondante
Cœur	Tachycardie	Bradycardie
Poumon – Muscle bronchique	Bronchoconstriction	Bronchodilatation
Poumon – Glande bronchique	-	Sécrétion abondante
Estomac	Diminution de la motilité	Augmentation de la motilité
Estomac – Cellules pariétales	-	Augmentation de la production d'acide
Estomac – Sphincters	Contraction	Relaxation
Intestin	Diminution de la motilité	Augmentation de la motilité
Foie	Glycogénolyse Néoglycogénèse	Glucogénogénèse
Vessie – Détrusor	Relaxation	Contraction
Vessie – Trigone et sphincter	Contraction	Relaxation

Annexe 2 : Drooling Severity and Frequency Scale (41)

Questionnaire-based scoring system for drooling severity and frequency

Drooling severity

- | | | |
|----|----------|--|
| 1. | Dry | Never drools |
| 2. | Mild | Only lips wet |
| 3. | Moderate | Wet on lips and chin |
| 4. | Severe | Drools to extent that clothing becomes damp |
| 5. | Profuse | Clothing, hands, tray and objects become wet |

Drooling frequency

- | | |
|----|---------------------|
| 1. | Never drools |
| 2. | Occasionally drools |
| 3. | Frequently drools |
| 4. | Constantly drools |
-

Annexe 3 : Drool Rating Scale (43)

TABLE II.
Drool Rating Scale.

Pre-Injection Drooling Rating Scale	
Date:	
<i>Salivation</i>	
1	Normal
2	Pooling in mouth
3	Minimal drooling
4	Moderate drooling
5	Constant Drooling
<i>Bib or shirt changes in a day as a result of excessive drooling</i>	
1	None
2	1 bib or shirt change a day
3	2-3 bib/shirt changes a day
4	4-5 bib/shirt changes a day
5	6 or more bib/shirt changes a day
<i>Drooling while eating</i>	
1	None
2	Minimal, does not interfere with eating
3	Moderate, slight interference with eating
4	Moderate-severe, obviously interferes with eating
5	Severe, prohibits eating
<i>Drooling at night</i>	
1	None
2	Minimal, lips slightly moist
3	Moderate, lips and chin wet, pillow slightly moist
4	Moderate to severe, pillow obviously wet
5	Severe, pillow saturated, clothing wet
<i>Choking or severe coughing episodes</i>	
1	Never
2	Has happened only once or twice
3	Happens occasionally
4	Happens often
5	Happens every/almost everyday
<i>Noisy breathing or "gurgling" caused by excess saliva</i>	
1	Never
2	Occasional (1 episode/week to 1 episode/day)
3	Frequent (≥ 2 episodes/day)
4	Constant
<i>Degree of skin irritation (face/neck) from drooling</i>	
1	None
2	Slight redness, occasionally
3	Slight redness, always
4	Moderate redness, always
5	Severe redness, occasional breakdown
<i>Halitosis (bad breath)</i>	
1	None
2	Slight halitosis
3	Moderate halitosis
4	Moderate-severe halitosis
5	Severe halitosis

TABLE II.
(Continued)

Pre-Injection Drooling Rating Scale	
Date:	
<i>Patient self-confidence secondary to drooling</i>	
1	Drooling does not affect confidence
2	Drooling causes a slight embarrassment
3	Drooling causes moderate embarrassment
4	Drooling causes severe embarrassment
<i>Public response to patient and drooling (please reflect)</i>	
1	Normal, do not shy away
2	Minimal, slightly reluctant to have physical contact with my child
3	Moderately reluctant to have physical contact with my child
4	Moderate-severe, seem extremely reluctant to touch my child
5	Severe, will not even touch my child
<i>Ease in caring for patient related to drooling</i>	
1	No problem
2	Slight inconvenience
3	Moderate inconvenience
4	Severe inconvenience
<i>How limiting is the patient's drooling on doing activities outside the home?</i>	
1	None
2	Very mild
3	Mild
4	Moderate
5	Severe
<i>Overall, how much of an inconvenience are you (caregiver) by the excessive saliva and/or drooling of your child?</i>	
1	Not bothered at all
2	Bothered a little
3	Bothered more than a little, but not a lot
4	Bothered a lot
5	Extremely bothered
<i>Overall, how bothered do you believe your child is as a result of excessive drooling</i>	
1	Not bothered at all
3	Bothered more than a little, but not a lot
4	Bothered a lot
5	Extremely bothered

TABLE III.
Post-Injection Rating Scale.

Post-Injection Drooling Rating Scale
Date:

Overall, how has the drooling been since the Botox injection?

- | | |
|----|---------------------|
| 1. | Markedly worse |
| 2. | Moderately worse |
| 3. | Slightly worse |
| 4. | No change |
| 5. | Slightly improved |
| 6. | Moderately improved |
| 7. | Markedly improved |

If you have seen an improvement, how has it improved for you?

How would you rate your level of satisfaction with treatment for drooling?

- | | |
|----|-------------------------|
| 1. | Markedly dissatisfied |
| 2. | Moderately dissatisfied |
| 3. | Mildly dissatisfied |
| 4. | Mildly satisfied |
| 5. | Moderately satisfied |
| 6. | Markedly satisfied |

Would you undergo Botox injections again?

- | | |
|----|-----|
| 1. | Yes |
| 2. | No |
-

Annexe 4 : Grille d'analyse vierge des données issues de la lecture des titres et résumés à l'issue de la première sélection

Sources	Sélection de l'article (O/N)	Titre	Auteur(s)	Date de publication	Références de la revue	Objectif(s) de l'étude	Nombre de patients inclus	Type d'étude	Critère(s) d'inclusion de l'article	Critère(s) d'exclusion de l'article	Disponibilité en texte intégral (O/N)

O : Oui ; N : Non

Annexe 5 : Grille de lecture d'un article thérapeutique issue du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (35).

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE THERAPEUTIQUE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

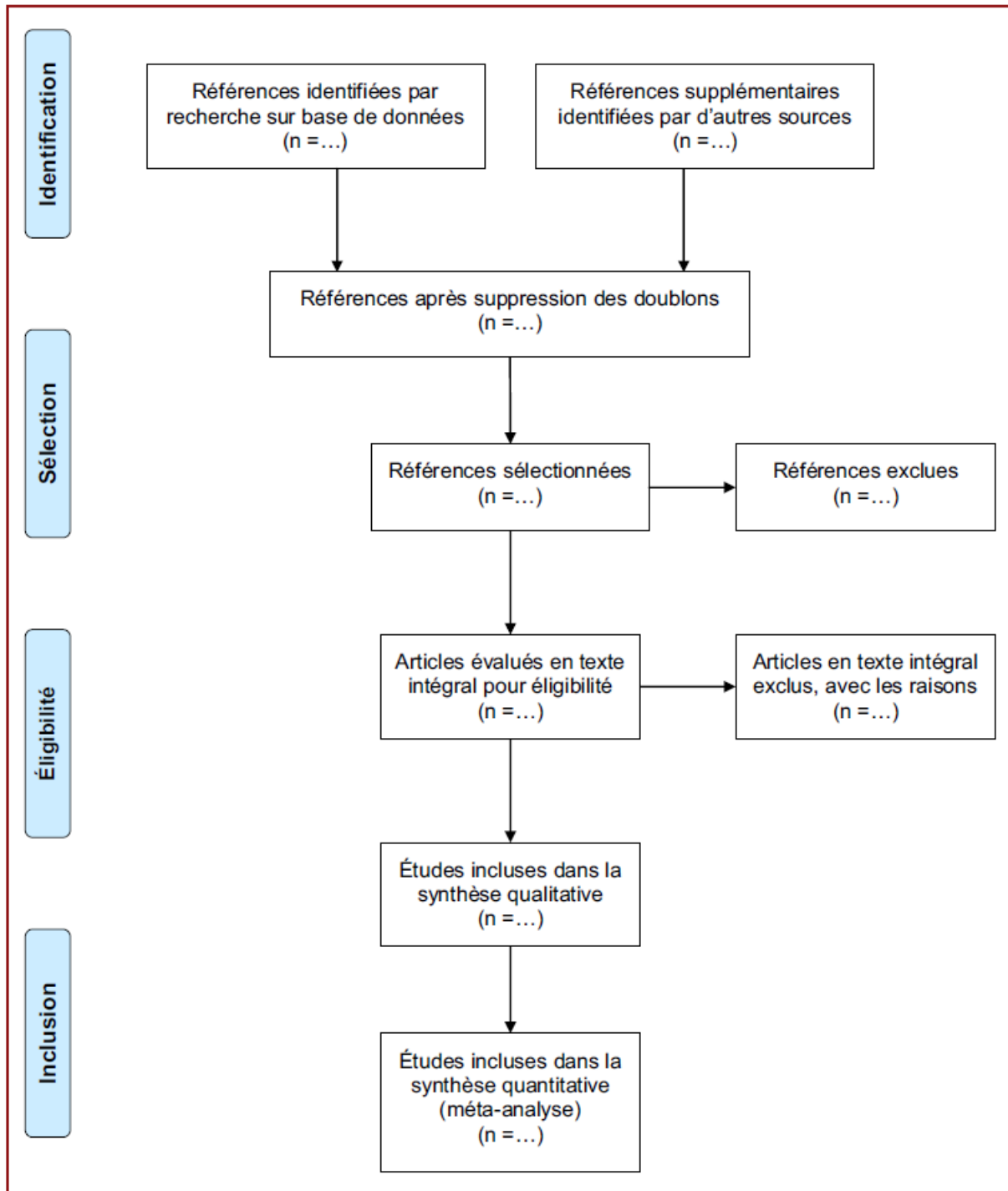
	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie de l'étude			
• L'étude est comparative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- l'étude est prospective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- l'étude est randomisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'analyse statistique est adaptée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'analyse est faite en intention de traiter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La signification clinique est donnée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les modalités de traitement sont applicables en routine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Annexe 6 : Grade des recommandations selon le Guide de la Haute Autorité de Santé (36)

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 7 : Diagramme de flux de la méthodologie PRISMA



Annexe 8 : Grille d'analyse vierge des données issues de la lecture en texte intégral des articles sélectionnés au premier tour

Sélection de l'article (O/N)	Critère(s) d'inclusion de l'article	Critère(s) d'exclusion de l'article	Design	Financement	Cadre et lieu	Durée de l'étude	Critères d'éligibilité des patients inclus	Intervention(s)	CDJ principal	CDJ secondaire	Calcul de la taille de l'échantillon	Méthode de randomisation	Nombre de sujets analysés	Caractéristiques des sujets - Comparabilité des groupes	Résultats inhérents au CDJ principal	Résultats inhérents aux CDJ secondaires	Effets indésirables	Critiques

O : Oui ; N : Non

Annexe 9 : Indications, doses maximales, intervalles interdoses et sites d'injection prévus dans le RCP du Botox® au 2 février 2018 (64)

Indications thérapeutiques	Population	Dose initiale/site	Dose initiale totale	Dose totale	Intervalle interdose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter
Blépharospasme	>12 ans	17,5 à 25 mU/oeil	25 mU/oeil (1mL)	100 mU (4mL)	2 mois	À la 1 ^{ère} injection si ATCD d'atteinte neurogène de la face ou âge > 70 ans : réduire la posologie Réinjections, la dose augmentée jusqu'à 2 fois si le résultat initial est considéré insuffisant. Faible bénéfice à injecter > 5 mU/site.	<u>Blépharospasme bilatéral</u> : 17,5 mU/ oeil (0,70 mL) - 7,5 mU (0,30 ml) en 3 sites (2,5 mU/site) : partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et partie externe pré-tarsienne du muscle orbiculaire de la paupière inférieure, - 5 mU (0,20 mL) dans l'arcade sourcilière en 2 sites (2,5 U/site), - 5 mU (0,2 mL) dans la zone faciale supérieure.	- Près du muscle releveur de la paupière supérieure (ptosis) - Dans la paupière inférieure médiane (diffusion petit oblique : diplopie)
Torticolis spasmodique	>12 ans	25 à 150 mU	200 mU (2mL)	300 mU (3mL)	10 semaines	À la 1 ^{ère} injection si ATCD d'atteinte neurogène de la face ou âge > 70 ans : réduire la posologie	- Sterno-cleido-mastoïdien : 40 à 75 mU (0,40 à 0,75 mL) ; 3 sites - Splénius : 75 mU - 50 à 150 mU (0,75 mL) ; 3 - Trapèze : 75 mU - 50 à 100 mU (0,75 mL) ; 3 - Elévateur de l'omoplate : 50 mU (0,5 mL) ; 2 - Scalène : 25 mU (0,25 mL) Liste non exhaustive <i>Dose/site; nombre de sites</i>	Sterno-cleido-mastoïdien bilatéral, >100 mU (1mL) Releveur de l'omoplate (dysphagie, infections des VAS)
Spasme hémifacial	>12 ans	17,5 à 25 mU/oeil	25 mU/oeil (1mL)	100 mU (4mL)	2 mois		Spasme hémifacial ou des troubles du VII nerf crânien : Idem « Blépharospasme unilatéral » ; les autres muscles affectés du visage étant injectés si besoin	
Hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et 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.	Adulte		50 mU		3 mois	Si réponse insuffisante : 100 mU à l'injection suivante	Détrusor : injections de 0,5 mL doivent être réparties en 20 sites espacés d'environ 1 cm. L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrusor	Trigone

Indications thérapeutiques	Population	Dose initiale/site	Dose initiale totale	Dose totale	Intervalle interdose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter
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 et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.	Adulte			200 mU	3 mois		Détrusor : 200 mU réparties en 30 injections d'un volume de 1 ml (environ 6,7 mU), espacés d'environ 1 cm	Trigone
Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important	>12 ans			100 U	4 mois		50 mU en intradermique stricte réparties uniformément en plusieurs sites de la zone d'hyperhidrose de chaque aisselle distants les uns des autres d'environ 1 à 2 cm	
Spasticité des MS et/ou des MI (hyperactivité musculaire)	>24 mois – 18ans	4-6 mU/kg MS : 0,5-2 mU/kg MI : 2-4 mU/kg		Dose la plus faible (MI et MS) : 15 mU/kg ou 350 mU	3 mois (posologie adaptée >6 mois)	Adaptée d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire locale et la réponse du patient au traitement précédent	<u>Pied en équin :</u> - Chaque chefs médial (interne) et latéral (externe) du muscle gastrocnémus atteint : 4 mU/kg si hémiplégie - 6 mU/kg si diplégie MS : Biceps brachial, brachial, brachioradial : 1-2 mU/kg Carré pronateur : 0,5-1 mU/kg Rond pronateur : 1-2 mU/kg Fléchisseur ulnaire/radial du carpe : 1-2 mU/kg Long/court fléchisseur ou opposant au pouce : 0,5-1 mU/kg Adducteur du pouce : 0,5-1 mU/kg Fléchisseurs profonds et superficiels des doigts : 1-2 mU/kg MI : Adductor longus/brevis/magnus : 2-4 mU/kg Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius : 2-4 mU/kg Gastrocnemius : 2-4 mU/kg Soleus : 2-3 mU/kg * Dose par muscle	

Indications thérapeutiques	Population	Dose initiale/site	Dose initiale totale	Dose totale	Intervalle interdose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter
Spasticité des MS et/ou des MI (hyperactivité musculaire)	Adulte			6 mU/kg	3 mois	Adaptée d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent	MS : - Biceps brachial : 100-200 ; 4 - Fléchisseur commun profond des doigts : 15-50 ; 1-2 - Fléchisseur commun superficiel des doigts : 15-50 ; 1-2 - Grand palmaire : 15-60 ; 1-2 - Cubital antérieur : 10-50 ; 1-2 - Adducteur du pouce : 20 ; 1-2 - Long fléchisseur propre du pouce : 20 ; 1-2 MI : - Tibial postérieur : 50-150 ; 2-4 - Tibial antérieur : 70-100 ; 2 - Soléaire (Soleus) : 50-200 ; 2-4 - Long fléchisseur commun et court fléchisseur des orteils : 50-150 ; 2-4 - Gastrocnémien chefs médial et latéral : 50-200 ; 2-4 - Long extenseur de l'hallux : 50-100 ; 2-4 - Adducteurs (adductor) : 50-200 ; 2-4 - Ischiojambiers et sartorius : 50-200 ; 2-4	
Strabisme	>12 ans	1,25 à 5 mU			2 mois	À la 1ère injection si ATCD d'atteinte neurogène de la face ou âge > 70 ans : réduire la posologie 50% des patients environ a besoin de doses supplémentaires du fait d'une paralysie insuffisante du muscle après la dose initiale ou à cause de facteurs mécaniques tels que d'importantes déviations ou restrictions ou à cause du manque de fusion motrice binoculaire pour stabiliser l'alignement.	Muscles extra-oculaires Muscles verticaux et strabisme horizontal de moins de 20 dioptries prismatiques : 1,25 à 2,5 mU (de 0,05 à 0,10 mL) quel que soit le muscle Strabisme horizontal de 20 à 50 dioptries prismatiques : 2,5 à 5 mU (de 0,10 à 0,20 mL) quel que soit le muscle. Paralysie persistante du nerf moteur externe d'un mois ou plus : 1,25 à 2,5 mU (de 0,05 à 0,10 mL) dans le droit interne.	
Myopathie thyroïdienne	>12 ans				2 mois			
Paralysie oculomotrice	>12 ans				2 mois			

MI : Membre Inférieur ; MS : Membre Supérieur ; VAS : Voie Aérienne Supérieure

Annexe 10 : Indications, doses maximales, intervalles interdoses et sites d'injection prévus dans le RCP du Dysport® révisé en août 2017(20).

Indication thérapeutique	Population	Dose usuelle	Dose totale	Intervalle interdose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter
Spasticité des membres supérieurs (MS) et/ou inférieurs (MI) (hyperactivité musculaire)	Adulte	1000 mU	MI : 1500 mU MI+MS : 1500 mU MS : 1000 mU	12 semaines	Adaptée d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.	MI : <u>Jambe</u> : - Gastrocnémien chef latéral : 100 à 450 ; 1-3 - Gastrocnémien chef médial : 100 à 450 ; 1-3 - Soléaire : 300 à 550 ; 2-4 - Jambier postérieur : 100 à 250 ; 1-3 - Fléchisseur commun des orteils : 50 à 200 ; 1-2 - Court fléchisseur des orteils : 50 à 200 ; 1-2 - Long fléchisseur de l'hallux : 50 à 200 ; 1-2 - Court fléchisseur de l'hallux : 50 à 100 ; 1-2 <u>Cuisse</u> : - Droit fémoral : 100 à 400 ; 1-3 - Ischiojambier : 100 à 400 ; 1-3 - Grand adducteur : 100 à 300 ; 1-3 - Moyen adducteur : 50 à 150 ; 1-2 - Petit adducteur : 50 à 150 ; 1-2 - Gracile : 100 à 200 ; 1-3 - Grand fessier : 100 à 400 ; 1-2 MS : - Fléchisseur profond des doigts : 100 à 200 ; 1-2 - Fléchisseur superficiel des doigts : 100 à 200 ; 1-2 - Long fléchisseurs du pouce : 20 à 200 ; 1 - Adducteur du pouce : 25 à 50 ; 1 - Cubital antérieur : 25 à 200 ; 1-2 - Grand palmaire : 25 à 200 ; 1-2 - Biceps brachial : 50 à 400 ; 1-2 - Brachial : 50 à 400 ; 1-2 - Brachioradial : 50 à 200 ; 1-2 - Rond pronateur : 45 à 200 ; 1 - Triceps brachial, chef long : 150 à 300 ; 2 - Grand pectoral : 100 à 300 ; 2 - Subscapulaire : 75 à 300 ; 1-2 - Grand dorsal : 150 à 300 ; 1-2 <i>Muscle : dose en mU ; nombre de sites d'injection</i>	

Indication thérapeutique	Population	Dose usuelle	Dose totale	Intervalle inter-dose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter
Spasticité des membres inférieurs (MI)	>24mois	15 mU/kg (unilatéral) à 30 mU/kg (bilatéral)	La plus faible de ces 2 doses : 1000 mU ou 30mU/kg	12 semaines	Adaptée en fonction de la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité et la présence d'une faiblesse musculaire localisée. Dans la déformation du pied dynamique en équin chez les enfants présentant une infirmité motrice cérébrale, une évaluation fonctionnelle initiale précise doit être effectuée en milieu spécialisé (évaluation de la pertinence de l'indication notamment)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrocnémien, soléaire, jambier postérieur : 3 à 15 mU/kg ; 1-2 ▪ Ischiojambiers, sartorius : 3 à 15 mU/kg ; 1-2 ▪ Adducteurs long, court, moyen : 3 à 15 mU/kg ; 1-2 ▪ Quadriceps (droit fémoral, vaste médial, intermédiaire, latéral) : 3 à 15 mU/kg ; 1-2 <p><i>Muscle : dose en mU ; nombre de sites d'injection</i></p>	
Spasme hémifacial	Adulte	40 à 80 mU / œil	120 mU / œil	12 semaines	EI dose-dépendante (ptosis ++)	<p>Sites proches de ceux injectés pour le blépharospasme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orbiculaire de l'œil ▪ Corrugateur du sourcil <p>+ Muscle de la face</p> <p>1ère séance : uniquement muscles péri-oculaires (région supérieure de la face uniquement)</p> <p>10 mU (0,05 mL) dans la partie interne (médiane) et 10 mU (0,05 mL) dans la partie externe (latérale) de la jonction entre les zones préseptales et orbitales de chacun des deux muscles orbiculaires, supérieur et inférieur, de chaque œil doit être réalisée.</p>	<p>1ère séance : région inférieure de la face</p> <p>A proximité du muscle élévateur de la paupière supérieure (ptosis)</p>
Blépharospasme	Adulte	40 à 80 mU / œil	120 mU / œil	12 semaines	EI dose-dépendante (ptosis ++)	<p>Muscles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orbiculaire de l'œil ▪ Corrugateur du sourcil ▪ Pyramidal du nez <p>4 sites d'injection autour de chacun des yeux dont deux injections au niveau des paupières supérieures, l'une médiane et l'autre latérale à proximité du canthus (angle de l'œil)</p> <p>Autres sites, localisés dans le muscle frontalis, au-dessus du sourcil si les spasmes gênent la vision.</p>	<p>Sites à proximité du muscle élévateur de paupière supérieure (ptosis)</p>

Indication thérapeutique	Population	Dose usuelle	Dose totale	Intervalle inter-dose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter
Torticolis spasmodique	Adulte		1000 mU	12 semaines		<p>2 ou 3 muscles cervicaux les plus actifs, en 2-3 sites d'injection /muscle :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sterno-cléido-mastoïdien ▪ Splenius ▪ Trapèze ▪ Angulaire <p>(liste non exhaustive)</p> <p><u>Forme rotationnelle de torticolis</u> : 500 mU - Splénius de la tête ipsilatérale à la rotation : 350 mU - Sternomastoïdien controlatérale à l'axe de rotation : 150 mU</p> <p><u>Laterocolis</u> : 500 mU - Splénius ipsilatéral de la tête : 350 mU - Sternomastoïdien ipsilatéral : 150 mU Si une élévation de l'épaule associée : trapèze ipsilatéral ou muscle angulaire de l'omoplate dans les cas d'hypertrophie visible du muscle ou des résultats de l'électromyogramme.</p> <p>Si injection de 3 muscles nécessaire : 500 mU - Splénius de la tête : 300 mU - Sternomastoïdien : 100 mU - Troisième muscle : 100 mU</p> <p><u>Retrocolis</u> : 500 mU -Splénius de la tête (dans chaque) : 250 mU.</p> <p><u>Autres formes de torticolis</u> : dépend de l'expertise de l'injecteur et de l'examen EMG</p>	<p>Sterno-cléido-mastoïdien bilatéral et/ou dose > 150 mU (0,3mL)</p>

MI : Membre Inférieur ; MS : Membre Supérieur

Annexe 11 : Indications, doses maximales, intervalles interdoses et sites d'injection prévus dans le RCP du Xeomin® au 12 mars 2018 (21).

Indication thérapeutique	Dose maximale / site	Dose totale	Délai médian d'apparition de l'efficacité	Durée de l'efficacité	Intervalle interdose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter (risque)
Spasticité des membres supérieurs		500mU	4 jours	Au moins 12 semaines	12 semaines	Selon la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité et la présence d'une faiblesse musculaire locale	<p><u>Fléchisseurs du poignet</u> Fléchisseur radial du carpe : 25-100 ; 1-2 Fléchisseurs ulnaire du carpe : 20-100 ; 1-2</p> <p><u>Fléchisseurs des doigts</u> Fléchisseurs superficiels des doigts : 25-100 ; 2 Fléchisseurs profonds des doigts : 25-100 ; 2</p> <p><u>Fléchisseurs du coude</u> Brachioradial : 25-100 ; 1-3 Biceps : 50-200 ; 1-4 Brachial : 25-100 ; 1-2</p> <p><u>Pronateurs de l'avant bras</u> Carré pronateur : 10-50 ; 1 Rond pronateur : 25-75 ; 1-2</p> <p><u>Fléchisseurs propres du pouce</u> Long fléchisseur du pouce : 10-50 ; 1 Adducteur du pouce : 5-30 ; 1 Court fléchisseur du pouce/ Opposant au pouce : 5-30 ; 1</p> <p><u>Rotateurs internes, extenseurs et aducteurs de l'épaule</u> Deltoïde, portion claviculaire : 20-150 ; 1-3 Grand dorsal : 25-150 ; 1-4 Grand pectoral : 20-200 ; 1-6 Subscapulaire : 15-100 ; 1-4 Grand rond : 20-100 ; 1-2</p> <p><i>Muscle : dose en mU ; nombre de sites d'injection</i></p>	
Blépharospasme	5mU	100mU	4 jours	Environ 3 à 4 mois	12 semaines	Si réponse insuffisante : la dose au maximum doublée à la session suivante Injection >5mU par site ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire	<p>Partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure Partie externe latérale du muscle orbiculaire de la paupière inférieure</p> <p>Si des spasmes gênent la vision : arcade sourcilière, partie latérale du muscle orbiculaire et zone faciale supérieure</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A proximité du muscle releveur de la paupière supérieure (ptose) ▪ Partie médiane de la paupière inférieure (diplopie) ▪ Paupière inférieure : (ectropion)

Indication thérapeutique	Dose maximale / site	Dose totale	Délai médian d'apparition de l'efficacité	Durée de l'efficacité	Intervalle interdose	Adaptation de dose	Sites d'injections	Sites à éviter (risque)
Dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique)	50mU	300mU	7 jours	Environ 3 à 4 mois	10 semaines	Selon l'orientation de la tête et du cou du patient, la localisation de la douleur éventuelle, l'hypertrophie du muscle, le poids du patient et sa réponse à l'injection	Sterno-cléido-mastoïdien (unilatéral, 100mU maximum) Muscle élévateur de l'omoplate Scalènes Splénius Trapèzes <i>Liste non exhaustive</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sterno-cléido-mastoïdien bilatéral, dose >100mU/site (diffusion dans la musculature oesophagienne)

Annexe 12 : Essais cliniques enregistrés dans la base de données ClinicalTrials.gov et relative aux indications hors AMM rapportées au CHU de Lille

Affections	T : titre O : Objectif	Statut étude	Type étude	URL/Référence
SYSTÈME SUDORIPARE				
Hyperhydrose palmaire	-	-	-	-
SYSTÈME DIGESTIF				
Fissure anale	T: A Phase II, Multicentre, Open, Randomised, Parallel Group, Dose Ranging Study to Define the Efficacy of Dysport® in the Treatment of Anal Fissure O : To evaluate the effect on healing rates of two different prognostic factors in patients treated with Dysport® for anal fissure: duration of fissure and dose of study drug	Completed, 2007	Interventionnel phase 2 Essai clinique randomisé	NCT00210444 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00210444?cond=Anal+Fissure&rank=19
	T:Comparison of Botulinum Toxin and Sphincterotomy in the Treatment of Chronic Anal Fissure O: to compare the outcome of surgical sphincterotomy and botulinum toxin injection treatments in patients with uncomplicated chronic anal fissure.	Completed, 2010	Observation Case control	NCT01095900 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095900?cond=Anal+Fissure&rank=32
	T:Botulin Toxin Versus Isosorbidedinitrate Ointment in Treatment Anal Fissure; A Prospective, Blinded, Randomized Trial	Completed, 2009	Interventionnel phase 4 Essai clinique randomisé	NCT00827736 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00827736?cond=Anal+Fissure&rank=13
Achalasie œsophagienne	T:Randomized Study of Botulinum Toxin Type A for Achalasia (efficacy and safety) O: I. Compare the efficacy of two doses of botulinum toxin in the treatment of achalasia. II. Compare the safety of these two doses in these patients.	Completed, 2002	Interventionnel Essai clinique randomisé	NCT00004416 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004416?term=botox&cond=Achalasia&rank=1
	T:Peroral Endoscopic Myotomy Versus Botulinum Toxin Injection in the Treatment of Medical Refractory Spastic Esophageal Disorders O: To compare the efficacy of peroral endoscopic myotomy and Botulinum toxin injection in spastic esophageal disorders.	Withdraw, 2018 Pas de candidat éligible	Interventionnel Essai clinique randomisé	NCT02663206 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663206?term=botox&cond=Achalasia&rank=2

Gastroparésie	<p>T: Per-oral Endoscopy Pyloromyotomy (G-POEM) in the Treatment of Refractory Diabetic Gastroparesis : Prospective Evaluation of Efficacy</p> <p>O : to document the clinical efficacy and complications of endoscopic pyloromyotomy in patients with refractory gastroparesis (diabetic, post-operative and idiopathic), compared to Botulinic toxin injection intra-pyloric the results of which are close to the placebo.</p>	Not yet recruiting (en cours), 2019-2020	Interventionnel Essai Clinique randomisé	NCT02927886 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927886?cond=Gastroparesis&rank=23
	<p>T:Randomized Placebo-Controlled Double Blind Study of Botulinum Toxin Versus Placebo for the Treatment of Gastroparesis</p>	Completed, 2015	Interventionnel Essai clinique contrôlé randomisé	NCT00372970 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00372970?cond=Gastroparesis&rank=47
APPAREIL LOCOMOTEUR				
Troubles du mouvement	<p>T : A Training Protocol for the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Neurological Disorders</p> <p>O : to refine the technique of treatment to provide the best results, to improve the understanding of how botulinum toxin works on movement disorders, and find other conditions that may be treatable with botulinum toxin.</p>	Recruiting (en cours), 2018	Interventionnel Essai clinique non-randomisé	NCT00001208 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001208?term=palate&cond=Dystonia&rank=1
Tremblements dans la maladie de Parkinson	<p>T : Effectiveness of Onabotulinumtoxin A on Reduction of Rest Tremor in Parkinson's disease : a Pilot Study</p> <p>O : to find some predictable and clinically meaningful attenuation of tremor with targeted use of onabotulinum toxin on muscles involved in creating the tremor.</p>	Recruiting, 2017	Interventionnel phase 1 Essai clinique croisé randomisé en double aveugle	NCT03301272 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301272?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Parkinson%27s+tremor&rank=2
	<p>T : Kinematic Characterization of Upper Limb Parkinson's disease Tremor for Optimized Botulinum Toxin Type A Therapy</p> <p>O : to study the efficacy of botulinum toxin type A (BoNT-A) injected via kinematic parameters in the treatment of unilateral/bilateral upper extremity tremor in Parkinson's disease (PD) tremor.</p>	Recruiting, 2016	Interventionnel phase 2 Essai clinique non randomisé	NCT02668497 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668497?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Parkinson%27s+tremor&rank=4
	<p>T : Investigation of the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA (Xeomin) in Parkinson's Disease Tremor : A Customized Approach.</p> <p>O : to investigate the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (Xeomin-Merz Pharmaceuticals) in the tremor of Parkinson's disease.</p>	Completed, 2016	Interventionnel phase 2 Essai clinique croisé randomisé en double aveugle	NCT02419313 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419313?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Parkinson+Disease&rank=7

Dytonie de membre dans la maladie de Parkinson	T : Foot Dystonia Treatment by Botulinum Toxin Injections in Parkinson Disease : Efficiency of Injections Made in Extrinsic Muscle (Flexor Digitorum Longus Muscle) Compared to Intrinsic Muscle (Flexor Digitorum Brevis or Quadratus Plantae Muscles) O : non renseigné	Unknown, 2009	Interventionnel phase 3 Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	NCT00909883 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909883?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Parkinson+Disease&rank=6
Tremblements essentiels des membres	T : Botulinum Toxin Type A for Injection of Bilateral Upper Extremity Tremor in Patients With essential tremor Using Kinematic Assessment O : to study the efficacy of botulinum toxin type A (Xeomin®) injected utilizing kinematically-based injection parameters for the treatment of upper extremity essential tremor (ET).	Recruiting, 2015	Interventionnel phase 2 Essai clinique	NCT02551848 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551848?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Essential+Tremor&rank=1
	T : Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of the Effect and Safety of NT 201 in the Unilateral Treatment of Essential Tremor of the Upper Limb. O : to assess the efficacy and safety of a single, kinematic-analysis-based intramuscular injection of NT 201, compared with placebo, in moderate to marked essential tremor of the upper limb.	Completed, 2014	Interventionnel phase 2 Essai clinique randomisé en double aveugle	NCT02207946 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207946?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Essential+Tremor&rank=2
	T : Comparison of Botulinum Toxin Injections in Forearm Flexor Plus Extensor Muscles Versus Flexor Muscles Alone for the Treatment of Essential Hand Tremor (FLEX-D ET). O : To compare the efficacy of botulinum toxin (BoNT) injections in forearm flexors plus extensor muscles versus flexors alone for the treatment of essential hand tremor (ET).	Unknown, 2016	Interventionnel Essai clinique randomisé en double aveugle	NCT02909907 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909907?term=botulinum+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Essential+Tremor&rank=4
Tremblement de Holmes	-	-	-	-
Dystonie primaire des membres	-	-	-	-
Tremblement dystonique du chef	-	-	-	-
Tremblement primaire de l'écriture	-	-	-	-

Crampe de l'écrivain	-	-	-	-
Syndrome du piriforme	-	-	-	-
SYSTÈME SALIVAIRE				
Bavage	<p>T : A Double-blind Randomised Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhoea Treatment in Asian Adults With Neurological Diseases</p> <p>O : to find the dose of Dysport® that would be efficacious without treatment-related adverse events and the duration of effectiveness of the drug for sialorrhoea treatment in Malaysian patients. To determine the efficacy, safety, tolerability and adverse effects of three doses of Dysport® (50MU, 100MU and 200MU) in the treatment of sialorrhoea in Asian patients with neurological disorders</p>	Completed, 2015	Interventionnel phase 2/3 Essai clinique contrôlé randomisé	NCT02425176 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425176?cond=Sialorrhoea&draw=2&rank=1
	<p>T: Randomized Double Blind Placebo Controlled Cross-Over Study of Incobotulinum Toxin A (Xeomin®) for Troublesome Sialorrhoea in Parkinson's Disease (PD)/Parkinsonism</p> <p>O : to determine whether injections of Xeomin®, a type of botulinum toxin into the glands that produce saliva (one pair just below and in front of the ear and the other just under the jaw line) are safe and effective to treat excessive saliva, or drooling in patients with Parkinson's Disease (PD)/parkinsonism.</p>	Completed, 2017	Interventionnel Essai clinique contrôlé randomisé	NCT01653132 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01653132?cond=Sialorrhoea&draw=2&rank=7
	<p>T: Evaluation of Efficacy of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Sialorrhoea in the Patient Affected by Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)</p> <p>O : to demonstrate 1 month after the injection, by a multicenter French randomized double blind study, an improvement of at least 25 % of the functional embarrassment due to saliva</p>	Completed, 2015	Interventionnel Essai clinique contrôlé randomisé	NCT01551940 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01551940?cond=Sialorrhoea&draw=2&rank=11
	<p>T: Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Multicenter Study, With an Extension Period of Dose-blinded Active Treatment, to Investigate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of NT 201 in Treating Chronic Troublesome Sialorrhoea in Various Neurological Conditions</p> <p>O : to investigate the efficacy and safety of two different dose levels of NT 201 (75 U or 100 U per cycle), compared with placebo, in reducing the salivary flow rate</p>	Completed, 2018	Interventionnel phase 3 Essai contrôlé randomisé	NCT02091739 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091739?cond=Sialorrhoea&draw=2&rank=17

Bavage	<p>T: Phase 2/3 Application of Botulinum Neurotoxin Type A in Salivary Glands as a Treatment of Chronic Drooling in Patients With Cerebral Palsy: A Controlled Clinical Trial. O : to evaluate the safety and efficacy of botulinum toxin-A in salivary glands as a treatment for decrease drooling in patients with cerebral palsy and evaluate the long-term effects and tolerance .</p>	Non précisé, 2012	Interventionnel Essai clinique contrôlé randomisé	NCT01489904 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489904?cond=Sialorrh&draw=2&rank=20
Bavage	<p>T : Randomized Double Blind Placebo Controlled Cross-Over Study of Incobotulinum Toxin A (Xeomin®) for Troublesome Sialorrhoea in Parkinson's Disease (PD)/Parkinsonism and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) O : to evaluate the safety and efficacy of Incobotulinum Toxin A (Xeomin®) injections into the parotid and submandibular glands in patients with Parkinson's Disease/Parkinsonism and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) with troublesome sialorrhoea.</p>	Withdraw, 2013 Pas de recrutement possible	Interventionnel Essai clinique randomisé	NCT01565395 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565395?cond=Sialorrh&draw=2&rank=21
Sténose du canal de sténon	-	-	-	-
Syndrome de Frey	-	-	-	-
APPAREIL MANDUCATEUR				
Dysfonctionnement de l'appareil manducateur	<p>T : Comparison of Botulinum Toxin Versus Placebo Injections to Temporalis and Masseter Muscles in the Management of Myofascial Pain Disorder: A Randomized Clinical Trial O: to determine whether the injection of botulinum toxin A or placebo (unpreserved 0.9% sodium chloride) into the masseter and temporalis muscles provides pain relief and improved jaw function in those who suffer from myofascial pain disorder.</p>	Not yet recruiting, 2020	Interventionnel Essai clinique randomisé	NCT03223298 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03223298?cond=Cranio-mandibular+Disorders&draw=3&rank=113
DAM + bruxisme	<p>T: Phase 1 Study of Role of Botox in Myofascial Temporomandibular Disorder O: to establish the safety and efficacy of botox in treating TMD associated with bruxism</p>	Withdraw , 2018 Manque de financement	Interventionnel phase 1 Essai clinique randomisé	NCT02202070 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02202070?cond=Cranio-mandibular+Disorders&draw=3&rank=104
Bruxisme	<p>T : Effects of Botulinum Toxin type A (Meditoxin®) on Sleep Bruxism by Different Injection Sites Evaluated by Polysomnography. O : to evaluate the effect of Botulinum toxin type A(Meditoxin®) on bruxism using polysomnography and determine which site is most appropriate for injection to obtain maximal effects.</p>	Unknown, 2011	Interventionnel phase 4 Essai clinique contrôlé randomisé	NCT01336439 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336439?term=botulin+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Bruxism&age=12&rank=2

Bruxisme	<p>T : Phase 1 Study of Role of Botox in Myofacial temporo-mandibular Disorder O : to establish the safety and efficacy of botox in treating TMD associated with bruxism.</p>	Withdraw, 2018 (Manque de financement)	Interventionnel phase 1 Essai clinique croisé randomisé en double aveugle	NCT02202070 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02202070?term=botulin+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Bruxism&age=12&rank=3
	<p>T : Double blind, placebo controlled, randomized clinical trial of the safety and efficacy of botulinum toxin type A (BOTOX) in bruxism O : to determine whether botulinum toxin helps patients with bruxism</p>	Unknown, 2010	Interventionnel phase 4 Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	NCT00908050 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00908050?term=botulin+toxin+OR+Dysport+OR+Xeomin&cond=Bruxism+AND+%22Bruxism%22&age=12&rank=1
Hypertrophie du masséter	<p>T: Prospective Evaluation of Xeomin Cosmetic in the Management of the Masseter Using Two Different Injection Techniques O : to evaluate the efficacy and safety of two injection techniques in the management of masseteric hypertrophy using Xeomin Cosmetic.</p>	Completed, 2017	Interventionnel phase 4 Essai Clinique randomisé	NCT03376464 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03376464?cond=Masseter+Muscle+Hypertrophy&rank=1
	<p>T: A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase II Optimal Dose-finding Study to Determine Safety and Efficacy of Medytoxin® in Subjects in Benign Masseteric Hypertrophy O : to Determine the Safety and Efficacy of Meditoxin® in Subjects in Benign Masseteric Hypertrophy.</p>	Unknown, 2015	Interventionnel phase 2 Essai clinique randomisé	NCT02292472 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292472?cond=Masseter+Muscle+Hypertrophy&rank=3
	<p>T: Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) Treatment of Masseter Muscle Hypertrophy O : evaluate the safety and efficacy of a range of doses of botulinum toxin Type A (BOTOX®) for the treatment of patients with bilateral Masseter Muscle Hypertrophy</p>	Completed, 2018	Interventionnel phase 2 Essai clinique randomisé	NCT02010775 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02010775?cond=Masseter+Muscle+Hypertrophy&rank=4
SYSTÈME OCULAIRE				
Syndrome larme de crocodiles	<p>T : Determination of the Optimum Delivery Route for the Intraglandular Administration of Botulinum Toxin A in Patients With Refractory Epiphora O : to conduct a randomized clinical trial in patients with functional tearing comparing the transcutaneous delivery route of BTX-A to the transconjunctival delivery route</p>	Completed, 2012	Interventionnel phase 2 Essai clinique randomisé	NCT01282541 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282541?cond=Crocodile+Tears&rank=1

AUTRES				
Dystonie du voile du palais	<p>T: Outcome of Botulinum Toxin Treatment for Oromandibular Dystonia O : to describe the efficacy of this procedure, by a retrospective systematic review of patients medical charts</p>	Completed, 2017	Observationnel	NCT03363113 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363113?cond=oro-mandibular&rank=2
	<p>T: A Pilot Dose Ranging Study of Dysport® (AbobotulinumtoxinA) in the Treatment of Oromandibular Dystonia O: to evaluate the efficacy and safety of a low dose of Dysport® deemed tolerable during phase 1 in subjects with oromandibular dystonia (OMD).</p>	Completed, 2017	Interventionnel Essai clinique	NCT01921270 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01921270?cond=oro-mandibular&rank=5
Dysphonie spasmodique	<p>T : Botox Drug Use Investigation (Spasmodic Dysphonia) O : to collect and assess information on the safety and efficacy of BOTOX injections in subjects with a diagnosis of spasmodic dysphonia in daily clinical practice.</p>	Active, not recruiting, 2018	Observationnel Etude prospective	NCT03543150 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03543150?term=Botox+OR+dysport+OR+Xeomin&cond=Spasmodic+Dysphonia&rank=2
	<p>T : The Effect of Vocal Rest Versus Vocalization Following Xeomin® Injections in Spasmodic Dysphonia O : to compare the effects of vocal rest versus continuous vocalization for one hour immediately following botulinum toxin injections for adductor spasmodic dysphonia.</p>	Enrolling by invitation, 2017	Interventionnel Essai Clinique croisé randomisé	NCT03129087 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03129087?term=Botox+OR+dysport+OR+Xeomin&cond=Spasmodic+Dysphonia&rank=3
Maladie de Hailey-Hailey	<p>T: Evaluation of the Improvement of Quality of Life of Patients Suffering From Hailey Hailey or Darier Disease After Injections of Botulism Toxin Into Large Folds. (ToxHD) O : to estimate the distribution of the variation of quality of life at M1 vs. baseline</p>	Active, not recruiting	Interventionnel phase 1 Essai clinique	NCT02782702 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782702?cond=Hailey+Hailey+Disease&rank=1
Syndrome de Meige	-	-	-	-

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : TRIBOUILLARD

Prénom : Hélène

Titre de la thèse : Élaboration d'une méthodologie de validation des indications hors autorisation de mise sur le marché de la toxine botulique de type A au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille : Exemple du bavage chez l'adulte

Mots-clés : toxine botulique de type A, indication thérapeutique, usage hors Autorisation de Mise sur le marché (hors AMM), revue de la littérature, bavage

Résumé :

La toxine botulique de type A (BoTn A), puissant poison naturel aux propriétés anticholinergiques suscite un engouement grandissant, qui s'étend bien au-delà des mentions légales de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ces pratiques ainsi que le budget dépensé ont conduit l'équipe pharmaceutique du CHU de Lille à vouloir constituer un référentiel d'indications. La méthodologie mise au point comprend quatre étapes : (1) État des lieux de son utilisation au sein de l'établissement sur un an (2) Revue de la littérature jugeant de son efficacité et de sa tolérance dans les principales indications hors AMM recueillies, (3) Élaboration d'avis d'experts en l'absence de haut niveau de preuve et (4) Validation institutionnelle. Ce mémoire porte sur la mise en application des points (1), puis (2) illustré par l'exemple du bavage chez l'adulte. L'étude comptait 1567 injections pour 933 patients dont 85% d'adultes. Les injections hors AMM représentaient 30% des injections pédiatriques (n=56/132) portant sur dix indications, et 20% chez l'adulte (n=239/1140) portant sur 32 indications évaluées selon l'âge, la spécialité pharmaceutique et l'indication. Dans le bavage, le niveau de preuve reste très limité en raison du faible nombre de patients traités et de l'hétérogénéité des tests évaluant l'efficacité. Un avis d'expert est donc requis. Malgré son caractère chronophage, la méthodologie élaborée s'avère constructive. Toute utilisation de produit pharmaceutique devrait en toute rigueur suivre un schéma similaire. C'est effectivement le seul moyen d'objectiver le bienfondé de l'utilisation d'un produit pharmaceutique dans une population définie.

Membres du jury :

Président :

Professeur Pascal ODOU, *Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille – CHU de Lille*

Directeur de mémoire :

Docteur DELANNOY-ROUSSELIÈRE Chloé, *Pharmacien, Praticien Hospitalier - CHU de Lille*

Assesseurs :

Professeur Jean-Marc CHILLON, *Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie d'Amiens – CHU d'Amiens*

Docteur Angélique LEROY-COTTEAU, *Pharmacien, Praticien Hospitalier - CHU de Lille*