



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**SÉANCE D'INJECTION UNILATÉRALE OU BILATÉRALE  
DE TOXINE BOTULIQUE AU NIVEAU DU CREUX AXILLAIRE**

Classement CCAM : non classé - Code provisoire : 06NC100

**OCTOBRE 2006**

**Service évaluation des actes professionnels**

Ce dossier est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**  
Service communication  
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **octobre 2006**.

**HAS (Haute Autorité de santé)**

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© Haute Autorité de santé - 2006

## L'ÉQUIPE

---

Ce dossier a été réalisé par le Dr Julie Biga, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mireille Cecchin, documentaliste, assistée de Sylvie Lascols, sous la direction du Dr Frédérique Pagès, docteur ès sciences.

L'organisation de la réunion et le secrétariat ont été réalisés par Félix Muller.

.....  
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

Service évaluation des actes professionnels  
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin  
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

## TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE.....	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	9
INTRODUCTION .....	10
CONTEXTE .....	11
I. PATHOLOGIE CONCERNÉE : L'HYPERHIDROSE .....	11
I.1 ANATOMIE FONCTIONNELLE.....	11
I.2 PRÉSENTATION CLINIQUE DE L'HYPERHIDROSE FOCALE .....	11
I.3 GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE .....	12
I.4 PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'HYPERHIDROSE.....	12
I.5 ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPERHIDROSE AXILLAIRE .....	12
II. DESCRIPTION TECHNIQUE .....	12
II.1 TECHNIQUE À ÉVALUER : TRAITEMENT PAR INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE.....	12
II.2 TRAITEMENTS ALTERNATIFS .....	13
III. CONDITIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DE L'ACTE EN FRANCE .....	15
IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES .....	15
ÉVALUATION .....	16
I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE .....	16
I.1 RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	16
I.2 EFFICACITÉ DE L'ACTE .....	18
I.3 SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE .....	19
I.4 PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE .....	20
I.5 DOSAGE ET FRÉQUENCE DES INJECTIONS .....	21
I.6 CONDITIONS D'EXÉCUTION.....	21
I.7 IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE.....	22
II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL .....	22
II.1 AVIS PRÉALABLE DU GROUPE AVANT RÉUNION.....	22
II.2 DISCUSSION LORS DE LA RÉUNION .....	23
II.3 CONCLUSIONS DU GT.....	25
III. ESTIMATION DE LA POPULATION-CIBLE .....	26
III.1 DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	26
III.2 DONNÉES DES PROFESSIONNELS .....	26
III.3 CONCLUSION .....	26
CONCLUSION.....	27
ANNEXES .....	28
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS.....	28

<b>II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL .....</b>	<b>30</b>
<b>III. ACTES EXAMINÉS AU COURS DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL .....</b>	<b>30</b>
<b>IV. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT .....</b>	<b>30</b>
<b>V. AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE.....</b>	<b>30</b>
<b>VI. ÉCHELLE D'AUTOÉVALUATION <i>HYPERHIDROSIS DISEASE SEVERITY SCALE</i>.....</b>	<b>33</b>
<b>VII. RÉSUMÉ DES ARTICLES ANALYSÉS .....</b>	<b>34</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>36</b>
<b>AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ .....</b>	<b>38</b>

## SYNTHÈSE INTRODUCTION

---

L'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique (ou botulinique) au niveau du creux axillaire est proposée dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire résistant aux traitements locaux, et entraînant un retentissement psychologique et social important.

Très souvent essentielle, l'hyperhidrose focale est de mécanisme physiopathologique inconnu, et peut engendrer un handicap social entravant les activités quotidiennes. La prévalence de l'hyperhidrose axillaire sévère a été estimée à 0,5 % aux États-Unis en 2003.

L'acte n'est pas inscrit dans la CCAM en France, et donc non pris en charge. Il est inscrit à la nomenclature américaine.

L'évaluation de l'injection de toxine botulique A au niveau du creux axillaire est une autosaisine de la HAS, en raison de la nécessité d'une évaluation coordonnée de l'acte et du médicament (la toxine botulique A a reçu l'AMM en France en 1993 pour Botox<sup>®</sup>, et un avis favorable de la Commission de la transparence en 2003 pour cette indication).

La Haute Autorité de santé a évalué le Service attendu ou rendu de cet acte, afin de rendre un avis sur son inscription à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale, et sur les conditions de réalisation de l'acte.

## MÉTHODE

La méthode proposée par la HAS, pour évaluer le Service attendu ou rendu des actes professionnels, est fondée sur l'analyse des données scientifiques identifiées et la position des professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire sur les articles publiés entre janvier 1986 et avril 2006 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline, Pascal, The Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse et INAHTA HTA Database*). Deux cent soixante-trois références bibliographiques ont été obtenues, dont 21 sont citées dans ce rapport.

## RÉSULTATS

### Littérature analysée

Les études suivantes ont été retenues :

- Pour l'efficacité : 1 essai contrôlé randomisé et 1 série de cas ;
- Pour les complications : 1 recommandation, 2 séries de cas ;
- Pour la place dans la stratégie de prise en charge : 2 recommandations ;
- Pour l'impact sur la qualité de vie : 1 ECR et 2 séries de cas ;
- Avis de la Commission de la transparence du 26 novembre 2003.

### Efficacité

L'efficacité de la toxine botulique dans l'hyperhidrose axillaire est soutenue par un ECR (n = 40) ayant montré un taux de succès de 75 %, contre 15 % avec placebo sur le score de sévérité HDSS (*Hyperhidrosis Disorder Severity Scale*), et une série de cas ayant trouvé une réponse pour 85 % des sujets traités par toxine botulique A. Pour la Commission de la transparence, à 4 semaines, 80 à 90 % des sujets sont répondeurs.

### Sécurité

Les injections de toxine botulique A dans le creux axillaire génèrent des complications rares (< 5 %) et peu sévères. Sur une série de cas incluant 146 patients, 3 sudations extra-axillaires ont été retrouvées, une sensibilité au toucher axillaire dans 2 cas, une douleur au site d'injection dans 2 cas et une sensation d'étourdissement après injection dans 1 cas.

### **Conditions d'exécution**

La dose à injecter est de 50 unités de Botox en injection intradermique stricte, répartie uniformément en plusieurs sites de la zone d'hyperhidrose de chaque aisselle, distants les uns des autres d'environ 1 à 2 cm. L'injection est à répéter tous les 7 mois en moyenne.

La Commission de la transparence rappelle que l'injection doit être réalisée par un spécialiste ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'AMM. Dans le cadre du bon usage du médicament, la Commission recommande qu'un suivi adapté (dermatologue, psychiatre) soit instauré pendant le traitement, afin d'évaluer l'impact psychosocial de celui-ci. Botox<sup>®</sup> est un médicament de réserve hospitalière.

### **Place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique**

La Commission de la transparence a précisé que « pour les formes sévères, résistantes aux traitements locaux, et entraînant un retentissement psychosocial important, les alternatives sont chirurgicales (sympathectomie, exérèse des glandes sudoripares)[...]. L'injection de toxine botulique constitue une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie. »

Deux recommandations internationales positionnent l'injection de toxine botulique comme une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie.

### **Impact sur la qualité de vie**

Dans une série de cas (n = 146), à 4 semaines (S4), le score moyen DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) s'est amélioré de 8,8 points ; 72 % des patients ont obtenu une diminution d'au moins 5 points à la semaine S4, et 76 % à S12 après traitement ; 55 % ont obtenu une régression complète de la gêne à S4 et 53 % à S12.

Une autre série de cas (n = 70) a montré une amélioration de tous les critères mesurant les syndromes anxieux et dépressifs, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie après injection de toxine botulique A à S4.

Dans l'ECR, la toxine botulique A a produit une amélioration des activités quotidiennes jusqu'alors limitées ( $p < 0,01$ ), aussi bien qu'une amélioration du travail et du fonctionnement social et également dans toutes les incapacités ( $p < 0,05$ ).

### **Avis du groupe de travail**

#### **Bénéfice/risque**

Les indications du traitement par injection de toxine botulique dans le creux axillaire sont l'hyperhidrose axillaire sévère résistant aux traitements locaux. L'injection de toxine botulique A constitue un traitement d'une exceptionnelle efficacité dans cette indication. Aucune complication sévère n'est induite par l'injection de toxine botulique dans le creux axillaire ; les complications sont rares et transitoires.

#### **Gravité de la pathologie**

L'hyperhidrose axillaire est une pathologie invalidante (socialement, professionnellement), pouvant générer des complications infectieuses, des irritations, des pathologies dermatologiques, etc.

#### **Place dans la stratégie thérapeutique**

Le GT s'accorde pour suivre les recommandations internationales définissant la place de l'injection de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire.

#### **Modalités d'injection et conditions d'exécution**

La durée moyenne est d'environ 7 mois, en général moins d'un an. Les injections, en fonction de la réponse du patient doivent donc être renouvelées pour maintenir l'effet, et selon la gêne

progressivement ressentie par le patient. La toxine botulique est un traitement suspensif. Le GT souhaiterait suivre l'avis de la Commission de la transparence qui demande un recueil de données sur le nombre d'injections et leur répétition.

Une consultation psychiatrique n'est pas un préalable nécessaire à l'instauration d'un traitement par toxine botulique A. Une formation complémentaire spécialisée des médecins s'avère nécessaire pour pouvoir injecter de la toxine botulique.

### **Population-cible**

L'hyperhidrose axillaire sévère a une prévalence estimée à 0,5 % aux États-Unis. La population-cible susceptible de recourir à la toxine botulique a été évaluée à 30 000 patients par an au maximum, selon l'avis de la Commission de la transparence du 26 novembre 2003.

### **CONCLUSION**

Intérêt thérapeutique : il s'agit d'un acte indiqué dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux. Les études analysées, de faible niveau de preuve évoquent une efficacité entre 75 et 90 % des effectifs traités. Aucune complication sévère liée à l'injection de toxine botulique A n'a été rapportée, d'autant plus que celles-ci sont transitoires, et disparaissent avec l'effet du traitement. L'injection de toxine botulique au niveau du creux axillaire constitue le traitement de troisième intention pour l'hyperhidrose axillaire sévère, après les antitranspirants et les traitements topiques à base de sels d'aluminium. La chirurgie est utilisée en dernier recours ou en complément des injections de toxine botulique A en cas d'échec du traitement.

Ces données permettent de conclure que cet acte présente un intérêt thérapeutique.

Intérêt en santé publique : l'hyperhidrose axillaire peut entraîner une gêne sociale invalidante. La pathologie impliquée ne présente aucun caractère de gravité. L'impact du traitement sur la qualité de vie a été mesuré comme positif sur 3 études, incluant un total de 278 patients.

Cet acte ne présente pas d'intérêt de santé publique.

La population-cible s'élèverait à 30 000 patients par an.

Au total, eu égard au rapport bénéfice/risque satisfaisant de cet acte et eu égard au handicap fonctionnel et social généré par l'hyperhidrose axillaire sévère et résistant aux traitements locaux, le Service attendu est suffisant pour cet acte.

L'injection de toxine botulique, du fait de la bénignité relative de la pathologie concernée, du fait du caractère non invasif de cet acte, de la rareté des complications, du caractère suspensif du traitement, présente une Amélioration du service attendu modérée (niveau III).



---

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

---

<b>AMM</b> :	Autorisation de mise sur le marché.
<b>BSPS</b> :	<i>Brief Social Phobia Scale.</i>
<b>CT</b> :	Commission de la Transparence.
<b>DLQI</b> :	<i>Dermatology Life Quality Index.</i>
<b>DSM IV</b> :	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.</i>
<b>ECR</b> :	Essai contrôlé randomisé.
<b>HADS-S</b> :	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale.</i>
<b>HDSS</b> :	<i>Hyperhidrosis Disorder Severity Scale.</i>
<b>HHIQ</b> :	<i>Hyperhidrosis Impact Questionnaire.</i>
<b>RCP</b> :	Résumé des caractéristiques du produit.
<b>SCL-90-R</b> :	<i>Symptom Checklist of Derogatis.</i>
<b>SPI</b> :	<i>Social Phobia Inventory.</i>
<b>SPS</b> :	<i>Social Phobia Scale.</i>
<b>STAI</b> :	<i>State-Trait Anxiety Inventory G Form X 2.</i>

## INTRODUCTION

---

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels, et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de la décision d'admission de ces actes au remboursement par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam).

L'évaluation du Service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du Service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport concerne l'évaluation de l'acte « Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau du creux axillaire ». Cette évaluation a été réalisée suite à une autosaisine de la HAS, en raison de la nécessité d'une évaluation coordonnée de l'acte et du médicament ayant obtenu l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour cette indication.

## CONTEXTE

---

### I. PATHOLOGIE CONCERNÉE : L'HYPERHIDROSE

#### I.1 Anatomie fonctionnelle

Des deux catégories apocrines et eccrines de glandes sudoripares (au nombre de 4 millions dispersées sur toute la surface du corps humain), seules les glandes eccrines sont impliquées dans la thermorégulation et responsables de l'hyperhidrose. Elles sont présentes sur la totalité du corps, mais leur densité est exceptionnellement importante au niveau des creux axillaires, des régions palmaires et plantaires (1). La sudation, exercée par les glandes eccrines est contrôlée par le système nerveux sympathique, et est régulée par la libération d'acétylcholine par les terminaisons postsynaptiques (2).

#### I.2 Présentation clinique de l'hyperhidrose focale

L'hyperhidrose peut être focale ou généralisée (2). L'hyperhidrose généralisée survient le plus souvent secondairement à une pathologie infectieuse, endocrinienne, neurologique. L'hyperhidrose focale survient chez la personne en bonne santé. Il existe une définition quantitative de l'hyperhidrose définie comme la production de sueur de plus de 50 mg/min, recueillie sur une paume de main ou un creux axillaire. La méthode gravimétrique consiste à mesurer la modification de poids d'un papier-filtre placé sur la zone de peau incriminée au bout de 5 minutes. Cette méthode n'est cependant pas réalisée en routine. L'estimation de la sécrétion sudorale, et par conséquent d'une hyperhidrose, est possible également grâce au test à l'amidon de Minor et à la planimétrie de la zone humide. Le test à l'amidon de Minor est utilisé pour repérer les zones d'hyperhidrose avant traitement. Cela consiste à appliquer une solution iodée sur les surfaces pathologiques, et attendre qu'elles sèchent avant d'y saupoudrer de la poudre d'amidon. Les zones d'hyperhidrose deviennent violettes puisque la sueur dissout l'amidon, qui réagit avec l'iode.

Pour poser le diagnostic d'hyperhidrose focale, les éléments suivants sont recherchés :

- l'hyperhidrose est bilatérale et symétrique ;
- elle entrave les activités quotidiennes ;
- elle survient à raison d'au moins un épisode par semaine ;
- l'âge de début est en deçà de 25 ans ;
- il y a des antécédents familiaux d'hyperhidrose (il s'agirait d'une pathologie héréditaire) (3) ;
- l'hyperhidrose focale cesse durant la nuit (4).

Très souvent essentielle, l'hyperhidrose focale est de mécanisme physiopathologique inconnu. Elle affecterait par ordre de fréquence la paume des mains, et la plante des pieds dans 30 à 40 % des cas, la région axillaire dans 30 à 40 % des cas ; l'hyperhidrose de la face est plus rare. Le syndrome de Frey est une hyperhidrose localisée au niveau de la joue dans la région parotidienne, la salivation représentant le stimulus déclenchant (1).

L'examen clinique doit rechercher les causes d'hyperhidrose secondaire : une cause médicamenteuse (propranolol, pilocarpine, antidépresseurs tricycliques), une cause infectieuse, la thyrotoxicose, l'hypoglycémie, la ménopause et les facteurs environnementaux (2).

### I.3 Gravité de la pathologie

L'hyperhidrose peut engendrer un handicap social, entravant les activités quotidiennes. Les patients doivent par exemple changer de vêtements plusieurs fois par jour (4). Par ailleurs, la sueur profuse peut générer des odeurs désagréables, et dans les cas sévères, provoquer une macération douloureuse de la peau qui peut se compliquer de dermatite, voire d'une infection (5).

### I.4 Pathologies associées à l'hyperhidrose

Une hyperhidrose a été retrouvée chez 24,8 à 32,3 % (selon les échelles d'évaluation utilisées) des 375 personnes présentant une phobie sociale, lors d'une étude rétrospective utilisant les résultats des essais cliniques pour la fluoxétine, la thérapie cognitive comportementale, le clonazepam et la gabapentine. L'hyperhidrose peut démasquer un état anxieux pathologique (état névrotique, phobie sociale). C'est ainsi que les traitements psychotropes tels que la fluoxétine et la gabapentine peuvent être efficaces sur le symptôme d'hyperhidrose dans le cadre d'une pathologie psychiatrique anxieuse (6).

### I.5 Épidémiologie de l'hyperhidrose axillaire

Une enquête épidémiologique a retrouvé une prévalence de l'hyperhidrose focale en 2003, de 2,8 % aux États-Unis sur 6 800 personnes interrogées. L'hyperhidrose axillaire affectait 1,4 % de la population ; 0,5 % de la population étudiée souffrait d'hyperhidrose axillaire sévère dans cette étude, définie par des symptômes interférant fréquemment avec les activités journalières, intolérables ou difficilement supportables (7). Seulement 38 % des patients atteints avaient parlé de leur hyperhidrose à leur médecin traitant.

La difficulté à estimer la prévalence de l'hyperhidrose axillaire est liée à une perception différente de la sudation excessive suivant les patients (2).

La pathologie affecte en proportion égale les femmes et les hommes, et apparaît plus fréquente chez les 25-64 ans. L'âge moyen de début de l'hyperhidrose axillaire est de 19 ans (8).

Il n'a pas été mis en évidence de données françaises.

## II. DESCRIPTION TECHNIQUE

### II.1 Technique à évaluer : traitement par injection de toxine botulique (ou botulinique) A

#### II.1.1 La toxine botulique

La bactérie *Clostridium botulinum* produit une neurotoxine spécifique, dont six types différents sont individualisés (A à F). Les toxines botuliques sont des neurotoxines bactériennes ayant une action paralysante. La toxine se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur les terminaisons nerveuses de nerfs moteurs. Elle provoque un blocage de la libération de l'acétylcholine (9).

L'effet de la toxine botulique est lié à l'inhibition de la libération de l'acétylcholine présynaptique, impliquée dans la stimulation des glandes sudoripares.

Cet effet inhibiteur de la transmission neuromusculaire est transitoire. La toxine botulique n'est responsable d'aucune lésion (2).

- **Indications**  
En France, Botox® a obtenu l'AMM dans l'indication suivante en 2003 (10) : [...] *Adultes et enfants de plus de 12 ans : Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.*
- **Modalités techniques d'injection**  
**Préparation du produit**  
L'AMM donne les précisions suivantes (cf. dictionnaire Vidal) : *préparer une solution contenant 100 unités pour 4 ml ou 2,5 unités pour 0,1 ml.*  
  
**Posologie et mode d'administration**  
*Utiliser une aiguille de 30 gauges.  
Injecter 50 unités de Botox en injection 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. La zone d'hyperhidrose peut-être déterminée en utilisant des méthodes standardisées, comme la méthode de Minor (test à l'iode). Des doses différentes de 50 U par aisselle n'ont pas été étudiées, et ne peuvent donc pas être recommandées.  
L'amélioration clinique survient en général au cours de la première semaine suivant la séance d'injections.  
La réponse au traitement est supérieure à 4 mois et peut durer 1 an ou plus. Des injections supplémentaires peuvent être faites lorsque l'effet clinique des injections précédentes diminue, mais il est nécessaire de respecter un délai minimum de 4 mois entre 2 séances d'injections [...] La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX. En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimum entre 2 séances d'injections doit être respecté : 4 mois pour l'indication dans l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements (cf. dictionnaire Vidal).*

Le temps estimé pour l'injection de toxine botulique A dans le creux axillaire est de 40 minutes à 1 heure (20 minutes pour localiser la zone d'hyperhidrose, 20 minutes pour administrer la toxine et 20 minutes pour surveiller le patient) dans une publication (11).

La durée moyenne de l'effet antitranspirant de la toxine botulique A a été estimée à 7,6 mois (médiane : pendant 7 mois) dans une étude comprenant 113 patients, mais il y avait deux cas de longues durées, c'est-à-dire 14 et 18 mois (3).

## **II.2 Traitements alternatifs**

### **II.2.1 Les traitements topiques**

#### **Les antisudorifiques et déodorants**

Les antisudorifiques sont des produits destinés à atténuer la sécrétion de la sueur eccrine et apocrine. C'est en créant un bouchon dans l'acrosyngium (ou épithélium du canal sudoripare), que l'on parvient à bloquer le processus de transpiration. Le bouchon est essentiellement composé de sels à base d'aluminium.

Les déodorants sont des produits conçus pour diminuer ou supprimer l'odeur. Un agent antimicrobien pour combattre l'odeur est utilisé ou bien un parfum pour la masquer. La forte concentration de sels d'aluminium dans ces produits réagit à la kératine de la peau, et bloque les pores des glandes sudoripares. L'aluminium freine aussi la croissance des bactéries, ce qui aide à réduire les odeurs corporelles associées à la

sudation. Cependant, dans les cas d'hyperhidrose, l'aluminium seul n'est généralement pas assez efficace. On y ajoute de l'alcool éthylique, qui joue le double rôle d'agent d'assèchement et d'agent antibactérien (2).

#### Le chlorhydrate d'aluminium

Le chlorhydrate d'aluminium existe dans la plupart des antisudorifiques. Sa concentration est plus élevée dans les antisudorifiques que dans les déodorants. Parmi les sels d'aluminium, le chlorure d'aluminium est le plus efficace, suivi du chlorhydrate d'aluminium en association avec le zirconium et en dernier, le chlorhydrate d'aluminium utilisé seul (2).

#### Le chlorure d'aluminium hexahydrate dans une solution alcoolique

Le chlorure d'aluminium hexahydrate est commercialisé sous forme de solution alcoolique à 20 % et à 6 %. Il doit être appliqué une fois que les aisselles, les mains et les pieds ont été lavés et bien séchés. La solution est appliquée avec ou sans occlusion. L'occlusion est réalisée par la pose de papier Cellophane aux aisselles et gardée durant toute la nuit. Ce processus est répété pour deux ou trois nuits. L'irritation causée par le chlorure d'aluminium dans son véhicule alcoolique peut provoquer un picotement et une sensation de cuisson survenant surtout au début du traitement, mais ayant tendance à s'estomper par la suite. Pour prévenir ces effets indésirables, une crème à base d'hydrocortisone 1 % pourrait être appliquée 15 minutes avant l'application de la préparation ou une heure plus tard (2).

#### Le chlorure d'aluminium hexahydrate dans un gel hydroalcoolique salicylé à 4 %

Ce traitement est utilisé dans les cas d'hyperhidrose légère à modérée (2).

#### Les anticholinergiques à application locale

L'application en est facile, parce que le médicament est imprégné dans des tampons et peut être simplement étalé sur la peau. En pénétrant lentement la peau, le médicament concentre ses effets sur les glandes sudoripares, et n'affecte que très peu la mécanique générale de l'organisme. L'application topique permet donc généralement d'éliminer les effets secondaires indésirables, comme la bouche sèche. La formule d'assèchement rapide du médicament autorise l'utilisateur à employer des cosmétiques et des parfums à volonté (2).

### II.2.2 Les traitements oraux

Les anticholinergiques servent à empêcher l'acétylcholine, produite par les terminaisons nerveuses, de stimuler les récepteurs des glandes sudoripares. Par ce procédé, les anticholinergiques servent de bouclier à la glande sudoripare, en la protégeant de l'action de l'acétylcholine. Le problème de ce médicament administré par voie orale est qu'il inhibe aussi les fibres cholinergiques d'autres parties du corps, ce qui entraîne des effets indésirables systémiques (2).

Les agents inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques, comme le propranolol, sont parfois prescrits à petites doses pour calmer l'anxiété d'anticipation, et aider à prévenir la transpiration. Ces agents servent habituellement à contrôler des symptômes tels que les tremblements et la rougeur faciale. Les inhibiteurs bêta sont peu utilisés pour contrer la transpiration excessive, et quand ils sont employés, ils sont souvent combinés à un anticholinergique comme le glycopyrrolate. Le propranolol n'agit pas spécifiquement sur la transpiration (2).

### II.2.3 La chirurgie

#### L'excision chirurgicale des glandes sudoripares (curetage et liposuccion)

Ce traitement ne peut être utilisé que contre l'hyperhidrose axillaire majeure. Le procédé retire les graisses sous-cutanées et les glandes sudoripares associées (2). Les complications de l'excision chirurgicale des glandes sudoripares sont l'infection du site opératoire, la difficulté de cicatrisation, la nécrose cutanée, l'adénite axillaire, la réduction de la mobilité scapulaire (12).

#### Sympathectomie thoracique endoscopique (ETS)

Il s'agit d'un procédé chirurgical qui sectionne ou écrase les nerfs sympathiques au niveau du dermatome T2 et/ou T3. Ces nerfs fournissent des impulsions aux glandes sudoripares du visage, des aisselles et des mains. Le taux de succès est élevé, mais environ 80 % des patients expérimentent une sudation compensatoire ; cette dernière est le plus souvent modérée avec 3 à 5 % des patients exprimant leur gêne (2,13). Les autres complications de cette chirurgie sont l'infection du site opératoire, l'hémorragie, le pneumothorax, le syndrome de Claude Bernard-Horner, la lésion du nerf phrénique, etc. L'ETS est rarement recommandée pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire (12).

### II.2.4 Les traitements à visée psychique

Une tentative pour diminuer le stress par un tranquillisant mineur peut soulager le patient mais, souvent, ces tranquillisants n'induiront qu'une rémission partielle. Certains individus répondent bien à des médicaments tels que l'amitriptyline et l'hydroxyzine qui produisent des effets tranquillisants et anticholinergiques, tandis que d'autres répondent mieux aux traitements *Biofeedback* (2).

## III. CONDITIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DE L'ACTE EN FRANCE

L'acte n'a pas été identifié dans la version 2 (juillet 2005) de la CCAM.

Botox<sup>®</sup> est inscrit sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (10). Il s'agit d'un médicament de réserve hospitalière.

## IV. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

L'acte a été identifié dans la nomenclature américaine (*Tableau 1*).

**Tableau 1.** Identification de l'acte dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2006)	64650	<i>Chemodeneration of eccrine glands ; both axillae</i>
Australienne (MBS 2003)		Non identifié
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2005)		Non identifié

## ÉVALUATION

---

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. *annexe*) pour évaluer le Service attendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
2. la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

### I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### I.1 Recherche documentaire

##### I.1.1 Sources d'informations

Base de données bibliographiques consultées :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)* ;
- *Pascal (Institut de l'information scientifique et technique, France)* ;
- *National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis)*
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)* ;
- *HTA Database (INAHTA : International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*.

Autres sources :

- sites Internet des sociétés savantes compétentes pour le thème étudié
- bibliographie des articles consultés.

##### I.1.2 Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les études en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie et les résultats de la recherche, en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée. Dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur.



**Tableau 2.** Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Termes utilisés	Type d'étude/Sujet	Période	Nombre de références
<b>Toxine botulique</b>			
<b>Recommandations</b>			
Étape 1	botulinum toxins OU "botulinum toxin"/titre, resume	01/86 – 04/06	M : 39
ET			
Étape 2	guidelines OU health planning guidelines OU recommendation*/titre OU guideline*/titre OU practice guideline/type de publication OU guideline/type de publication OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences, NIH OU Consensus Development Conference/type de publication OU Consensus Development Conference, NIH/type de publication		
<b>Méta-analyses, Revues systématiques</b>			
Étape 1		01/86 – 04/06	M : 22
ET			
Étape 3	meta-analysis OU metaanalysis/titre OU meta-analysis/titre OU "meta analysis"/titre OU meta-analysis/type de publication OU "systematic review"/titre, resume		
<b>Hyperhidrose</b>			
<b>Recommandations</b>			
Étape 4	hyperhidrosis[titre, resume] OU hyperhidrosis	01/86 – 04/06	M : 1
ET			
Étape 2			
<b>Méta-analyses, Revues systématiques</b>			
Étape 4		01/86 – 04/06	M : 1
ET			
Étape 3			
<b>Revue de la littérature</b>			
Étape 4 ET Étape 1		01/86 – 04/06	M : 77
ET			
Étape 5	review literature OU "review of literature"/titre OU review/type de publication		
<b>Essais cliniques</b>			
Étape 4 ET Étape 1		01/86 – 04/06	M : 23
ET			
Étape 6	random*/titre OU randomized controlled trials OU random allocation OU double-blind method OU single-blind method OU randomized controlled trial/type de publication OU cross-over studies		
<b>Études de cohortes</b>			
Étape 4 ET Étape 1		01/86 – 04/06	M : 30
ET			
Étape 7	cohort studies OU "cohort study"/titre OU "cohort studies"/titre OU longitudinal studies OU follow-up studies		
<b>Littérature francophone</b>			
Étape 8	(hyperhidrose OU hypersudation)/titre, resume	01/73 – 04/06	P : 4
<b>Aspects psychologiques</b>			
Étape 9	hyperhidrosis/psychology	01/86 – 04/06	M : 42
<b>Études épidémiologiques</b>			
Étape 4		01/86 – 04/06	M : 16
ET			
Étape 11	(prevalence OU incidence OU epidemiol*)/titre, resume		
<b>Aspects économiques</b>			
Étape 4		01/86 – 04/06	M : 8
ET			
Étape 12	costs and cost analysis OU health care costs OU cost-benefit analysis OU cost control OU hospital costs OU cost savings OU managed care programs OU health expenditures OU economics OU hospital charges OU economics, hospital OU economics, medical OU health care sector OU cost*/titre OU economic*/titre		

### I.1.3 Critères de sélection des articles

Les études répondant aux critères suivants ont été sélectionnées : du fait de l'examen par la Commission de la transparence (CT) de la toxine botulique A en 2003 dans cette indication, seules les études postérieures à cette date sont présentées dans ce dossier. Toutes les études rétrospectives, séries de cas, essais comparatifs randomisés ou non randomisés, bien menés ont été sélectionnés. Les recommandations, conférences de consensus, méta-analyses ont été recherchées également.

### I.1.4 Littérature analysée

Les études suivantes ont été retenues :

- pour l'efficacité : 1 essai contrôlé randomisé (ECR) (14) et 1 série de cas (12) ;
- pour les complications : 1 recommandation (5), 2 études prospectives (12,15) ;
- pour la place dans la stratégie de prise en charge : 2 recommandations (4,5) ;
- pour l'impact sur la qualité de vie : 1 ECR (14) et 2 séries de cas (12,16) ;

L'analyse de la littérature s'est également basée sur l'avis de la CT en date du 26 novembre 2003 (10).

## I.2 Efficacité de l'acte

### I.2.1 Études identifiées après 2003

- Un ECR (14) a comparé en double aveugle, la toxine botulique A au placebo dans le traitement de la phobie sociale avec hyperhidrose axillaire, en combinaison avec la paroxétine. Le critère de jugement était l'échelle de sévérité de l'hyperhidrose (cf. *annexe*) : *Hyperhidrosis Disease Severity Scale* ou HDSS (17). Quarante sujets ont été aléatoirement assignés au traitement par toxine botulique A ou par placebo. Les taux de succès étaient de 75 % (15/20) pour la toxine botulique A, et de 15 % (3/20) pour le placebo sur le score HDSS ( $p < 0,001$ ) (cf. *tableau 5* en annexe).

- Une série de cas (12) a évalué l'effet de la toxine botulique sur l'amélioration de la qualité de vie de 146 patients atteints d'hyperhidrose axillaire. La réponse était considérée comme positive au traitement lorsque d'un score de base à 3 ou 4 de l'HDSS, le patient obtenait un score d'1 ou 2 après traitement. Quarante-cinq pour-cent (121 de 142) des patients ont répondu au traitement par toxine botulique A à 4 semaines, et 90 % à 12 semaines (cf. *tableau 5* en annexe).

### I.2.2 Avis de la Commission de la transparence

Les études de Naumann et al. (18,19) ont constitué les études de référence pour l'extension d'indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire (cf. *annexe*).

Les conclusions de la CT (10) sur l'efficacité sont les suivantes :

**[...] Service médical rendu**

*L'hyperhidrose axillaire primaire est une production excessive de sueur dont la cause n'est pas connue. Elle est souvent associée à une autre hyperhidrose focale, notamment palmoplantaire.*

*L'hyperhidrose est une pathologie chronique ne mettant pas en jeu le pronostic vital et n'entraînant pas de complications graves. Cependant, lorsqu'elle est sévère, elle peut altérer la qualité de vie des patients et entraîner des retentissements psychosociaux. BOTOX est un traitement symptomatique temporaire « suspensif ».*

*Dans la population de l'essai, le rapport efficacité/effets indésirables a été important. À quatre semaines après l'injection, entre 80 et 90 % des sujets sont répondeurs. Après échec des traitements locaux (topiques à base d'aluminium principalement), les alternatives sont chirurgicales : sympathectomie, excision des glandes sudoripares. BOTOX dans cette indication ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.*

*La Commission attire l'attention sur le fait que l'absence de critères diagnostiques objectifs de l'hyperhidrose (mesure quantitative de production de sueur, échelle validée dans cette pathologie) rend difficile le repérage des patients justiciables de l'indication de traitement par BOTOX.*

*Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré, compte tenu de l'absence de gravité de l'affection.*

*[...] La Commission souhaite que le laboratoire réalise un suivi des patients traités dans l'indication hyperhidrose et que les données issues de ce suivi lui soient soumises dans un délai de 18 mois.*

*Ces données portent sur la caractérisation des patients traités, l'efficacité clinique somatique et psychosociale, le nombre d'injections et leur répétition, les effets indésirables rapportés (en particulier infectieux locaux), les arrêts de traitements et leurs causes.*

L'étude de suivi n'a pas encore été réalisée par le promoteur.

**Conclusion** : l'injection de toxine botulique a montré son efficacité dans le traitement symptomatique de l'hyperhidrose axillaire.

### I.3 Sécurité, complications de l'acte

#### I.3.1 Études identifiées après 2003

- Une recommandation internationale de 2004 (5) signale que les injections de toxine botulique sont généralement bien tolérées (grade IIb). Aucune réaction allergique sévère n'a été observée. Des cas isolés de perception d'accroissement de sudation non axillaire ont été notés chez un petit nombre d'individus (< 5 %), ainsi qu'une faiblesse du membre supérieur transitoire suivant l'injection de toxine botulique. Les gradations utilisées pour cette recommandation sont colligées dans le *tableau 3* ci-dessous.

**Tableau 3.** Niveaux d'évidence utilisés dans la recommandation de Lowe *et al.*, 2004 (5).

Niveaux d'évidence	
Ia	Évidence obtenue à partir de méta-analyse d'essais contrôlés randomisés
Ib	Évidence obtenue à partir d'au moins un essai contrôlé randomisé
IIa	Évidence obtenue à partir d'au moins un essai ouvert sans randomisation bien conduit
IIb	Évidence obtenue à partir d'au moins une étude quasi-expérimentale bien conduite
III	Évidence obtenue à partir d'études non expérimentales (cas-témoins, études observationnelles)
IV	Évidence obtenue sur consensus d'experts

- Une étude clinique ouverte randomisée (15) n'a retrouvé aucun effet indésirable grave sur 96 semaines. Quelques effets indésirables mineurs à type de picotements

lors de l'injection, irritation cutanée, fatigue légère après injection ont été retrouvés. Tous les symptômes ont disparu en 1 à 4 jours.

- Une série de cas (12) a rapporté un taux de 5,5 % d'effets indésirables liés à la toxine botulique A sur un total de 146 patients. Ces effets indésirables étaient peu sévères et n'ont pas nécessité de traitement : il s'agissait d'une augmentation de la sudation extra-axillaire (3/146 : front, poitrine et cou, paumes des mains, plantes des pieds), sensibilité au toucher de l'aisselle (2/146), de douleur au site d'injection (2/146) et de sensation d'étourdissement après injection (1/146).

#### I.3.2 Effets indésirables du médicament recensés dans le Résumé des caractéristiques du produit

Le RCP du Botox® signale qu'une augmentation de la transpiration autre qu'axillaire a été rapportée chez 4,5 % des patients dans le mois suivant l'injection, sans corrélation avec les sites anatomiques affectés. On a observé que ces effets disparaissent chez approximativement 30 % des patients dans les 4 mois suivant[...] (cf. dictionnaire Vidal).

Conclusion : les injections de toxine botulique peuvent entraîner des complications rares (< 5 %) et peu sévères.

#### I.4 Place de l'acte dans la stratégie thérapeutique

Les conclusions de la CT (10) sont les suivantes concernant le médicament :

*[...] BOTOX est la seule spécialité ayant cette indication.*

##### ***[...] Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication***

*BOTOX, dans l'indication hyperhidrose, apporte une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III) par rapport à la stratégie de traitement habituelle.*

##### ***[...] Place dans la stratégie thérapeutique***

*La définition de l'hyperhidrose axillaire ne repose pas sur des critères objectifs mesurables : il n'existe pas d'échelle spécifique validée de sévérité de l'hyperhidrose et la définition d'un seuil quantitatif entre normohidrose et hyperhidrose n'est pas fixée (l'étude principale réalisée ici a inclus des patients dont la quantité de sueur produite était supérieure à 50 mg en 5 minutes par test au buvard).*

*L'appréciation par le dermatologue de la qualité de vie du patient et de son retentissement psychologique est à la base du choix du traitement.*

*Les hyperhidroses légères ou modérées peuvent être soulagées par des traitements locaux à base de sels d'aluminium. Pour les formes sévères, résistantes aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychosocial important, les alternatives sont chirurgicales (sympathectomie, exérèse des glandes sudoripares).*

*Ces alternatives invasives sont limitées par leurs effets secondaires potentiellement lourds (liés à l'anesthésie, aux complications infectieuses d'une technique invasive...) et leur efficacité qui, dans le cadre de l'hyperhidrose axillaire isolée, reste modeste. Une hyperhidrose compensatrice paradoxale non axillaire est par ailleurs retrouvée chez environ 2/3 des patients ayant subi une sympathectomie.*

*L'injection de toxine botulique constitue une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie. Avant la mise sous traitement, le retentissement psychosocial de l'hyperhidrose doit avoir été évalué lors d'une consultation psychiatrique.*

→ Une recommandation internationale a défini la stratégie thérapeutique devant une hyperhidrose (4) :

1 / s'assurer que le patient a utilisé de façon appropriée les antiperspirants. Si nécessaire, il faut éduquer les patients sur la différence entre antiperspirants et déodorants ;

2 / initier une thérapie topique avec de l'hexachlorure (dans de l'alcool absolu ou du gel d'acide acétylsalicylique) ;

3 / si échec de ce traitement, tenter l'injection de toxine botulique ;

4 / si échec, procéder à la sympathectomie par thoracotomie<sup>1</sup>.

→ Une recommandation internationale (5) a développé un algorithme pour le traitement des patients victimes d'hyperhidrose, à partir de données publiées. Le schéma est identique à celui de Hornberger et *al.* (4) mais une étape supplémentaire consiste en l'association de topiques et de toxine botulique A, en cas d'échec de l'étape 3/(injection de toxine botulique). Enfin, en cas d'échec, le dernier recours est la chirurgie.

Conclusion : l'injection de toxine botulique apparaît comme une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie.

## I.5 Dosage et fréquence des injections

Les conclusions de la CT (10) sont les suivantes concernant le médicament :

[...] *La durée d'effet du traitement est variable entre les sujets allant de 4 à 16 mois. La durée moyenne est d'environ 7 mois. Les injections, en fonction de la réponse du patient doivent donc être renouvelées pour maintenir l'effet.*

La recommandation de Lowe *et al.* (5) indique que les ajustements posologiques sont fonction de la réponse du patient (Ib). Il y a peu d'évidence pour recommander la dose initiale maximale. Les intervalles d'injection sont à préciser au cas par cas. Les patients peuvent être traités à nouveau lorsque l'hyperhidrose récidive, un nouveau traitement administré en deçà de 16 semaines n'est pas recommandé. Dans ce cas, il sera recommandé au patient d'utiliser une solution topique 2 fois par semaine qui peut ainsi espacer les intervalles d'injection. Une réinjection est faite en fonction de la demande du patient et de la production de sueur ; Lowe *et al.* indiquent qu'au cours d'un suivi de 12 mois, 28 % de leurs patients n'ont pas nécessité de nouvelle injection (Ib).

## I.6 Conditions d'exécution

La CT (10) rappelle que *BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications [...]*.

Ce médicament est à usage intrahospitalier, les Comités des médicaments et dispositifs médicaux doivent s'assurer du bon usage de la spécialité.

Également dans le cadre du bon usage du médicament, un suivi adapté (dermatologue, psychiatre) doit être instauré pendant le traitement, afin d'évaluer l'impact psychosocial de celui-ci (10).

---

<sup>1</sup> Niveau de preuve : repose sur des séries de cas.

## I.7 Impact en santé publique

### I.7.1 Impact sur la morbi-mortalité et sur le système de soins (données médico-économiques)

Aucune étude d'impact sur la morbi-mortalité ni sur le système de soins de l'injection de toxine botulique dans le creux axillaire n'a été retrouvée.

### I.7.2 Impact sur la qualité de vie (données de qualité de vie)

- Une série de cas (12) a évalué l'effet de la toxine botulique sur l'amélioration de la qualité de vie de 146 patients atteints d'hyperhidrose axillaire. Le critère de jugement utilisé était l'évolution de la qualité de vie. L'*Hyperhidrosis Disease Severity Scale* ou HDSS (cf. *annexe*) a été utilisée comme premier critère ; le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) regroupant 10 items relatifs aux symptômes et perceptions, activités quotidiennes, loisirs, travail et études, relations sociales et traitement, et l'*Hyperhidrosis Impact Questionnaire* ou HHIQ (cf. *annexe*) ont été utilisés comme critères secondaires (17,20,21). À 4 semaines (S4), le score moyen DLQI a varié de 8,8 points comparativement au score initial ; 72 % des patients ont obtenu une diminution (soit une diminution de la gêne) d'au moins 5 points à la semaine S4, et 76 % à S12 après traitement ; 55 % ont obtenu une régression complète de la gêne à S4 et 53 % à S12 (cf. *tableau 5* en annexe).

- Une série de cas (16) a contrôlé 70 patients atteints d'hyperhidrose axillaire. Tous les critères mesurant les syndromes anxieux et dépressifs, ainsi que la qualité de vie ont été améliorés après injection de toxine botulique A à S4 (cf. *tableau 5* en annexe).

- Dans l'ECR mené par Connor *et al.* (14) sur 40 patients, un des critères secondaires était l'évaluation par questionnaire de l'impact de l'hyperhidrose sur l'activité quotidienne (*Hyperhidrosis Impact Questionnaire : HHIQ*). La toxine botulique A a produit une amélioration des activités quotidiennes jusqu'alors limitées ( $p < 0,01$ ), aussi bien qu'une amélioration du travail et du fonctionnement social et dans toutes les incapacités ( $p < 0,05$ ) (cf. *tableau 5* en annexe).

### I.7.3 Impact sur les politiques et programmes de santé publique

Aucune étude sur l'impact en termes de politique et programme de santé publique de l'injection de toxine botulique A dans l'hyperhidrose axillaire n'a été retrouvée.

Conclusion : l'injection de toxine botulique dans le creux axillaire a fait la preuve de son efficacité sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'hyperhidrose axillaire.

## II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Neuf professionnels (3 dermatologues, 2 neurologues, 2 chirurgiens plasticiens, 1 ORL, 1 psychiatre) ont participé à la discussion du groupe de travail pour cet acte.

### II.1 Avis préalable du groupe avant réunion

Les réponses préalables à la réunion des membres du groupe de travail (GT) ont été les suivantes : voir tableau ci-dessous.

Items	Réponses avant réunion : Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau du creux axillaire	Nombre de citations
<b>Indications validées</b>	Hyperhidrose	3
	Hyperhidrose axillaire après échec des antisudorifiques locaux	1
	Hyperhidrose axillaire généralisée chronique et invalidante	1
	Hyperhidrose secondaire (phéochromocytome, mécanisme hypothalamo-hypophysaire)	1
<b>Gravité de la pathologie</b>	Gêne (vie sociale, vie professionnelle, vie intime)	3
	Impact sur la qualité de vie	1
<b>Nombre de patients concernés par l'acte</b>	Faible, voire exceptionnel	1
	1 % de la population	1
	Au moins 150 patients (60 % de femmes et 40 % d'hommes)	1
<b>Critères de jugement de l'efficacité le plus pertinent</b>	Test de Minor, difficile à réaliser (test de référence)	3
	Questionnaire de qualité de vie validé pour l'hyperhidrose (le mieux)	2
	Satisfaction du patient	2
	Diminution de production de sueur	2
	Retour à la vie normale	1
<b>Technique alternative</b>	Chirurgie	3
	Antiperspirants	2
<b>Complications</b>	Sudation compensatrice (jamais rencontrée)	2
	Douleur au point d'injection	1
	Céphalées	1
<b>Conditions d'exécution</b>	Nécessite une formation sur l'anatomie, la toxine et la technique d'injection	3
	Cabinet médical	2
	Conditions d'asepsie stricte	2
	Médecin dermatologue	2
<b>Données manquantes</b>	Données d'efficacité et tolérance au long cours (morbi-mortalité ?)	1
<b>Commentaires</b>	Évaluation par l'opérateur de l'existence d'une pathologie anxigène associée et éventuel avis complémentaire	1

## II.2 Discussion lors de la réunion

Les membres du GT ont été invités à se prononcer sur les points suivants concernant l'acte d'injection de toxine botulique A au niveau du creux axillaire :

- indications ;
- efficacité ;
- gravité de la pathologie ;
- sécurité ;
- place de l'acte dans la stratégie thérapeutique ;
- gravité de la pathologie ;
- conditions d'exécution ;
- modalité d'injections ;

- formation ;
- population-cible ;
- demande de réévaluation.

Le GT a souligné que la toxine botulique faisait partie du budget global de l'hôpital ; aujourd'hui, elle n'est pas remboursée et ne fait pas partie de la liste des médicaments coûteux en 2006.

Selon les experts, la cotation actuelle ne reflète pas l'expertise requise pour réaliser cet acte, ni le coût du produit.

### **Indications et efficacité**

Le GT s'accorde pour dire que l'injection de toxine botulique est un traitement d'une exceptionnelle efficacité pour traiter l'hyperhidrose axillaire. Le test de Minor est le critère de jugement de référence pour évaluer l'efficacité du traitement par toxine botulique, et pour déterminer la sévérité de la maladie. Le sévérité est en effet évaluée sur l'examen clinique, l'interrogatoire et le test de Minor (cependant peu réalisé en pratique).

Le GT a fait remarquer que la toxine botulique A peut être utilisée pour traiter ce type de troubles végétatifs en général, par exemple pour traiter l'hyperhidrose palmoplantaire.

Il est par ailleurs important de diagnostiquer les pathologies associées, à savoir l'anxiété et la phobie sociale. Il existe en effet des contre-indications psychologiques à l'utilisation de la toxine botulique. Un membre du GT a fait remarquer que certaines pathologies anxieuses névrotiques peuvent se manifester par une transpiration focale.

### **Gravité de la pathologie**

L'hyperhidrose axillaire est une pathologie invalidante (socialement, professionnellement). Les conséquences locales sont liées à l'excès ou au défaut d'hygiène : complications infectieuses, irritation, pathologies dermatologiques, etc.

### **Conditions d'exécution**

Les membres du GT se sont accordés sur le fait qu'une consultation psychiatrique n'est pas un préalable nécessaire à l'instauration d'un traitement par toxine botulique A.

### **Fréquence d'injection**

En accord avec les conclusions de la Commission de la transparence, le GT s'accorde pour dire que la durée d'effet du traitement est variable entre les sujets allant de 4 à 16 mois. La durée moyenne est d'environ 7 mois, en général moins d'un an. Les injections, en fonction de la réponse du patient doivent donc être renouvelées pour maintenir l'effet, et selon la gêne progressivement ressentie par le patient. La toxine botulique est un traitement suspensif.

### **Place dans la stratégie thérapeutique**

Une recommandation internationale a défini la stratégie thérapeutique devant une hyperhidrose, sur laquelle le GT s'accorde :

- 1/s'assurer que le patient a utilisé de façon appropriée les antiperspirants. Si nécessaire, il faut éduquer les patients sur la différence entre antiperspirants et déodorants ;
- 2/initier une thérapie topique avec de l'hexachlorure d'aluminium ou gel d'acide acétylsalicylique ou autre ;
- 3/si échec de ce traitement, tenter l'injection de toxine botulique (traitement transitoire) ;



4/si échec, procéder à la sympathectomie par thoracotomie (dernier recours), surtout quand l'hyperhidrose est multifocale, en tenant compte des complications majeures potentielles de la chirurgie.

Selon le GT, la sympathectomie par thoracotomie est un geste risqué. Le curetage axillaire est réalisé très rarement et la liposuction du creux axillaire est une technique émergente (étude d'efficacité récente).

### **Complications**

Le GT signale qu'aucune complication sévère n'est induite par l'injection de toxine botulique dans le creux axillaire. Quelques effets indésirables mineurs à type de picotements lors de l'injection, irritation cutanée après injection ont été retrouvés. Ces effets indésirables étaient peu sévères, et n'ont pas nécessité de traitement. Ont été retrouvées également une augmentation de la sudation extra-axillaire, une sensibilité au toucher de l'aisselle, une douleur au site d'injection, une sensation d'étourdissement après injection, en très faible proportion.

Les complications sont toutes transitoires, minimes par rapport à l'excellente efficacité de la toxine botulique. Tous les symptômes disparaissent au bout de 1 à 4 jours.

### **Population-cible**

Les experts n'ont pas pu se prononcer sur la population-cible. Ils ont pointé le fait que les patients vus en consultation représentent une infime part de la population-cible du fait, d'une part de la méconnaissance des patients concernés du caractère pathologique de l'hyperhidrose axillaire et d'autre part, du fait de l'ignorance de l'existence d'un traitement efficace.

### **Formation**

L'injection doit être réalisée par un médecin spécialiste ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique dans les indications prévues par l'Autorisation de mise sur le marché.

Cette pratique nécessite une formation complémentaire spécialisée (formation reconnue validante).

### **Données complémentaires**

Des données sur les doses à administrer, la fréquence d'injections optimales pourraient être intéressantes selon deux membres du GT habitués à réaliser cet acte, afin d'obtenir des bases scientifiques de choix de posologies. Les membres du GT sont donc d'accord avec l'avis de la CT qui demande des données de suivi. Des données sur l'efficacité, la sécurité, le suivi sont inutiles pour la pratique clinique, car la toxine botulique a fait la preuve largement de son efficacité et de son innocuité.

## **II.3 Conclusions du GT**

### **Bénéfice/risque**

Les indications du traitement par injection de toxine botulique dans le creux axillaire sont l'hyperhidrose axillaire sévère résistant aux traitements locaux. L'injection de toxine botulique A constitue un traitement d'une exceptionnelle efficacité dans cette indication. Aucune complication sévère n'est induite par l'injection de toxine botulique dans le creux axillaire ; les complications étant rares et transitoires.

### **Gravité de la pathologie**

L'hyperhidrose axillaire est une pathologie invalidante (socialement, professionnellement), pouvant générer des complications infectieuses, irritation, pathologies dermatologiques, etc.

### **Place dans la stratégie thérapeutique**

Le GT s'accorde pour suivre les recommandations internationales définissant la place de l'injection de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire.

### **Modalités d'injection et conditions d'exécution**

La durée moyenne est d'environ 7 mois, en général moins d'un an. Les injections, en fonction de la réponse du patient doivent donc être renouvelées pour maintenir l'effet, et selon la gêne progressivement ressentie par le patient. La toxine botulique est un traitement suspensif. Le GT souhaiterait suivre l'avis de la CT qui demande un recueil de données sur le nombre d'injections et leur répétition.

Une consultation psychiatrique n'est pas un préalable nécessaire à l'instauration d'un traitement par toxine botulique A. Une formation complémentaire spécialisée des médecins s'avère nécessaire pour pouvoir injecter de la toxine botulique.

## **III. ESTIMATION DE LA POPULATION-CIBLE**

### **III.1 Données de la littérature**

Une étude épidémiologique américaine (par questionnaire) a montré que 0,5 % de la population étudiée souffrait d'hyperhidrose axillaire sévère en 2003 (n = 6 800) (7).

Il n'a pas été retrouvé de données épidémiologiques françaises.

La CT (10) émet les conclusions suivantes :

*Les données épidémiologiques sur l'hyperhidrose en général et l'hyperhidrose axillaire en particulier sont extrêmement limitées.*

*L'hyperhidrose est une pathologie observée chez l'adulte jeune. La majorité des sujets inclus dans l'essai avait entre 18 et 30 ans. Seuls 6 % des patients avaient plus de 50 ans.*

*L'hyperhidrose axillaire avec retentissement majeur est certainement inférieure en fréquence à 1/1 000.*

*En l'absence de données épidémiologiques précises, la Commission estime que le nombre de sujets justiciables d'un traitement par BOTOX dans l'indication hyperhidrose sévère avec retentissement psychosocial important ne devrait pas excéder 30 000 patients par an dans la population des patients de 12 à 65 ans.*

### **III.2 Données des professionnels**

Les professionnels réunis dans le GT n'ont pu se prononcer sur la population-cible. Ils ont évoqué l'infime partie de la population-cible que représente le nombre de patients reçus en consultation pour bénéficier de l'injection de toxine botulique.

### **III.3 Conclusion**

La prévalence de l'hyperhidrose axillaire sévère a été estimée à 0,5 % aux États-Unis. Il n'a pas été possible d'authentifier la proportion de patients en échec de traitements topiques et candidats à l'injection de toxine botulique.

En l'absence de données et suivant les conclusions de la CT (avis d'experts), la population-cible s'élèverait au maximum à 30 000 patients par an.

## CONCLUSION

---

- Service attendu pour les indications retenues

Intérêt thérapeutique : l'analyse de la littérature met en évidence une efficacité de l'injection de toxine botulique dans le creux axillaire d'au moins 75 %. Le GT a évoqué une « efficacité exceptionnelle » de la toxine botulique dans cette indication. Les injections de toxine botulique dans le creux axillaire peuvent entraîner des complications rares (< 5 %) et peu sévères. Cet acte constitue le traitement de troisième intention après l'usage de déodorants et de sels d'aluminium. Il ne s'agit pas d'une pathologie grave.

Intérêt en santé publique : l'analyse de la littérature a montré une amélioration de la qualité de vie de 278 patients (au total pour l'ensemble des publications analysées) traités par injection de toxine botulique.

Eu égard à la balance bénéfique/risque favorable de cet acte, le SA est suffisant pour l'indication hyperhidrose axillaire sévère résistant aux traitements locaux, et entraînant un retentissement psychologique et social important.

- Population-cible :

En suivant les conclusions de la CT, la population-cible s'élèverait à 30 000 patients par an.

- Conditions d'exécution :

L'injection doit être renouvelée en moyenne tous les 7 mois, et doit être pratiquée par des médecins expérimentés dans l'utilisation de la toxine botulique. Les pathologies psychiatriques associées doivent être identifiées avant institution du traitement et l'impact psycho-social des injections doit être évalué régulièrement tout au long du suivi.

- Amélioration du service attendu :

L'analyse critique de la littérature n'a pas retrouvé de données comparant l'injection de toxine botulique aux traitements topiques et/ou à la chirurgie.

En revanche, la CT a conclu à une ASMR modeste (ASMR III) lors de l'évaluation du médicament en 2003.

Par conséquent, l'ASA est modérée pour cet acte, car il s'agit d'un traitement de 3<sup>ème</sup> intention, à caractère suspensif et peu invasif par rapport à la chirurgie.

## **ANNEXES**

---

### **I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS**

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi-mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature, et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

#### **1. Analyse des données identifiées dans la littérature**

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'apprécier sa qualité méthodologique, et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

---

**Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)**

---

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

---

## **2. La position de professionnels réunis dans un groupe de travail**

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes, et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avant la réunion, avec un questionnaire pour recueillir leur opinion avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant de mesurer le service médical de l'acte (voir ci-dessus), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte-rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de la position des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire l'objectif d'études complémentaires pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

## II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 27 juin 2006. L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous :

**Docteur Benjamin ASCHER** - Chirurgie plastique - 75 - PARIS.

**Docteur Martine BASPEYRAS** - Dermatologue - 33 - BORDEAUX.

**Professeur Philippe CAIX** - Chirurgie plastique et CMF - 33 - BORDEAUX.

**Docteur Thomas DEBROUCKER** - Neurologue - 93 - SAINT-DENIS.

**Docteur Philippe KESTEMONT** - Chirurgie de la face, du cou et ORL - 06 - NICE.

**Docteur Martin LABASSE** - Psychiatre - 69 - LYON.

**Docteur Guillaume MADINIER** - Neurologue - 21 - DIJON.

**Docteur Raphaël ROGEZ** - Neurologue - 37 -TOURS.

**Docteur Marie VENDEAUD-BUSQUET** - Dermatologue - 33 - PESSAC.

**Docteur Christophe VIAL** - Neurologue - 69 - BRON.

## III. ACTES EXAMINÉS AU COURS DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL

- Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau du creux axillaire ;

- Séance d'injection de toxine botulique au niveau de la face.

## IV. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT

Deux experts ont signalé leur participation à des séminaires de formation ou congrès financés par les laboratoires commercialisant la toxine botulique. Un autre membre a signalé son implication dans une recherche clinique financée par le laboratoire pharmaceutique.

## V. AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis de la Commission de la transparence du 26 novembre 2003 (10).**

### [...] ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Deux études sont présentées dans le dossier de la CT, la seconde étant une extension en ouvert de la première.

**1. Étude multicentrique, randomisée, double aveugle (DA), en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance de BOTOX versus placebo dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire bilatérale primaire sévère (18).**

#### 1.1 Description de l'étude

*Durée de la période de double aveugle : 16 semaines*

*Dose injectée : 50 unités par aisselle*

*Nombre d'injections : 1 série de 10 à 15 injections intradermiques par aisselle dans une zone hyperhidrotique identifiée par le test à l'iode de Minor.*

Nombre de sujets randomisés/ayant complété l'étude : 320/307.

**Critères d'inclusion :**

- âge : 18-75 ans

- hyperhidrose bilatérale primaire persistante

\*mesurée par une production de sueur par aisselle d'au moins 50 mg en 5 minutes à température ambiante ;

\*gênante dans les activités de la vie quotidienne.

Aucun traitement local à base d'aluminium visant à réduire la production de sueur n'était autorisé (antiperspirant ou déodorant par exemple) au cours de l'étude.

Parmi les patients randomisés, plus de 98 % avaient déjà pris ou prenaient des produits pour lutter contre leur hyperhidrose<sup>2</sup>. Des produits à base d'aluminium (antiperspirant, déodorant) avaient déjà été utilisés par environ la moitié des patients de chaque groupe.

**1.2 Efficacité**

**Critère principal :** un sujet était considéré comme répondeur au traitement si sa production de sueur, mesurée par méthode gravimétrique 4 semaines après l'injection, était réduite d'au moins 50 % par rapport à sa production initiale.

Une différence de 25 % à 4 semaines entre les 2 groupes était considérée comme cliniquement pertinente.

La comparaison a été effectuée entre les moyennes de production des 2 aisselles dans chaque groupe.

**Critères secondaires :**

- réduction de surface de la zone axillaire d'hyperhidrose ;

- variation de la production de sueur par rapport à l'état initial ( %) ;

- durée de l'effet ;

- satisfaction du patient (autoévaluation) :

\* Subject's Global Assessment of Treatment Satisfaction ;

\* SF-12 Health Survey ;

\* HyperHidrosis Impact Questionnaire.

**Résultats (population en intention de traiter)**

	Groupe PLACEBO (n = 78)	Groupe BOTOX (n = 242)	p
Répondeurs ( %) à la 4 <sup>ème</sup> semaine	28/78 (35,9 %)	227/242 (93,8 %)	significatif
Réduction moyenne de production de sueur par rapport à l'état initial à S4	-20 %	- 83 %	significatif

	Groupe PLACEBO (n = 78)	Groupe BOTOX (n = 242)	p
Quantité de sueur produite moyenne à la 4 <sup>ème</sup> semaine	153 mg (valeur médiane initiale 163 mg) (valeur moyenne initiale 235 mg)	28 mg (valeur médiane initiale 158mg) (valeur moyenne initiale 215 mg)	NS
Répondeurs ( %) à la 1 <sup>ère</sup> semaine	25/78 (32 %)	230/242 (95 %)	significatif
Répondeurs ( %) à la 16 <sup>ème</sup> semaine	16/78 (20,5 %)	198/242 (81,8 %)	significatif

Les résultats des 3 échelles de qualité de vie ont montré une amélioration de la qualité de vie des patients du groupe traité par BOTOX par rapport au groupe placebo.

<sup>2</sup> Autres techniques utilisées : injection préalable de toxine (2,6 %), iontophorèse (10 %), chirurgie (3 %), acupuncture (4 %), homéopathie (8 %).

Une analyse en sous-groupes réalisée sur les patients en fonction de la quantité de sueur initiale produite, ne montre pas de différence sur ce paramètre.

Le nombre de sujets « normalisés » définis comme ayant à 4 semaines une production de sueur inférieure au seuil d'inclusion de 50mg/5minutes est de :

- 205/242 (84,7 %) des patients du groupe BOTOX ;
- 16/78 (20,5 %) des patients du groupe placebo.

### 1.3 Effets indésirables (EI)

	Groupe PLACEBO N = 78	Groupe BOTOX N = 242	
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	26/78 (33,3 %)	84/242 (34,7 %)	NS
EI le plus fréquent : infection locale	10/78 (12,8 %)	14/242 (5,8 %)	significatif
Hyperhidrose non axillaire compensatrice <sup>3</sup>	1/78 (1,3 %)	12/242 (5,3 %)	significatif
Douleur au point d'injection	0	4/242 (1,7 %)	

La fréquence globale et le profil des effets indésirables observés ont été comparables entre les groupes BOTOX et placebo.

Les effets indésirables observés étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables liés au traitement ont été observés par 11,2 % des patients du groupe BOTOX et 5,1 % des patients du groupe placebo.

Six effets indésirables graves ont été observés et considérés comme non liés au traitement.

Un patient du groupe BOTOX et 6 du groupe placebo sont sortis d'essai pour effet indésirable, ces effets n'ayant pas été considérés comme liés au traitement.

Des cas d'hyperhidrose compensatrice non axillaire ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe BOTOX que dans le groupe placebo. Dans la majorité des cas, le lien avec le traitement était considéré comme possible ou probable. La localisation était le plus souvent frontale et/ou faciale.

Les infections locales ont été plus fréquentes dans le groupe placebo que dans le groupe BOTOX.

## 2. Étude en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance du BOTOX sur 48 semaines (12 mois) avec possibilité de renouveler jusqu'à 3 fois les injections de BOTOX (19).

Deux cent sept patients (158 BOTOX + 49 Placebo) ayant terminé l'étude en double aveugle ont été inclus dans l'étude en ouvert et 174 ont terminé cette phase ouverte (25/158 groupes BOTOX et 8/49 groupes placebo sont sortis d'essai).

Parmi les 174 patients, 133 avaient été traités par BOTOX dans l'étude précédente et 41 avaient fait partie du groupe placebo.

### - Renouvellement du traitement :

Une nouvelle injection était réalisée à la demande du patient et si sa production de sueur était au moins égale à 50 % de la valeur basale avant entrée dans l'étude.

Trois injections étaient possibles, espacées d'au moins 16 semaines entre elles. Une nouvelle injection ne pouvait avoir lieu après la 32<sup>ème</sup> semaine afin de respecter un suivi du patient d'au moins 16 semaines.

Sur la période des 12 mois de l'étude en ouvert :

sur les 174 patients inclus, 45 (25,8 %) n'ont pas nécessité d'injection supplémentaire ;

<sup>3</sup> Rapporté dans 2/3 des cas environ suite à la sympathectomie transthoracique.



- 84 (48,3 %) ont reçu 1 injection au cours des 12 mois ;  
 - 44 (25,3 %) ont reçu 2 injections au cours des 12 mois ;  
 et 1 seul patient a reçu 3 injections au cours des 12 mois.  
 Le délai moyen entre 2 injections, observé sur 123 patients, a été d'environ 23 semaines pendant l'étude en ouvert.

**- Réponse au traitement :**

La réponse au traitement a été évaluée 4 semaines après l'injection, selon les mêmes critères que pour la phase double aveugle.

Parmi les 158 ayant reçu BOTOX précédemment, 42 (26,5 %) n'ont pas nécessité de nouvelle injection au cours des 12 mois de l'étude contre 3 patients sur 49 dans le groupe placebo.

Considérant l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 injection de BOTOX (n = 203) et ayant participé à l'étude en ouvert, 123 ont reçu au moins 2 injections et 30 patients ont reçu 3 injections.

L'incidence des répondeurs à la 16<sup>ème</sup> semaine a été de :

- suivant la première injection (n = 203<sup>4</sup>) : 85 % (IC 79,8 – 89,7 %) ;
- suivant la deuxième injection (n = 123) : 86,2 % (IC 80,1 – 92,3 %) ;
- suivant la troisième injection (n = 30) : 80 % (IC 65,7 – 94,3 %).

Pendant la période en ouvert, le seul effet indésirable notable a concerné une hyperhidrose non axillaire compensatrice rapportée chez 9 patients sur 207 (4,3 %).

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

**3. Conclusion**

BOTOX s'est montré plus efficace que le placebo sur la réduction de la production de sueur 4 semaines après l'injection. À la 16<sup>ème</sup> semaine, 80 % des patients étaient encore répondeurs.

Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse en fonction du nombre d'injections préalables reçues, mais le nombre de sujets ayant reçu 3 injections est faible (n = 30). Par ailleurs, le suivi maximal des patients a été de 16 mois, et les effets d'injections répétées (supérieur à 3) ne sont pas connus à long terme.

Les hyperhidroses compensatrices non axillaires ont été observées chez environ 5 % des patients. Les infections locales ont été rapportées chez environ 6 % des patients.

Comme pour les données d'efficacité, la tolérance au long cours, dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique, n'est pas connue.

**VI. ÉCHELLE D'AUTOÉVALUATION *HYPERHIDROSIS DISEASE SEVERITY SCALE***

**Tableau 4.** Échelle d'autoévaluation HDSS, d'après Kowalski *et al.*, 2004 (17).

<b>Pouvez-vous évaluer la sévérité de votre hyperhidrose ?</b>	
Mon hypersudation axillaire ne me gêne jamais et n'interfère pas avec mon activité quotidienne	1
Mon hypersudation axillaire est tolérable mais interfère parfois avec mon activité quotidienne	2
Mon hypersudation axillaire est à peine tolérable et interfère fréquemment avec mon activité quotidienne	3
Mon hypersudation axillaire est intolérable et interfère toujours avec mon activité quotidienne	4

<sup>4</sup> 203 patients correspondant à 287 patients au total ayant reçu 1 injection, moins 76 de l'étude initiale non entrés dans la seconde, et 8 ayant arrêtés l'essai initial groupe Botox.

## VII. RÉSUMÉ DES ARTICLES ANALYSÉS

Tableau 5. Résumé des articles analysés.

Études Rubrique	Connor <i>et al.</i> , 2006 (14)	Solish <i>et al.</i> , 2005 (12)	Weber <i>et al.</i> , 2005 (16)
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	Série de cas	Série de cas
Source de financement	Laboratoire Allergan	Laboratoire Allergan	
Critères d'inclusion	Patient de 18-65 ans, parlant l'anglais. Diagnostic de phobie sociale (DSM-IV) confirmée par entretien, score $\geq 20$ . Patients traités par paroxétine 10 mg/j puis 20 mg/j au bout d'une semaine. Hyperhidrose axillaire d'intensité au moins modérée	Patient de + de 18 ans, souffrant d'hyperhidrose axillaire essentielle avec un score d'HDSS d'au moins 3, et une réponse insuffisante aux traitements topiques ou oraux	Patients atteints d'hyperhidrose modérée à sévère
Interventions	1 séance d'injections de toxine botulique par un dermatologue en 25 injections intradermiques axillaires de chaque côté (total : 50 injections)	Injection intradermique axillaire de toxine botulique A - 50 U. Zones d'hyperhidrose identifiées par le test de Minor	
Critère principal de jugement	Échelle d'autoévaluation <u>HDSS</u> : <i>Hyperhidrosis Disorder Severity Scale</i> (17) (cf. tableau 4)	Modifications de l' <u>HDSS</u> . Réponse lorsque d'un score de base à 3 ou 4, le patient obtient un score d'1 ou 2 après traitement	<u>STAI</u> : <i>State-Trait Anxiety Inventory G Form X 2</i> <u>SCL-90-R</u> : <i>Symptom Checklist of Derogatis</i> <u>HADS-S</u> : <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> <u>SPS</u> : <i>Social Phobia Scale</i> <u>Skindex</u>
Critère(s) secondaire(s) de jugement	<u>HHIQ</u> : <i>Hyperhidrosis Impact Questionnaire</i> , évaluant les limitations dues à l'hyperhidrose dans les activités suivantes : au travail, en public, en réunion, lors de présentation de nouvelles personnes, en famille ou avec des amis, pour serrer la main, lors du développement de relations personnelles, dans l'intimité sexuelle, lors des activités sportives ; pour chaque item : 0 = pas de limitation – 1 = un peu limité – 2 = modérément – 3 = beaucoup – 4 = très limité (21)  <u>BSPS</u> : <i>Brief Social Phobia Scale</i>  <u>SDS</u> : <i>Seehan Disability Scale</i>	<u>DLQI</u> ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> ) : 10 items relatifs aux symptômes et perceptions, activités quotidiennes, loisirs, travail et études, relations sociales et traitement : 0 = le moins gêné -score 30 = maximal (20)  <u>HHIQ</u>	
Taille de l'échantillon	62 sujets	146	70
Méthode de randomisation	Double aveugle (médecin, patient), à l'exception de l'infirmière préparant l'injection	Sans objet	Sans objet

Tableau 5. (suite) Résumé des articles analysés.

Études Rubrique	Connor <i>et al.</i> , 2006 (14)	Solish <i>et al.</i> , 2005 (12)	Weber <i>et al.</i> , 2005 (16)
Nombre de sujets analysés	40	144	
Durée de l'étude	8 semaines	12 semaines (S) avec visite à J0, S4 et S12	4 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Groupes comparables, pas de différence, eu égard aux différentes caractéristiques des patients	Âge moyen = 35 ans 67 % de femmes 64 % ont un score HDSS à 4 43 % rapportent des antécédents familiaux d'hyperhidrose Âge moyen de survenue : 19 ans	61 % de femmes moyenne d'âge 29,9 +/- 9,3 ans 54 % des patients souffrent d'hyperhidrose axillaire
Résultats inhérents au critère de jugement principal	-15 répondeurs sous toxine botulique A (75 %) contre 3 (15 %) pour le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) -parmi les répondeurs, 70 % de rémission pour la toxine botulique contre 5 % pour le placebo	85 % (121 de 142) patients ont répondu au traitement par toxine botulique A à 4 semaines et 90 % à 12 semaines	Avant/après traitement par toxine botulique A : <u>STAI</u> : 57,2/53,4 ( $p = 0,0001$ ) <u>HADS-D dépression</u> : 56,8/53,2 ( $p = 0,01$ ) <u>HADS-D-anxiété</u> : 52,5/48,1 $p = 0,005$ <u>SCL-90-R-gêne sociale</u> : 58,4/53,7 $p = 0,0009$ <u>SCL-90-R-dépression</u> : 54,3/50,3 $p = 0,02$ <u>SCL-90-R-anxiété</u> : 57,3/50,7 $p = 0,0004$ <u>SPS</u> : 17,6/12,1 $p = 0,001$ <u>Skindex</u> moyen : 24,3/15,6 $p = 0,001$
Résultats inhérents au(x) critère(s) secondaire(s) de jugement	<u>HHIQ</u> : différences significatives pour tous les items en faveur de la toxine botulique, sauf pour les activités sportives  <u>BSPS</u> , <u>SPS</u> : pas de différence significative entre les 2 groupes	Score moyen <u>DLQI</u> : 10,6 avant traitement et 1,72 après traitement. 72 % des patients ont obtenu une diminution d'au moins 5 points à S4, et 76 % à S12 après traitement. 55 % ont obtenu un score DLQI à 0 à S4 et 53 % à S12 <u>HHIQ</u> : -satisfaction dans les activités non professionnelles : à J0 : 6 % – 85 % à S12 -sentiment de gêne en public liée à l'hyperhidrose axillaire : 84 % à J0 – 11 % à S12 -sentiment de gêne lors de la présentation de nouvelles personnes : J0 : 90 % – 21 % à S12 -difficultés lors des poignées de main J0 : 50 % – 21 % à S12	

## RÉFÉRENCES

---

### Littérature analysée

1. Monnier G, Tatu L, Parratte B, Cosson A, Michel F, Metton G. Hypersialorrhée, hypersudation et toxine botulique. *Ann Réadapt Méd Phys* 2000 ; 46 : 338-45.
2. Treatments for excessive armpit sweating. *Drug Ther Bull* 2005 ; 43 (10) : 77-80.
3. Rompel R, Scholz S. Subcutaneous curettage vs. injection of botulinum toxin A for treatment of axillary hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 ; 15 (3) : 207-11.
4. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, *et al.* Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 51 (2) : 274-86.
5. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Jaen P, Kreyden O, *et al.* The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2004 ; 151 (6) : 1115-22.
6. Davidson JRT, Foa EB, Connor KM, Churchill LE. Hyperhidrosis in social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 ; 26 (7-8) : 1327-31.
7. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis : results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; 51 (2) : 241-8.
8. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis : diagnosis and management. *CMAJ* 2005 ; 172 (1) : 69-75.
9. Popoff MR, Carlier JP. Botulisme, épidémiologie, approches thérapeutiques et préventives, utilisation thérapeutique des neurotoxines. *Antibiotiques* 2001 ; 3 : 149-62.
10. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Avis de la Commission de la transparence du 26 novembre 2003. Botox 100 unités ALLERGAN, poudre pour solution injectable, flacon de poudre, boîte de 1. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2003.
11. Glaser DA. Treatment of axillary hyperhidrosis by chemodenervation of sweat glands using botulinum toxin type A. *J Drugs Dermatol* 2004 ; 3 (6) : 627-31.
12. Solish N, Benohanian A, Kowalski JW. Prospective open-label study of botulinum toxin type A in patients with axillary hyperhidrosis : effects on functional impairment and quality of life. *Dermatol Surg* 2005 ; 31 (4) : 405-13.
13. Reisfeld R. Who chooses the appropriate treatment for hyperhidrosis--physician and patient, or insurer ? [letter]. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 (2) : 262.
14. Connor KM, Cook JL, Davidson JRT. Botulinum toxin treatment of social anxiety disorder with hyperhidrosis : a placebo-controlled double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 (1) : 30-6.
15. Heckmann M, Plewig G. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis. A randomized, side-by-side, open-label study. *Arch Dermatol* 2005 ; 141 (10) : 1255-9.
16. Weber A, Heger S, Sinkgraven R, Heckmann M, Elsner P, Rzany B. Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2005 ; 114 (2) : 342-5.
17. Kowalski JW, Eadie N, Dagget S, Lai PY. Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS) [abstract].

American Academy of Dermatology, 62nd annual meeting february 6-11, 2004 Washington, DC. J Am Acad Dermatol 2004 ; 50 (3 Suppl) : P51.

18. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis : randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. BMJ 2001 ; 323 (7313) : 596-9.

19. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16

months. A prospective study. Arch Dermatol 2003 ; 139 (6) : 731-6.

20. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994 ; 19 (3) : 210-6.

21. Teale C, Roberts G. Development, validity, and reliability of the Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ) [abstract]. Qual Life Res 2002 ; 11 : 702.

### Nomenclatures françaises et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2005 (CPT 2005). Chicago (IL) : AMA ; 2005.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare Benefits Schedule. 1 january 2006. [http ://www9.health.gov.au/mbs/](http://www9.health.gov.au/mbs/) [consulté le 28-02-2006].

Caisse nationale de l'assurance maladie. Classification commune des actes médicaux. Version 2. Mise à jour 28/07/2005 [http ://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index\\_presentation.php ?p\\_site = AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI) [consulté le 28-02-2006].

Institut national d'assurance maladie-invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Mise à jour du 10/11/2005. [http ://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/nomenclature-texte.htm](http://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/nomenclature-texte.htm) [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 52. Décembre 2005. [http ://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000\\_complet\\_acte\\_omni.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf) [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 62. Mars 2005. [http ://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/maj/maj62\\_acte\\_spec.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/maj/maj62_acte_spec.pdf) [consulté le 28-02-2006].

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature enrichie à l'usage des praticiens conseils. Paris : UCANSS ; 2000.

Union des caisses nationales de sécurité sociale. Nomenclature générale des actes professionnels des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et auxiliaires médicaux. Nomenclature des actes de biologie médicale. Paris : UCANSS ; 2005.

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

*Libellé transmis pour évaluation :* Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau du creux axillaire

*Classement CCAM :* non classé *Code :* 06NC100

*Date de l'avis :* 18 octobre 2006

Le **service attendu** est considéré suffisant. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste prévue des actes à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

**1. Indication principale**

Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux, et entraînant un retentissement psychologique et social important.

**2. Gravité de la pathologie**

L'hyperhidrose axillaire sévère peut conduire à une gêne sociale entravant les activités quotidiennes.

**3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique**

L'injection de toxine botulique dans le creux axillaire est un acte thérapeutique symptomatique et suspensif.

**4. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'injection de toxine botulique au niveau du creux axillaire est le traitement de troisième intention après l'utilisation des déodorants et des traitements topiques à base de sels d'aluminium.

**5. Amélioration du service attendu**

L'ASA est modérée (III) pour cette indication.

**6. Population-cible**

Environ 30 000 patients.

**7. Modalités de mise en œuvre**

La durée d'effet du traitement est variable allant de 4 à 16 mois, avec une moyenne d'efficacité de 7 mois.

**8. Exigences de qualité et de sécurité**

La formation pour réaliser cet acte s'effectue auprès d'une personne compétente, par compagnonnage. La toxine botulique doit être administrée par des médecins spécialistes, ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine, dans les indications prévues par l'Autorisation de mise sur le marché.

**9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations**

Des données sur les doses à administrer, la fréquence d'injections optimales pourraient être recueillies.

**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarque**

Le terme "botulinique" est plus fréquemment utilisé que le terme "botulique", notamment dans les avis de l'AMM.