

## Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques à base de toxine botulinique A ou B

### Dénomination

Azzalure 10 unités Speywood/0,05 ml poudre pour solution injectable	Beaufour Ipsen Pharma
Bocouture 4 unités/0,1 ml poudre pour solution injectable	Merz Pharmaceuticals GmbH
Botox 50, 100, 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable	Allergan France SAS
Dysport 300, 500 unités Speywood, poudre pour solution injectable	Ipsen Pharma
Neurobloc 5000 U/ml, solution injectable	Eisai LTD
Vistabel 4 unités Allergan/0,1 ml, poudre pour solution injectable	Allergan France SAS
Xeomin 100 unités DL <sub>50</sub> , poudre pour solution injectable	Merz Pharmaceuticals GmbH

### Substance active

Azzalure, Bocouture, Botox, Dysport, Vistabel, Xeomin :	Toxine botulinique de type A
Neurobloc :	Toxine botulinique de type B

### Statut d'enregistrement

Spécialité	Date d'octroi de l'AMM	Procédure d'enregistrement	Date de commercialisation
Azzalure	27/03/2009	décentralisée	28/04/2009
Bocouture	15/09/2010	reconnaissance mutuelle	30/09/2010
Botox	22/08/2000	nationale	25/09/2000
Dysport	11/10/1993	nationale	19/12/1994
Neurobloc	22/01/2001	centralisée	01/06/2001
Vistabel	20/02/2003	reconnaissance mutuelle	22/11/2004
Xeomin	08/01/2008	reconnaissance mutuelle	22/05/2008

### Indications et posologie

Les spécialités Botox, Dysport, Neurobloc et Xeomin sont réservées à l'usage hospitalier et indiquées dans le traitement de différentes affections, essentiellement neurologiques :

	Botox	Dysport	Neurobloc	Xeomin
Spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs	X (adultes et enfants de plus de 2 ans)	X (adultes uniquement)		X (adultes uniquement)
Déformation dynamique du pied en équin (chez l'enfant)	X	X		
Torticolis spasmodique	X	X	X	X
Spasme hémifacial	X	X		
Blépharospasme	X	X		X
Troubles de l'oculomotricité	X			
Hyperhydrose axillaire sévère	X			

Il convient de respecter un intervalle minimal de 2 mois entre les 2 séances d'injection dans les indications blépharospasme, spasme hémifacial, torticolis spasmodique et Troubles de l'oculomotricité, de 3 mois dans la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs de 4 mois dans l'hyperhydrose.

Les spécialités Azzalure, Bocouture et Vistabel sont les seules autorisées dans une indication esthétique : la correction temporaire des rides intersourcilières modérées à sévères, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important. Elles sont réservées à l'usage professionnel et la prescription est réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie et en chirurgie de la face et du cou et chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie. Il convient de respecter un intervalle minimal de 3 mois entre les 2 séances d'injection.

Quelle que soit l'indication (neurologique ou esthétique), l'injection doit être réalisée par un médecin ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique.

Ces produits sont utilisés en injections sous-cutanées ou, pour certains, intramusculaire, après repérage des muscles cibles à injecter. Les doses, le nombre de sites à injecter et la fréquence d'administration varient selon les indications et les réponses cliniques observées.

**Etant donné l'absence d'harmonisation des systèmes d'unités pour les différentes préparations de toxines botuliniques commercialisées, les doses à administrer ne sont pas interchangeables entre spécialités.**

### Profil de sécurité d'emploi observé après commercialisation

Les toxines botuliniques produites par la bactérie *Clostridium botulinum* contiennent des neurotoxines qui agissent en bloquant de façon réversible la libération d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires ce qui empêche l'activation des récepteurs cholinergiques responsables de la mise en activité des fibres musculaires.

En juillet 2006, le Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance a évalué pour les spécialités contenant de la toxine botulinique alors commercialisées, les risques d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection. Des cas de faiblesse musculaire excessive, de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation, fatales dans de très rares cas, avaient en effet été rapportés, en rapport avec la diffusion de la toxine à distance du site d'administration.

Les effets indésirables rapportés sont en grande majorité transitoires et régressent spontanément en quelques semaines. Les effets graves sont rares, le taux de notification des cas graves au niveau mondial avec chacune de ces spécialités commercialisées, quelle que soit l'indication, étant inférieur à 5/10 000 injections.

L'évolution en a exceptionnellement été fatale. L'analyse de ces cas retrouve des facteurs de risque associés tels qu'une maladie neurologique sous-jacente, des co-morbidités associées ou des antécédents de dysphagie ou de pneumopathie d'inhalation.

### Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

A la suite de cette évaluation, les mises en garde et les effets indésirables du RCP de ces spécialités ont été renforcés et une [lettre d'information](#) a été adressée à tous les professionnels de santé concernés en juillet 2007.

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend notamment :

- une pharmacovigilance renforcée avec notamment la transmission régulière dans le cadre des rapports périodiques de pharmacovigilance :
  - des cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la diffusion de la toxine (pour lesquels un accord de terminologie MedDRA a été établi afin d'en faciliter l'analyse) et recherche systématique des facteurs de risques associés
  - des cas d'usage hors AMM
- des outils de minimisation du risque, en cours de validation par l'Afssaps, avec la mise à disposition :
  - d'un programme d'éducation destiné aux médecins utilisateurs, axé sur les modalités d'injections et les risques liés à la diffusion de la toxine ;
  - d'une information aux patients précisant les effets indésirables à repérer et la notice du produit.
- des études d'utilisation pour chacune des spécialités, soit européennes avec participation de la France soit nationales, permettant de préciser :
  - Les caractéristiques des prescripteurs, des patients recevant des injections.
  - La compliance des prescripteurs aux recommandations de l'AMM en termes d'indication, de contre-indication, de dose injectée et de respect des intervalles entre les injections.

Les résultats d'une 1<sup>ère</sup> étude montrent qu'en Europe, l'utilisation la plus répandue chez l'adulte est en esthétique (41%). Le traitement des troubles du mouvement représente 23% des indications. L'utilisation hors-AMM est majoritairement faite en urologie chez l'adulte (12%). Chez l'enfant, la spasticité est l'indication principale (81%). Enfin, un patient est traité 2 fois par an en moyenne, avec un intervalle de 6 mois entre chaque injection. Ces données devront être complétées par les résultats des autres études d'utilisation.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'injection de toxine botulinique doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique ([coordonnées](#) disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) ou dans le dictionnaire Vidal).

Les RCP de ces produits sont consultables sur le [répertoire des spécialités pharmaceutiques](#)

Ont participé à la rédaction de la fiche :  
E. Monzon, BH Pham, C Saussier, S Bekkai, A de Verdelhan (Afssaps)