

Journée ACOPHRA du 4 décembre 2003

« Techniques Réparatrices : de la Toxine Botulinique à la Chirurgie »

Conférence Docteur C. GURY - Hôpital Sainte Anne - Toxine Botulinique

Aspects réglementaires et indications

Sont actuellement commercialisées :

Deux toxines botuliniques de sérotype A : BOTOX® des laboratoires Allergan et DYSPORT® des laboratoires Ipsen. Les laboratoires Allergan commercialisent par ailleurs Vistabel® réservé à l'usage en cosmétologie et faisant l'objet d'une réglementation particulière. Depuis deux ans, une toxine de sérotype B est commercialisée sous le nom de NEUROBLOC®.

Ces médicaments sont sur liste I agréé aux collectivités et soumis à la réserve hospitalière. Ils ne sont pas rétrocédables. Les indications de l'AMM sont restreintes par rapport aux champs des indications en pratique clinique.

Quelle peut être l'attitude d'un pharmacien hospitalier face à une prescription hors AMM ? Les indications de l'AMM sont :

- le blépharospasme
- le torticolis spasmodique
- les spasticités des membres supérieurs suite à des accidents vasculaires cérébraux ou les spasticités de déformation des membres inférieurs, notamment le pied equin chez l'enfant.

Les principales indications hors AMM sont les suivantes :

- la crampe de l'écrivain
- l'hypersialorrhée
- les dysphonies laryngées
- les spasticités de l'adulte hors infirmes moteurs cérébraux
- les fissures annales
- les rides d'expression

En vertu de la liberté de prescription, tout médecin peut prescrire un principe actif en dehors de son AMM si le médicament bénéficie déjà d'une AMM, s'il le signale sur l'ordonnance et dans ce cas, le médicament ne sera pas remboursé.

Les conditions requises pour prescrire hors AMM sont les suivantes :

- ne pas faire courir de risque injustifié et ne pas proposer comme salubre ou sans danger un remède insuffisamment éprouvé
- assurer des soins au patient de manière consciencieuse et dévouée et fondés sur les données acquises de la science. A ce sujet, ces données sont souvent en décalage avec les AMM demandées et obtenues par les laboratoires car elles sont rarement contemporaines.

La prescription d'un médicament dans une indication ne figurant pas dans son AMM n'est ni une faute civile ni un manquement aux règles de l'art.

Il incombe aux médecins pratiquant les injections de toxine de faire la preuve scientifique du bien-fondé de l'utilisation de ces médicaments dans l'indication choisie. Cette preuve repose sur des études cliniques dont les résultats sont sans équivoque (éviter les études ouvertes avec un effectif faible) publiées dans des revues de reconnaissance internationale avec comité de rédaction ou avis d'experts ou conférence de consensus reposant sur des preuves scientifiques indiscutables. Attention cependant, l'information éclairée du patient n'est pas suffisante car la preuve d'avoir réalisé cette information revient au médecin qui doit donc faire signer un formulaire par le patient.

Si les données scientifiques sont insuffisantes à justifier la prescription, elle devra se faire dans le cadre d'une loi Huriet.

Rappel : toute prescription engage la responsabilité du prescripteur en cas d'accident ou d'incident, le bien-fondé de cette utilisation sera à évaluer selon l'importance et la pertinence des travaux scientifiques publiés dans le domaine.

Le pharmacien étant le garant de la bonne utilisation des médicaments à l'hôpital, il devra apprécier les conditions d'utilisation de la toxine botulinique, s'assurer des données acquises de la science pour l'indication choisie et protocoliser cette utilisation en collaboration avec le prescripteur.

Quels sont les médecins autorisés ?

La restriction à certaines catégories de spécialistes a été supprimée du RCP car le nombre de spécialistes susceptibles d'en bénéficier était trop important. Il est simplement précisé que le médecin spécialiste prescripteur doit avoir une bonne expérience de l'utilisation, ce qui implique un rôle assez important du compagnonnage dans le domaine.

Ce médicament fait partie de la réserve hospitalière, il doit donc être prescrit dans un établissement de santé public ou privé sous la responsabilité d'un prescripteur spécialiste ou non spécialiste sous la responsabilité d'un chef de service.

La toxine botulinique réservée à l'usage cosmétique, VISTABEL, a un statut tout à fait original. Il sort du monopole pharmaceutique puisqu'il peut être commandé hors circuit pharmaceutique et hors monopole directement par le prescripteur. Le choix des autorités de santé d'avoir instauré ce circuit particulier est d'autant plus étonnant que la réserve hospitalière dont il fait partie est lié au risque, semble-t-il surévalué, important, présenté par ce type de substance. Il est donc particulièrement étonnant qu'un même produit échappe au monopole pharmaceutique alors qu'il est en réserve hospitalière par ailleurs sous une forme strictement identique.

Dans les établissements publics de santé, la rétrocession n'est pas possible. L'approvisionnement doit être effectué par la pharmacie d'usage intérieur, la prise en charge des patients hospitalisés ou vus en consultation sera effectuée par l'institution dans le cadre du budget global.

Dans les établissements de santé privés, si le patient est hospitalisé, ce médicament fera partie du forfait médicament par discipline définie par établissement. En consultation, l'achat reste à la charge des patients sans remboursement par la CPAM.

L'inégalité entre le secteur public et le secteur privé pour les patients vis à vis de la prise en charge de leur pathologie est à souligner.

Cas des cliniques esthétiques : leur assimilation à des établissements de santé est controversée. En effet, selon la définition d'un établissement de santé, c'est un lieu où doivent se réaliser des actes de diagnostic, de surveillance, de traitement de malades, de blessés et de femmes enceintes. Les interventions pour des motifs autre que thérapeutiques ne semblent pas relever d'un établissement de santé donc ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur, c'est pourquoi ces établissements ne pouvant s'approvisionner par le circuit pharmaceutique, le statut de VISTABEL a été instauré avec commande en direct.

Aspects médico-économiques

Il est apparu assez rapidement que la présentation BOTOX qui contient 100 unités par flacon et la présentation DYSPORT qui en contient 500 n'étaient pas bio-équivalentes.

Historiquement, entre 90 et 94, seule la spécialité DYSPORT était commercialisée. La spécialité BOTOX est arrivée en 1995. Il a semblé pertinent de rechercher à quoi correspondait la différence de prix entre les deux spécialités à l'occasion du changement pour une consommation équivalente : il y a avait plus de 20 % de différence en prix.

Quelques articles scientifiques mentionnaient des différences entre l'efficacité des unités quantifiant la toxine dans les deux présentations mais ils étaient insuffisants. Il était donc pertinent de chercher à déterminer un facteur de conversion et d'établir le prix réel efficace à partir des prix communiqués par les laboratoires. Un essai randomisé en double aveugle avec des cross over sur trois périodes ont permis d'inclure 54 patients pendant deux ans pour l'indication du torticolis spasmodique à l'hôpital Sainte Anne.

L'évaluation de l'efficacité du traitement se faisait au moyen d'une échelle TSUI pour les handicaps fonctionnels, TWSTRS pour la douleur et également l'évaluation de la durée d'action de la toxine. Ont été administrés par ordre aléatoire par tranche de 4 mois, 100 unités BOTOX, 300 unités DYSPORT, 400 unités DYSPORT. Lorsqu'on partait d'une quantité X d'unités BOTOX, on multipliait par 3 ou par 4 nombre d'unités DYSPORT.

Conclusion : lorsqu'un patient est équilibré avec X unités BOTOX, il convient d'utiliser un facteur multiplicatif de 3 pour retrouver une bonne efficacité avec la toxine DYSPORT. Le facteur précis de conversion doit se situer légèrement en-dessous de 3. Cette différence d'efficacité entre les toxines proviendrait d'une nature chimique quelque peu différente : DYSPORT étant plus riche en protéines actives et diffusant mieux que BOTOX. Elle pourrait également présenter des effets secondaires plus diffus : essentiellement liés à une dose trop importante injectée et consistent souvent à une hypo activité du muscle, toujours réversible. Il est de toute façon indispensable d'adapter la posologie en fonction de l'évolution dans le temps des contractions musculaires observées. Il est parfois nécessaire de modifier la posologie avant de changer le type de muscle injecté.

Exemple : dans le traitement du torticolis spasmodique, on peut observer en cas de surdosage des troubles de la déglutition avec risque de fausse route.

Parmi les indications hors AMM, en développement actuellement, sont cités l'hyperhydrose qui permet d'éviter les interventions chirurgicales avec une action de 5 à 6 mois de la toxine après injection, les fissures anales avec une cicatrisation sans effets secondaires et permettant d'éviter une intervention chirurgicale, les dysphonies laryngées qui sont des contractions anormales des cordes vocales.

L'utilisation de ce médicament depuis plus de 20 ans n'a pas permis de mettre en évidence des effets indésirables au long cours, puisqu'une repousse axonale se produit, nécessitant d'ailleurs des ré-injections fréquentes. Les examens histologiques n'ont pas permis de mettre en évidence d'anomalie histologique de type atrophie.

Une dernière remarque : le VISTABEL est une présentation toxine botulique de la même nature que celle de BOTOX avec 100 unités par flacon mais est deux fois plus cher.

Fin de la conférence de Monsieur C. GURY
