



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 01

# La toxine botulique et ses utilisations en thérapie

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / / 2023*

PAR

**Madame Meryem CHAKROUN**

*Née le 30 Avril 1998 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** : Toxine botulique; Acétylcholine; Botulisme; Blocage Neuromusculaire

### Membres du Jury :

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Madame Yasmina TADLAOUI**

Professeur de Pharmacie Clinique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

#### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National

#### PV Rabat

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

#### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

### **Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie

*\*Enseignant militaire*

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**  
**Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

*\*Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

*\*Enseignant militaire*



Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

### **Rabat**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. Karim FILALI \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram

Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie

*\*Enseignant militaire*

Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

**Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
Hyg.

Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Chirurgie Générale  
Immunologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

##### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

##### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Hyg.  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Radiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Hyg.  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Génycologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et  
  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUAFA

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr BELBACHIR Siham  
Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
Catastrophes  
Pr. BENNIS Azzelarab\*  
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
Pr. DOUMIRI Mouhssine  
Pr. EDDERAI Meryem\*  
Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
Pr. EL OMRI Noual\*  
Pr. ELQATNI Mohamed\*  
Pr. FAHRY Aicha\*  
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Faciale  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie  
Médecine des Urgences et des  
Traumatologie-Orthopédie  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Anatomie Pathologique  
Hématologie Clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Pharmacie Galénique  
Néphrologie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-physiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Chimique  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
*Rech. et de la Coop.*  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie  
  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*  
  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
végétales  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie  
  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*

# ***Dédicaces***



## **A ALLAH**

*Le très haut, Le tout puissant, Le très grand, Et le très miséricordieux, Je vous remercie milles fois de me procurer la force et le courage de surmonter toutes les contraintes, de pouvoir réussir dans mes études et d'en arriver à ce jour tant attendu. C'est à lui que je dois ce qui je suis.*

## ***A ma très chère mère Habiba MOUNACH***

*Tous les discours, toutes les langues ne sauraient exprimer l'immense amour et respect que je porte pour toi , ni la profonde gratitude envers toi ma chère maman . Je serai à jamais reconnaissante de tes sacrifices innombrables ainsi que toutes ces nuits passées à te soucier de mon bien être. Aucun mot ne saurait exprimer l'étendue de mon amour et de mon affection pour toi .*

*Tu m'as comblé de tendresse tout au long de mon existence. Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant mes longues années d'études, me reconforter quand j'avais l'impression que tout va s'effondrer et me gratifier de tes prières qui m'ont certainement protégé et sauvé maintes fois. Tu es la vraie incarnation d'une maman poule, toute douce, toute attentionnée et protectrice. Merci pour tout, jamais je n'aurais pu être là où je suis sans ton soutien et ton amour inconditionnel .*

*C'est avec une profonde gratitude et un profond amour que je te dédie ce travail en ce jour mémorable. Que le Tout-Puissant t'accorde santé, bonheur et longévité afin que je te rende plus fière .*

*Je t'aime Maman .*

***A mon chère Papa Abdeslem CHAKROUN***

*A la personne qui a beau souffert pour que je puisse avoir une vie pudique et une éducation digne. Tant d'expressions, aussi éloquentes soient-elles, ne peuvent exprimer la fierté et la gratitude que j'ai envers toi.*

*Merci de m'avoir aidé dans mes études, et d'avoir su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme, et de la confiance en soi malgré les difficultés affrontées.*

*Tes conseils, tes encouragements et ton sens de l'humour m'ont facilité le chemin, et m'ont été d'un plus grand soutien durant toutes ces années. L'amour que j'ai pour toi est infiniment grand. J'espère que tu es fier de moi et que tu le seras toujours.*

*Que le Bon Dieu t'accorde la santé, le bonheur et la paix .*

### ***A mes sœurs***

*Fatimazahra , Asmae et Sanae . Ensemble, nous avons grandi, nous avons partagé des joies et des peines, nous nous sommes soutenues à chaque instant. Je trouve que le plus beau cadeau que nos parents nous aient jamais fait est l'une à l'autre. Sachez que vous comptez énormément pour moi. Je vous souhaite de tout cœur le meilleur que ce monde puisse offrir. Que ce travail soit alors un témoignage de ma profonde affection.*

### ***A mon cher oncle Mohammed Mounach***

*Je vous dédie ce travail pour tout le soutien que vous n'avez cessé de m'apporter tout au long de mes années d'études.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma profonde gratitude.  
Que dieu le tout puissant te procure bonne santé et longue vie.*

***A mes nièces : Sara , Marwa et Assia***

*Que DIEU le tout puissant vous garde et vous protège . Je vous aime de tout mon cœur. J'espère que vous réaliserez tous vos rêves inchaALLAH. Tata Meryem vous adore .*

***A Toute ma famille***

*Pour vos encouragements et votre accompagnement, puisse ce travail être le témoignage de mon amour et mon attachement. Que Dieu vous comble de santé, de bonheur, de succès et de prospérité dans votre vie.*

***A mon binôme Amal El Arabi***

*En témoignage de la forte amitié qui nous unit, de l'attachement, des souvenirs de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés, des travaux pratiques et préparations passés ensemble, je te dédie ce travail signe de l'affection que j'ai pour toi avec tous mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

***A Tous mes amis, Zainab Douider , Hajar Ajhoun , Salma Karrakchou ,Aziza El Hanche , Meryem Najib , Ihssane Elkhabbaz , Nouhayla ksakes ,Houda Mehdioui .***

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères. Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant. Merci pour tous les moments partagés à vos côtés. J'espère que notre amitié va perdurer toute la vie. Puisse Dieu vous accorder santé, réussite et prospérité.*

***A tous ceux qui j'ai omis involontairement de citer et qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail , l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur .***

# ***Remerciements***

***À notre Maître et Président du jury de thèse***

***Prof Yassir BOUSLIMAN***

***Professeur de Toxicologie***

*Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider le jury de notre thèse. J'en suis profondément honorée. Votre modestie jointe à votre compétence seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession. Veuillez trouver ici, l'expression de notre considération et de notre profonde estime.*



***A notre maitre et rapporteur de thèse***

***Monsieur BOUATIA Mustapha***

***Professeur de chimie analytique et bromatologie.***

*Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail de thèse, qui sans vos précieux conseils et votre compétence, n'aurait jamais vu le jour. Je vous remercie infiniment pour votre gentillesse et votre disponibilité. Aucun mot ne suffira pour témoigner de ma reconnaissance envers vous, qui avez été présent et à l'écoute chaque fois que j'en ai eu besoin. J'espère que j'aurai été à la hauteur de vos attentes en vous soumettant le fruit de notre travail. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de mon profond respect et de ma gratitude envers vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.*

***À notre Maître et juge de thèse***

***Monsieur Jawad EL HARTI***

***Professeur de chimie thérapeutique.***

*C'est pour moi un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi mon jury. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre présence et votre temps accordé à la lecture et le jugement de mon humble travail. Veuillez croire Monsieur en mes sentiments les plus respectueux.*

***À notre maître et membre du jury***

***Madame Yasmina TADLAOUI***

***Professeur de pharmacie clinique.***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre bienveillance et votre sympathie.*

*Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maitre, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.*

## ***Liste des abréviations***

# Abréviations

<b>ADSD</b>	: Neurodégénérescence striatale autosomique dominante
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AVC</b>	: Accident Vasculaire cérébral
<b>BoNT</b>	: Botulinum Neurotoxin
<b>BT</b>	: Botulinum Toxin
<b>CGRP</b>	: Calcitonin gene-related peptide
<b>DLQI</b>	: Dermatology life quality Index
<b>DSA</b>	: Dysphonie spasmodique des adducteurs
<b>DSAB</b>	: Dysphonie spasmodique en abduction
<b>DSAD</b>	:Dysphonie spasmodique en adducteurs
<b>DVS</b>	: Dyssynergie vésico sphinctérienne
<b>EMG</b>	: Electromyogramme
<b>EVA</b>	: Echelle visuelle analogique
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>HDN</b>	: Hyperactivité détrusorienne neurogène
<b>IMC</b>	: Infirmité motrice cérébrale
<b>InVS</b>	: Institut de veille Sanitaire
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PREEMPT</b>	: Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
<b>RPM</b>	: Résidu Post Mictionnel
<b>SCI</b>	: Syndrome clinique isolé
<b>SEP</b>	: Sclérose en plaques
<b>SLA</b>	: Sclérose Latérale Amyotrophique
<b>SNAP</b>	: Synaptosomal Associated Protein
<b>SNARE</b>	: Soluble <i>N</i> -ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptors
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>VAMP</b>	: Vesicular Associated Membrane Protein
<b>VS</b>	: Vésicules Synaptiques

## ***Liste des illustrations***

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Clostridium botulinum type A, formes végétatives (A) et formes sporulées(B). Observation au microscope à contraste de phase .....	10
<b>Figure 2 :</b> Structure de la neurotoxine botulique A et organisation des domaines fonctionnels .....	21
<b>Figure 3:</b> Structure de la toxine botulique.....	22
<b>Figure 4 :</b> Les étapes de l'entrée de la toxine botulique dans la terminaison nerveuse.....	24
<b>Figure 5:</b> Cibles protéiques des différentes toxines botuliques.....	26
<b>Figure 6:</b> Domaines et Mécanisme d'action de la BoNT.....	28
<b>Figure 7 :</b> Principaux muscles touchés lors de blépharospasme .....	57
<b>Figure 8:</b> Schéma de l'œil gauche montrant les sites d'injection typiques (désignés par*) pour le traitement du blépharospasme par Botox. Le muscle releveur doit être évité (zone ombrée) parce que l'injection à cet endroit peut provoquer un ptosis.....	58
<b>Figure 9 :</b> Le droit médian droit est sur le point d'être injecté à travers la conjonctive sous anesthésie topique. Une aiguille 27G spécialement conçue est fixée à une machine EMG. Une électrode placée sur le front du patient est reliée à la même machine. ....	61
<b>Figure 10:</b> un cas de paralysie du nerf abducens . ....	63
<b>Figure 11:</b> Différents types de dystonies cervicales. ....	68
<b>Figure 12:</b> Principaux muscles injectés dans les dystonies cervicales. ....	70
<b>Figure 13:</b> Principaux muscles injectés dans les dystonies cervicales (suite) .....	71
<b>Figure 14:</b> Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en adduction par méthode transcutanée (gauche + milieu) et par méthode trans-orale (droite).....	73
<b>Figure 15:</b> Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en abduction .73	
<b>Figure 16:</b> Schéma de la vessie .....	76
<b>Figure 17:</b> Exemple d'hyperhidrose palmaire .....	82
<b>Figure 18:</b> Test de Minor dans un cas d'hyperhidrose axillaire.....	83
<b>Figure 19:</b> Injection de toxine botulique au niveau axillaire .....	85
<b>Figure 20:</b> Muscles de la face .....	88
<b>Figure 21:</b> Injection de toxine botulique dans un muscle du complexe glabellaire contracté. ....	90
<b>Figure 22:</b> Rides du lion dynamiques avec contraction du muscle complexe glabellaire (A) avant et (B) un mois après le traitement à l'onabotulinumtoxineA (Botox).....	93

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Étapes historiques de la découverte et du développement de la toxine Botulique.....	7
<b>Tableau II :</b> caractères biochimiques du <i>C.Botulinum</i> .....	11
<b>Tableau III:</b> principales caractères biochimiques du <i>C.botulinum</i> selon le type .....	11
<b>Tableau IV:</b> Caractéristiques de survie, de croissance et de toxinogénèse des <i>C. botulinum</i> . .....	12
<b>Tableau V :</b> Réservoirs et positions géographiques des différents sérotypes de <i>C.botulinum</i> .....	13
<b>Tableau VI:</b> Récapitulatif des différentes spécialités à base de toxine botulique commercialisés en France .....	35
<b>Tableau VII:</b> Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique commercialisés en France .....	37
<b>Tableau VIII:</b> Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France .....	37
<b>Tableau IX:</b> Résumé des posologies en unités Speywood (US) de Dysport® selon ses indications .....	40
<b>Tableau X:</b> Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Botox® selon ses indications ...	41
<b>Tableau XI:</b> Résumé des posologies en unités Xeomin® (UX) de Xeomin® selon ses indications .....	44
<b>Tableau XII:</b> Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Vistabel® selon ses indications .....	45
<b>Tableau XIII:</b> Résumé des posologies en unités Speywood (US) d’Azzalure® selon ses indications .....	46
<b>Tableau XIV:</b> Résumé des posologies en unités Bocouture® (UB) de Bocouture® selon ses indications .....	47
<b>Tableau XV:</b> Injections de toxine pour les torticolis ; doses en unité par muscle .....	70
<b>Tableau XVI:</b> Exemples de posologies utilisées dans l’injection de Botox® en unités Allergan (UA) des principaux muscles responsables de dystonies oro-mandibulaires. ....	75
<b>Tableau XVII:</b> Résumé des posologies et des lieux d’injection des différentes spécialités à base de toxine botulique en cosmétique.....	91



# ***Sommaire***

<b>I. Introduction</b> .....	2
<b>II. Clostridium botulinum</b> .....	4
1 -Histoire .....	4
2-Épidémiologie .....	8
3- Caractéristiques bactériologiques .....	9
a) Classification phylogénique .....	9
b) Morphologie .....	9
c) Aspect et caractère en culture .....	10
d) Caractères biochimiques .....	11
4-Habitat .....	12
5- Pouvoir pathogène : le Botulisme .....	13
1. Différents modes de contamination .....	14
2. Symptômes .....	15
3. Diagnostic .....	16
4. Traitement .....	17
5. Prévention .....	18
<b>III. La toxine botulique</b> .....	21
1. Sérotypes .....	21
2. Structure .....	21
3) Mécanisme d'action de la toxine botulique .....	23
1. Mécanisme moléculaire .....	23
a- La liaison .....	25
b – L'internalisation du complexe neurotoxine botulique – récepteur .....	25
c – L'inhibition de la libération du neuromédiateur .....	25
2. Mécanisme cellulaire .....	29
3. Réversibilité d'action de la toxine .....	30
<b>IV. La toxine botulique : un agent thérapeutique</b> .....	32
A- Développement clinique de la toxine botulique .....	32
B- Spécialités pharmaceutiques .....	34

1. Présentation des spécialités.....	34
2. Composition des différentes spécialités .....	38
3. Posologies .....	39
a) Dysport® .....	40
b) Botox® .....	41
c) Neurobloc®.....	43
d) Xeomin® .....	43
e) Vistabel® .....	45
f) Azzalure® .....	46
g) Bocouture®.....	47
4. Reconstitution et conservation.....	48
5. Précautions d'utilisation et d'élimination .....	49
6. Toxicité.....	51
7. Effets indésirables et secondaires .....	51
8. Interactions médicamenteuses et contre-indications .....	54
<b>V. Les différentes utilisations de la toxine botulique.....</b>	<b>56</b>
A-Ophtalmologie et Neuro-ophtalmologie.....	56
1. Blépharospasme et spasme hémifacial .....	56
a) Généralités .....	56
b) Injections de toxine botulique dans le blépharospasme.....	58
c) Injection de toxine botulique dans le spasme hémifacial.....	59
2. Le strabisme.....	59
a) Généralités .....	59
b) Injections de toxine botulique.....	60
3. La paralysie du nerf VI.....	62
a) Généralités .....	62
b) Intérêt des injections de toxine botulique .....	63
B-Neurologie .....	64
1. La spasticité musculaire.....	64
a) Généralités .....	64

b) Injections de toxine botulique .....	66
2. La dystonie cervicale .....	66
a) Généralités .....	66
b) Injection de toxine botulique .....	69
3. La dysphonie spasmodique (hors AMM) .....	72
a) Généralités .....	72
b) Injection de toxine botulique .....	72
4. La dystonie oro-mandibulaire (hors AMM).....	74
C-Urologie .....	76
1. L'hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique .....	76
2. L'hyperactivité vésicale idiopathique.....	79
3. La dyssynergie vésico-sphinctérienne (hors AMM) .....	80
D-Hyperhidrose .....	81
1) Injections de toxine botulique.....	85
E-Cosmétique .....	86
a) Généralités .....	86
b) Injection de toxine botulique .....	89
F-Gastro-entérologie (hors AMM) .....	94
1) Achalasie primitive .....	94
2) Fissures anales chroniques .....	95
G-Migraine (hors AMM).....	97
1. Généralités .....	97
2. Injection .....	98
<b>Conclusion</b> .....	100
<b>Résumés</b> .....	103
<b>Bibliographie</b> .....	107

# ***Introduction***

## **I. Introduction :**

La toxine botulique est considérée comme l'une des plus toxiques au monde. Elle est naturellement sécrétée par une bactérie anaérobie stricte qui produit des spores : *Clostridium botulinum*. La dose létale la plus faible est estimée à environ 1 à 2 ng/kg chez l'humain, ce qui en fait potentiellement une arme biologique significative.

Elle agit au niveau de la plaque motrice et se fixe de façon irréversible sur les récepteurs présynaptiques et inhibe la libération de médiateurs inflammatoires et de neurotransmetteurs périphériques par les nerfs sensoriels. (1)

Les toxines botuliniques ont été traditionnellement classées en sept sérotypes distingués par des antisérums animaux et désignés par des lettres alphabétiques de A à G (Smith et al., 2015). Cependant, des analyses de génétique moléculaire plus récentes, notamment l'utilisation de techniques de séquençage de nouvelle génération, ont conduit à la découverte de gènes codant pour de nombreuses BoNT nouvelles. Elles peuvent être regroupées au sein d'un sérotype existant mais sont caractérisées par des séquences d'acides aminés différentes (bases de données Gene Bank et Uniprot).(2)

Ces différents types déterminent chez l'Homme (types: A, B, E, exceptionnellement C et F) et chez l'animal (C, D) une maladie nommée Botulisme qui est une affection neurologique entraînant des paralysies flasques, symétriques et descendantes.

Les effets de cette toxine sur le système nerveux autonome et les muscles squelettiques sont à l'origine de son utilisation thérapeutique à des doses extrêmement faibles , en particulier en neurologie qui possède le plus grand nombre d'indications dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. La toxine botulique est la première protéine toxique provenant de cultures bactériennes à être employée en thérapie.

Le but de ce travail est de comprendre le mécanisme d'action de la toxine botulique et d'en connaître les principales utilisations thérapeutiques .

***Clostridium botulinum***

## II. Clostridium botulinum :

### 1 -Histoire :

Le botulisme existe depuis la nuit des temps, le botulisme d'origine alimentaire a probablement accompagné l'humanité depuis ses débuts. Aussi longtemps que l'homme a essayé de conserver et de stocker des aliments, certaines des conditions choisies dans les différentes régions du monde étaient optimales pour la présence et la croissance de Clostridium botulinum : par exemple, le stockage du jambon dans des barils de saumure en France , harengs mal séchés dans la Baltique, truites emballées pour fermenter dans des paniers en saule en Scandinavie, œufs d'esturgeon pas encore salés et empilés en tas sur de vieilles peaux de cheval, poissons légèrement fumés dans des fumoirs mal chauffés, ou saucisses de foie se balançant sur les chevrons des huttes autrichiennes. Dans l'Antiquité, on ne réalisait pas le lien entre la consommation d'aliments et la mort ultérieure par une maladie paralytique. Par conséquent, nous ne disposons que de peu de sources et de documents historiques sur les intoxications alimentaires avant le 19e siècle.

Cependant, certaines lois et tabous alimentaires anciens peuvent refléter une certaine connaissance de la consommation d'aliments empoisonnés, qui peut être mortelle. Un exemple d'un tel tabou alimentaire a été rapporté par Louis Smith en 1977 dans son manuel sur le botulisme : au 10ème siècle, l'empereur Léon VI de Byzance (886-911) a promulgué un édit interdisant la fabrication de boudins et prévoyant une sanction en cas d'infraction. Certains cas d'intoxication à Atropa belladonna rapportés dans l'ancienne littérature médicale étaient probablement en fait des cas de botulisme d'origine alimentaire, car la combinaison de pupilles dilatées et de paralysie musculaire fatale ne peut être attribuée à une intoxication à l'atropine.

À la fin du XVIIIe siècle, quelques épidémies bien documentées d'intoxication par les saucisses" en Allemagne du Sud, notamment dans le Wurtemberg, ont suscité les premières recherches systématiques sur la toxine botulique. Le poète allemand et médecin de district Justinus Kerner (1786- 1862) a publié les premières descriptions précises et complètes des symptômes du botulisme d'origine alimentaire entre 1817 et 1822. (3)



De ses observations cliniques et expérimentales, Kerner a déduit les hypothèses suivantes : la toxine se développe dans les saucisses avariées dans des milieux anaérobiques ; la toxine est une substance biologique ; la toxine est forte et mortelle même à petites doses ; et la toxine agit sur le système nerveux moteur et autonome.

Kerner n'a pas réussi à définir le "poison biologique" suspecté, qu'il a appelé "poison de saucisse" ou "poison gras". Cependant, il a développé l'idée d'une possible utilisation thérapeutique de la toxine, notamment dans des cas d'hyperexcitabilité nerveuse au niveau de glandes. (3)

Quatre-vingts ans après les travaux de Kerner, en 1895, une épidémie de botulisme après un dîner funéraire au jambon fumé dans le petit village belge d'Ellezelles a conduit à la découverte de l'agent pathogène *Clostridium botulinum* par Emile Pierre van Ermengem, professeur de bactériologie à l'université de Gand. La bactérie a été appelée ainsi en raison de son association pathologique avec les saucisses (le mot latin pour saucisse "botulus") et non - comme on l'a suggéré - en raison de sa forme. Le traitement moderne à la toxine botulique a été mis au point par Alan B. Scott et Edward J. Schantz. (3)

En 1904, l'allemand LANDMANN isola une souche de *Clostridium botulinum* lorsqu'une épidémie de botulisme en Allemagne a été causée par des haricots blancs en conserve. (3) (4)

En 1910, Leuchs compare les bactéries isolées des haricots par Landmann (1904) et du jambon d'Ellezelles. Il a constaté que les souches sont différentes et que les toxines étaient sérologiquement distinctes. (4)

En 1919, Georgina Burke désigne les deux sous-types isolés. Le type isolé par Landman (haricots) est alors appelé type A, et celui découvert par Van Ermengem (jambon) fut appelé type B. (4)

Ensuite, quelques années plus tard, fut la découverte d'autres sérotypes C (BENGSTON et SUDDON), D (MEYER et GUNNISON), E (BIER), F et G (MOLLER, SCHEBEIL, GIMENEX et CICCARELLI). En 1949, BURGEN a découvert que la toxine botulique bloque la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. (4)

En 1950, Vernon Brooks, médecin , a suggéré que la toxine botulique pouvait être utilisée pour réduire l'activité des muscles hyperactifs . Vers 1968, Schantz a été contacté par Alan Scott , un chirurgien ophtalmologiste de la SmithKettlewell Eye Research Foundation de San Francisco, qui cherchait des alternatives à la chirurgie du strabisme et était habitué aux techniques d'injection précise des muscles oculaires .

Il a ensuite utilisé la toxine botulique lors d'expérimentations animales dans un premier temps, puis sur des patients. Il publie ses résultats et produit un lot de toxine de type A qu'il nomme « Oculinum », renommée par la suite « Botox® » aux USA.

S'ensuivit l'apparition d'autres préparations :

De toxine de type A : « Dysport® » en Angleterre et « Xeomin® » en Allemagne

De toxine de type B : « Myobloc® » aux USA et « Neurobloc® » en Europe

C'est en 1992 que le mécanisme d'action moléculaire de la toxine botulique fut décrit pour la première fois. (4)

Voici un résumé de l'histoire dans le Tableau I .

**Tableau I: Étapes historiques de la découverte et du développement de la toxine Botulique**

---

18 <sup>ème</sup> siècle	Premiers foyers endémiques documentés de botulisme d'origine alimentaire appelés "intoxication par les saucisses" en Europe.
1817-1822	Justinus Kerner et la toxine botulique : Expériences préliminaires sur les animaux, descriptions systématiques de ses effets cliniques ; considérations théoriques sur son utilisation thérapeutique éventuelle.
1895-1897	Emile Pierre van Ermengem : Découverte de l'agent pathogène producteur de neurotoxines Clostridium Botulinum.
1910	J. Leuchs : Découverte d'un deuxième sérotype de toxine botulique sérologiquement distinct (type B) .
1920-1930	H. Sommer : Purification de la toxine botulique .
1946	C. Lamanna et J. Duff : Techniques de concentration et de cristallisation des toxines .
1949	A. Burgen : Description de l'action de la toxine sur la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire.
1970-1979	Description de la plaie et du botulisme infantile .
1941-1972	Edward Schantz : Production d'un lot de toxine à Fort Detrick (USA) .
1968	Contact entre Alan Scott et Edward Schantz ; recherche d'agents thérapeutiques (par exemple la toxine botulique) pour détendre les muscles oculaires.
1973	Alan Scott : publication d'expériences sur des animaux avec des injections de toxine botulique dans les muscles oculaires.
1977-1980	Alan Scott : Traitement des patients atteints de strabisme avec la toxine botulique ; premières publications de l'application chez l'homme.
1989	Approbation du lot de toxines de type A d'Alan Scott sous le nom d'"Oculinum" aux États-Unis ; appelé ensuite "Botox".
1881-1988	Développement d'une préparation de toxine de type A au Royaume-Uni, appelée plus tard "Dysport".
1990-1999	Découverte de l'action moléculaire de la toxine botulique (Schiavo, Montecucco, Dolly).
2000-2001	Approbation d'une préparation thérapeutique de type B aux États-Unis et en Europe (Myobloc, Neurobloc).
2005	Approbation d'une préparation de type A en Allemagne (Xeomin) .

---

Au Royaume-Uni, la recherche sur la toxine botulique a été menée dans les laboratoires de Porton Down de la section militaire du "Centre for Applied Microbiology and Research" (CAMR), qui a ensuite fourni aux cliniciens britanniques une formulation thérapeutique de la toxine (Hambleton et al., 1981). En Allemagne, des études sur l'efficacité thérapeutique d'une préparation de toxine de type A exempte de complexes protéiques non toxiques ont conduit à une approbation officielle en 2005 (Xeomin) . (4)

## 2-Épidémiologie :

Les cas de botulisme sont sporadiques. Des flambées familiales et généralisées sont notées partout dans le monde en association avec la consommation partagée de produits alimentaires mal conservés.

En France, le botulisme est rare : l'incidence moyenne s'est stabilisée depuis 1980 autour de 20 – 30 foyers par an, impliquant le plus souvent chacun un à trois malades. Il s'agit dans la majorité des foyers, de botulisme alimentaire lié à la consommation de conserves familiales, mais aussi de produits artisanaux ou de la grande distribution. Les formes de botulisme infantile ou par blessure sont plus rares. (5)

Ainsi en France le botulisme humain fait partie des maladies à déclaration obligatoire depuis 1986. Elle doit être signalée à l'agence régionale de santé, qui est alors chargée de prendre des mesures de prévention et d'enquêtes, afin d'anticiper toute nouvelle intoxication. Les cas confirmés sont communiqués à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).(6)

Toujours en France, la majorité des cas de botulisme correspondent à des intoxications alimentaires, par ingestion de la toxine produite par *C. botulinum* dans des aliments conservés n'ayant pas subi de processus poussé de stérilisation : salaisons, charcuteries ou encore conserves d'origines familiale ou artisanale. L'incidence du botulisme la plus élevée signalée ces dernières années concerne le Caucase (Arménie, Azerbaïdjan et Géorgie), où de telles pratiques culinaires sont courantes.(5)

Au Maroc, cette maladie est restée inconnue, ou exceptionnellement rencontrée, jusqu'au début d'une petite épidémie qui a touché le centre et l'ouest du pays en août 1999 . La confirmation est bactériologique, en particulier par la recherche de la toxine. Toutefois, un nombre non négligeable de cas restent non confirmés, car la recherche de toxine n'est concluante que dans moins de 50 % des cas.(7)

Plus rarement, la maladie peut se transmettre par les plaies, ou, chez le nourrisson (botulisme infantile), par ingestion de spores ou de la bactérie qui, à la faveur de la protection intestinale peu robuste par la flore digestive chez le nouveau-né, peuvent coloniser l'intestin, produire et libérer la toxine. Il n'existe en revanche aucune contagion interhumaine. Le botulisme infantile est la forme la plus fréquente aux Etats-Unis. En Europe, le botulisme par blessure a été relativement important en Allemagne et en Angleterre ces dernières années.(5)

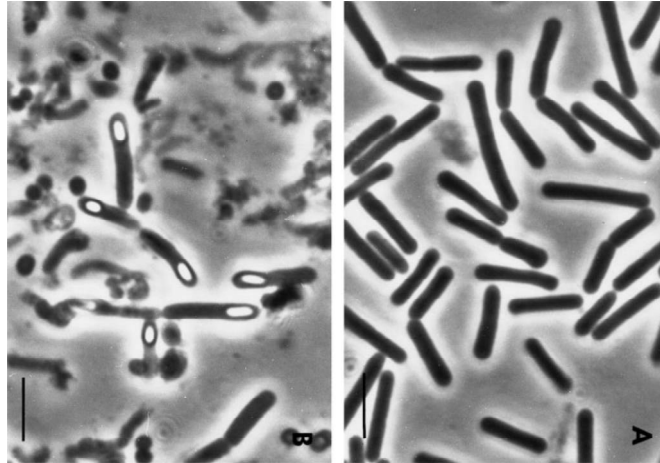
### **3- Caractéristiques bactériologiques :**

#### **a) Classification phylogénique :**

- **Règne** : Bacteria
- **Division** : Firmicutes
- **Classe** : Clostridia
- **Ordre** : Clostridiales
- **Famille** : Clostridiaceae
- **Genre** : Clostridium

#### **b) Morphologie :**

*C.botulinum* est un bacille à Gram positif (faible), anaérobie strict et sporulé. Il se présente sous forme droite ou légèrement incurvée et peut aller de 2 à 10 µm de long et de 0.5 à 1,5 µm de large. Certaines souches se présentent sous forme filamenteuse, surtout lorsqu'elles ne sporulent pas (Voir Figure 1) . (8) (9) .



**Figure 1:** Clostridium botulinum type A, formes végétatives (A) et formes sporulées(B). Observation au microscope à contraste de phase [2].

### c) Aspect et caractère en culture :

Sur milieu gélosé, les colonies de *Clostridium botulinum* ont un aspect lisse, de 2 à 8 mm de diamètre, opaque ou translucide (voir même un aspect d’empreinte digitale avec une alternance de zones opaques et de zones translucides), légèrement bombé. (10) (11)

En milieu de culture, on observe un trouble pour l’ensemble des souches. Une légère lyse est visible en fin de croissance pour les types C et D en raison de l’induction de bactériophages contenus dans ces souches. (10) (11)

*C. Botulinum* est strictement anaérobie et ne peut pas se développer dans une atmosphère contenant plus de 10% d’oxygène. Le bacille botulique ne peut pousser qu’à un pH proche de la neutralité ou un peu basique (8,2-8.5). Il ne peut pas croître à un pH au-dessous de 4,5. La température de croissance idéale pour les souches C et D est de 30 à 40 °C. En outre, la bactérie pousse très bien jusqu’à 42 °C, ce qui lui permet de croître à la température corporelle de tous les mammifères. Il peut également croître entre 3 et 6°C, ce qui explique sa résistance en environnement externe.

En bouillon sous huile, *C. botulinum* donne un trouble considérable avec dépôt dans le fond du tube. Son odeur est caractéristique du beurre rance. En gélose profonde riche au sang, il donne des colonies assez grandes sous forme de sphère en houppettes avec un important dégagement gazeux . (8) (9)

#### d) Caractères biochimiques :

Les caractéristiques enzymatiques et biochimiques de *C.Botulinum* sont bien définies par des galeries miniaturisées . (voir le tableau ci-dessous )

**Tableau II** : caractères biochimiques du *C.Botulinum* . (8)

Oxydase	-
Catalase	-
Glucose	+
Nitrate	-
Indole	-
Lactose	-
Saccharose	0
Gélose	+
Gaz	++
H <sub>2</sub> S	-

*C.botulinum* possède deux propriétés biochimiques principales : un fort pouvoir protéolytique lié à la production de nombreux enzymes protéolytiques et une activité glucidolytique importante sur de nombreux sucres. (12)

**Tableau III**: principales caractères biochimiques du *C.botulinum* selon le type [6].

Type	A	C	D	E
Biochimie	Protéolytique Glucidolytique	Protéolytique faible Glucidolytique	Non Protéolytique Peu Glucidolytique	Protéolytique lentement Glucidolytique

Il est important de signaler que dans chaque groupe se trouvent des souches non toxigènes, indissociables des souches toxigènes en raison de leurs caractéristiques bactériologiques. (13) (14)

Chaque groupe de souches est caractérisé par une température minimale de croissance et une température maximale au-delà de laquelle les spores sont détruites. Le taux de chlorure de sodium est, lui aussi, déterminant car il permet d'inhiber la croissance bactérienne. C'est la raison pour laquelle la salaison, la température de conservation, ainsi que le contrôle du pH, sont importants dans le processus de conservation des aliments afin d'éviter toute contamination potentielle. (13) (14)

**Tableau IV:** Caractéristiques de survie, de croissance et de toxinogénèse des *C. botulinum*. (14)

	<i>C. botulinum</i> Groupe I Protéolytiques			<i>C. botulinum</i> Groupe II Non protéolytiques			<i>C. botulinum</i> Groupe III Non protéolytiques			<i>C. botulinum</i> Groupe IV Protéolytique		
<b>Toxines</b>	A, B, F			B, E, F			C, D			G		
Sous-types de toxines	A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B3, bivalent B (Ba, Bf, Ab), proteolytic F			E1, E2, E3, E6, non proteolytic B, F			C, D, C/D, D/C			G		
<b>Bactéries apparentées non toxigènes</b>	<i>C. sporogenes</i>			Pas de nom d'espèces			<i>C. novyi</i>			<i>C. subterminale</i>		
<b>Croissance cellules végétatives</b>	Min.	Opt.	Max.	Min.	Opt.	Max.	Min.	Opt.	Max.	Min.	Opt.	Max.
Température (°C)	10	35-40	48	3	18-25	45	15	37-40		/	37	/
pH	4,6	/	9,0	5,0	7,0	9,0	5,1	6,1-6,3	9,0	4,6	7,0	/
a <sub>w</sub>	0,94	/		0,97	/	/	0,97	/		0,94	/	/
% NaCl inhibant la croissance	10			5								
<b>Production toxines</b>												
Température min (°C)	10			3			15			/		
a <sub>w</sub> min	0,94			0,97			0,97			0,94		
<b>Stabilité et inactivation des toxines</b>	Les toxines résistent à la congélation (activité de la toxine préformée dans l'aliment non réduite par la congélation). Détruites après 10 min à 100 °C ou 30 min à 80 °C.											

#### 4-Habitat :

*Clostridium botulinum* est une bactérie saprophyte, sporulée qui vit dans le sol, les eaux et les sédiments aquatiques. Cette bactérie se développe dans des conditions anaérobies rigoureuses où il y a assez de matière organique. Sous forme de spore, la bactérie est très résistante (résistance thermique, aux radiations, à la sécheresse, ...) ; elle est capable de survivre sur de longues périodes. On la retrouve aussi dans le tube digestif de certains animaux, comme celui des bovins ou de la volaille (type C ou D) ou le porc qui peut en être un porteur sain (type B).



*Clostridium botulinum* est une bactérie fermentaire qui sécrète des enzymes hydrolytiques pour dégrader la matière organique telle que les cadavres ou les végétaux. Bien que nous en trouvions dans le monde entier, il existe toujours des zones géographiques de prédominance selon les types de neurotoxines (Voir Tableau V). Cela s'explique en particulier par le peu de différences dans les caractéristiques bactériologiques présentes entre les souches (température de croissance optimale par exemple).

**Tableau V** : Réservoirs et positions géographiques des différents sérotypes de *C.botulinum* (15) .

Sérotype	Réservoir	Position géographique
A	Sol	Etats-Unis (Ouest) Amérique du Sud Chine
B	Sol	Etats-Unis (Est) Europe
C et D	Cadavres et contenu intestinal d'animaux	Régions tropicales ou tempérées en saison chaude
E	Sédiments marins, d'eaux douces, intestins d'animaux marins	Régions Nord d'Amérique, d'Europe, d'Asie et du Japon

## 5- Pouvoir pathogène : le Botulisme :

*Clostridium botulinum* est l'agent pathogène responsable du botulisme. On distingue à ce jour cinq types de botulisme en fonction de leur mode de contamination. (16)

Le botulisme humain est provoqué par les sérotypes A, B, E et très rarement par F. A ce jour, malgré la toxicité dominante du type A, la majorité des contaminations à la toxine botulique provient du type B. (17)

Les sérotypes C et D sont quant à eux responsables du botulisme chez les animaux et sont inactifs chez l'humain. (14) (17)

## **1. Différents modes de contamination :**

Le botulisme est une maladie humaine et animale, mais aucune transmission directe n'est documentée entre un animal infecté par le botulisme et des humains. Elle n'est pas non plus transmissible entre les individus.

Le mode de transmission le plus commun est l'ingestion d'un aliment dans lequel la bactérie a produit sa toxine. Par conséquent, c'est une intoxication et non une infection. Il s'agit habituellement de produits semi-en conserve (jambon cru, poisson fumé) ou de produits végétaux ou animaux en conserve de la famille. Les aliments en conserve de la famille ne sont généralement pas chauffés à une température suffisamment élevée pour inactiver les spores.

Trois formes de botulisme peuvent être distinguées selon le mode de contamination.

### **L'intoxication botulique :**

Elle est due à l'ingestion de toxine botulique préformée dans un aliment. C'est la forme la plus fréquente en âge adulte. La dose létale moyenne chez l'Homme par ingestion est de l'ordre de 70 µg environ.

On peut la trouver dans des légumes en conserve comme les haricots verts, les épinards, les champignons ; dans du poisson, fumé ou salé, en conserve comme le thon par exemple et bien évidemment, dans les produits de charcuterie comme le jambon et la saucisse. (18)

Le botulisme alimentaire s'observe le plus souvent lorsque les aliments sont issus de conserves artisanales ou familiales, car les conditions de conservation et de mise en conserve sont beaucoup moins maîtrisées et moins contrôlées qu'en industrie. Cependant, bien que toutes les précautions soient prises au moment de la production, quelques cas de botulisme alimentaire ont pu être observés avec des aliments préparés industriellement, même si cela reste rare. (19)

### **La toxi-infection botulique (Le botulisme par colonisation intestinale) :**

Dans certains cas, les *Clostridium botulinum* ingérés peuvent coloniser l'intestin et produire de la toxine botulique directement dans celui-ci. Ceci est observé le plus souvent chez les nourrissons (moins de 6 mois) ; on parle de botulisme infantile. Il est possible que cette forme d'intoxication se déclare aussi chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 mois,

mais cela reste très rare et survient souvent suite à une intervention chirurgicale au niveau gastro-entérologique, ... (15)

En effet, elle est alors due à l'ingestion de spores qui, une fois germées, donnent naissance à des colonies de *Clostridium botulinum* dans la flore intestinale. Celles-ci produisent alors leur toxine directement in situ ; on parle de production endogène de la toxine. La première source de contamination documentée est le miel.(15)

La mise en place des défenses naturelles chez le nourrisson de plus de 6 mois et chez l'adulte rend plus difficile la colonisation de cette bactérie, ce qui explique le peu de cas observés dans ces tranches d'âge.(15)

### **Le botulisme par blessure :**

Certaines formes de botulisme peuvent se contracter, un peu comme dans le cas du tétanos, par le biais d'une plaie ouverte formant une porte d'entrée pour les spores du *Clostridium botulinum*. Les cas observés sont rares et affectent plutôt la population toxicomane du fait de l'usage de seringues non stériles (injection d'héroïne).

### **Le botulisme par inhalation :**

Contrairement à celles citées précédemment, cette forme de botulisme n'est pas d'origine naturelle. Le botulisme par inhalation survient lors de la présence accidentelle, ou non, de spores dans des aérosols (accident de laboratoire, bioterrorisme, ...). Le système respiratoire devient alors une porte d'entrée pour la bactérie.

### **Le botulisme iatrogène :**

Le botulisme iatrogène est dû à un surdosage accidentel lors d'une injection de la toxine à des fins cosmétiques ou thérapeutiques. Les symptômes sont les mêmes que pour les autres formes de botulisme.

## **2. Symptômes :**

Les toxines botuliques sont neurotoxiques et donc agissent sur le système nerveux. Le botulisme alimentaire est caractérisé par une paralysie flasque descendante (du haut du corps vers le bas) qui peut conduire à une défaillance respiratoire. Les premiers symptômes sont

une fatigue prononcée, une faiblesse et des étourdissements. Ils sont généralement suivies de perturbations visuelles, d'une sensation de sécheresse buccale et de difficultés à avaler et à parler.(20)

Il peut également y avoir des vomissements, de la diarrhée, de la constipation et un gonflement abdominal. La maladie peut évoluer en donnant une sensation de faiblesse dans la nuque et les bras, après les muscles respiratoires et ceux de la partie inférieure du corps sont touchés. Pas de fièvre, ni perte de conscience. (20)

Les symptômes ne sont pas dus aux bactéries, mais à la toxine qu'elles produisent. Ils surviennent habituellement en l'espace de 12 à 36 heures (durent de 4 heures à 8 jours) après l'exposition. L'incidence du botulisme est faible, en revanche le taux de mortalité associé est élevé si absence d'un diagnostic rapide et adapté et d'un traitement imminent (administration précoce d'une antitoxine et de soins respiratoires intensifs). Elle peut être mortelle dans 5 à 10 % des cas.(20)

Dans le cas du botulisme infantile, le premier symptôme observé est le plus souvent la constipation. S'ensuit une grande fatigue (léthargie), une perte d'appétit, une difficulté à avaler, à pleurer, une hypotonie ainsi qu'une faible tonicité musculaire. En ce qui concerne le botulisme par blessure, un abcès peut apparaître au niveau de la plaie ; il peut être accompagné de fièvre en cas d'infection.

La paralysie respiratoire peut se produire en l'absence de tout autre symptôme.

### **3. Diagnostic :**

Le diagnostic clinique est très difficile car tous les symptômes décrits précédemment ne sont pas toujours observés, et le tableau anatomo-clinique peut être confondu avec un grand nombre d'autres maladies .(21)

Un foyer d'au moins deux personnes qui présentent des signes de paralysie flasque symétrique et descendante est caractéristique du botulisme. Les cas isolés quant à eux sont plus difficiles à identifier, d'autant plus que le botulisme est une maladie rare et que beaucoup de médecins ne sont pas familiers avec cette affection.(22)

Le diagnostic différentiel inclut les neuropathies auto-immunes telles que les syndromes de Guillain-Barré et Miller Fischer, ainsi que les myasthénies auto-immunes, myasthénie grave et syndrome de Lambert-Eaton, et plus rarement les intoxications par des coquillages ou poisson, dues notamment à la tétrodotoxine ou saxitoxine. (22,23)

Le diagnostic repose habituellement sur le recueil des antécédents et l'examen clinique suivi de la confirmation du laboratoire qui comprend la mise en évidence de la toxine botulique dans le sérum, les selles ou les aliments, ou bien la mise en culture de *C. Botulinum* à partir des selles, des tissus d'une plaie ou des aliments. Des erreurs de diagnostic sont parfois commises à propos du botulisme qui est souvent confondu avec un syndrome de Guillain-Barré ou une myasthénie grave.

Le diagnostic biologique repose sur la démonstration de la présence de la toxine botulique dans le sérum du, ou des patients, et/ou de la présence du *Clostridium botulinum* (18):

- Le test de létalité sur souris et de séroneutralisation est à ce jour le plus sensible ; il permet la mise en évidence et le typage de la toxine botulique à l'aide de différents sérums spécifiques de chaque type de neurotoxine.
- Les prélèvements sur les selles (surtout dans les cas de toxi-infections botuliques) et la mise en culture d'enrichissement permettent de rechercher les souches de *Clostridium botulinum* et de caractériser la toxine produite ainsi que la caractérisation génétique à l'aide de la PCR.
- L'investigation au niveau des aliments suspectés permet soit de rechercher directement la toxine, soit de rechercher la présence de souches bactériennes.

#### **4. Traitement :**

Le traitement du botulisme est **essentiellement symptomatique** et requiert, dans les formes sévères, des soins respiratoires intensifs avec ventilation assistée et surveillance.

La prise en charge peut nécessiter une assistance respiratoire, une alimentation par sonde nasogastrique ou parentérale, un sondage urinaire ainsi que des lavements évacuateurs peuvent être envisagés en fonction du développement des symptômes.

La sérothérapie peut être utilisée mais elle n'est réellement efficace que si elle est administrée dans les 24 heures suivant les premiers symptômes cliniques. La sérothérapie consiste à injecter au patient un sérum contenant des immunoglobulines anti-botuliques obtenues à partir d'immunoglobulines de chevaux et correspondant aux différents sérotypes de la toxine botulique afin de neutraliser la toxine circulante. Ce sérum est surtout efficace sur les types A, B ou E. La posologie en vigueur est de 7 500 unités-internationales (UI) pour le sérum anti-A, de 5 500 UI pour le sérum anti-B et de 8 500 UI pour le sérum anti-E. Ce sérum est disponible via l'Institut Pasteur après identification de la toxine. (24)

L'antibiothérapie, quant à elle, peut être utilisée dans le cadre d'une toxi-infection botulique ainsi que dans le cas du botulisme par blessure. Dans ce cas, ce sont les pénicillines G ainsi que le Métronidazole qui sont utilisés. (25)

Enfin, la Guanidine ainsi que les aminopyridines peuvent être utilisés afin d'augmenter la libération d'Acétylcholine dans la synapse par un mécanisme d'action mettant en jeu le calcium. (26)

Aucun vaccin n'est disponible à ce jour pour le grand public ; cependant, un vaccin expérimental aux Etats-Unis est mis à disposition du personnel militaire et de laboratoire (exposition à haut risque et limitée). Il protège contre cinq sérotypes de neurotoxine botulique. Une vaccination généralisée aurait comme inconvénient de ne pas pouvoir utiliser les toxines botuliques comme agents thérapeutiques. (27)

## **5. Prévention :**

La prévention du botulisme alimentaire repose sur l'application des bonnes pratiques dans la préparation des aliments, notamment en ce qui concerne le chauffage, la stérilisation et l'hygiène. Elle peut être évitée en inactivant les bactéries et les spores dans les produits ou les conserves stérilisés à la chaleur (par autoclavage par exemple) ou en empêchant la prolifération bactérienne et la formation de toxines dans d'autres produits. On peut aussi détruire les formes végétatives de la bactérie par ébullition, mais les spores restent viables même après une ébullition de plusieurs heures. On peut malgré cela détruire les spores par des processus à très haute température, pour ce qui est des conserves industrielles. (20)

La pasteurisation à chaud industrielle (produits pasteurisés conditionnés sous vide, produits fumés à chaud) peut ne pas être suffisant pour détruire toutes les spores et la sécurité de ces produits doit donc reposer sur la prévention de la croissance bactérienne et de la production des toxines. La pasteurisation industrielle à chaud (produits pasteurisés emballés sous vide, produits fumés à chaud) peut être insuffisante pour détruire toutes les spores et l'innocuité de ces produits par conséquent doit compter sur la prévention de la croissance bactérienne et la production de toxines.(20)

L'effet combiné de la température de réfrigération, de la teneur en sel et/ou de l'acidité préviendra la croissance des bactéries et la formation de toxines.(20)

Les 5 principes de l'OMS sont particulièrement importants pour prévenir les intoxications alimentaires :

- Prenez l'habitude de la propreté.
- Séparez les aliments crus des aliments cuits.
- Faites bien cuire les aliments.
- Conservez les aliments à une température adéquate.
- Utilisez de l'eau et des produits sûrs.

# ***La toxine botulique***



### III. La toxine botulique :

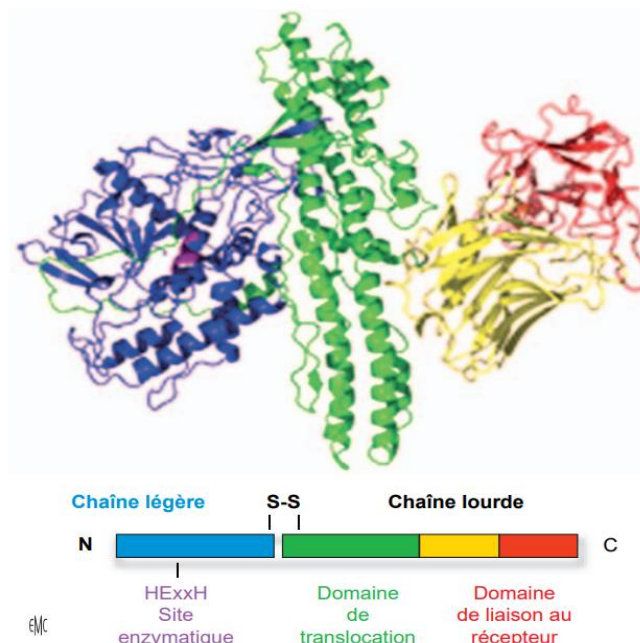
#### 1. Sérotypes :

Il ne s'agit pas d'une seule toxine botulique, mais de plusieurs toxines botuliques. En effet, différentes souches de *Clostridium botulinum* ont été identifiées sécrétant, au total, sept sérotypes de toxines botuliques : A, B, C, D, E, F, G. (17)

Comme nous l'avons déjà cité, seuls les sérotypes A, B, E, F, G ont une activité chez l'Homme. Les sérotypes C et D concernent les animaux. En thérapeutique, seuls les sérotypes A et B sont utilisés à l'heure actuelle. (28)

#### 2. Structure :

Les neurotoxines botuliniques sont synthétisées par *Clostridium* sous la forme d'un précurseur protéique (protoxines) d'environ 1300 acides aminés, d'un poids moléculaire compris entre 140 et 160 kilo Daltons (KDa) et constitué de trois domaines : un domaine catalytique (extrémité NH<sub>2</sub>), un domaine de translocation, un sous domaine de liaison (extrémité COOH) comme montré dans la figure 2. (17,22)

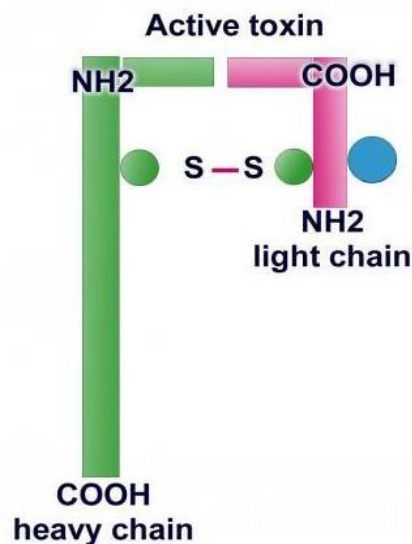


**Figure 2** : Structure de la neurotoxine botulique A et organisation des domaines fonctionnels. (22)

Pour qu'elle soit activée, la protoxine doit être fragmentée en deux sous-unités (H et L) par une protéase produite par la bactérie ou par l'action de la trypsine. Cette rupture se produit au bout terminal NH<sub>2</sub> de la protéine (champ catalytique). La forme active ainsi générée consiste en une chaîne lourde, dénommée H (100 KDa) et une chaîne légère, L (50 KDa), connectée par un pont disulfure (Voir figure 3). La chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique, tandis que la chaîne lourde présente une spécificité sérotypique.

La rupture de cette liaison, par la chaleur, conduit à la séparation des sous-unités, qui en état séparée sont non toxiques. La toxicité résulte donc de l'association de H et L. La chaîne L possède un site d'environ vingt acides aminés, contenant le motif His-Glu-X- X-His et comportant un atome de zinc, qui forme une poche catalytique caractéristique des endopeptidases à zinc. Elle porte l'activité toxique tandis que la chaîne H est responsable de la spécificité de chaque type.

Les neurotoxines botuliniques sont associées, de manière non covalente, à des protéines inactives non toxiques et à certains agents hémagglutinants. (hémagglutinines) Le complexe résultant (300 à 900 KDa), appelé toxine botulique, est plus résistant à l'acidité gastrique et protéases que la neurotoxine seule. C'est la raison pour laquelle la toxine botulique est utilisée dans le traitement, pas la neurotoxine.(17,22)



**Figure 3:** Structure de la toxine botulique

### 3) Mécanisme d'action de la toxine botulique :

#### 1. Mécanisme moléculaire :

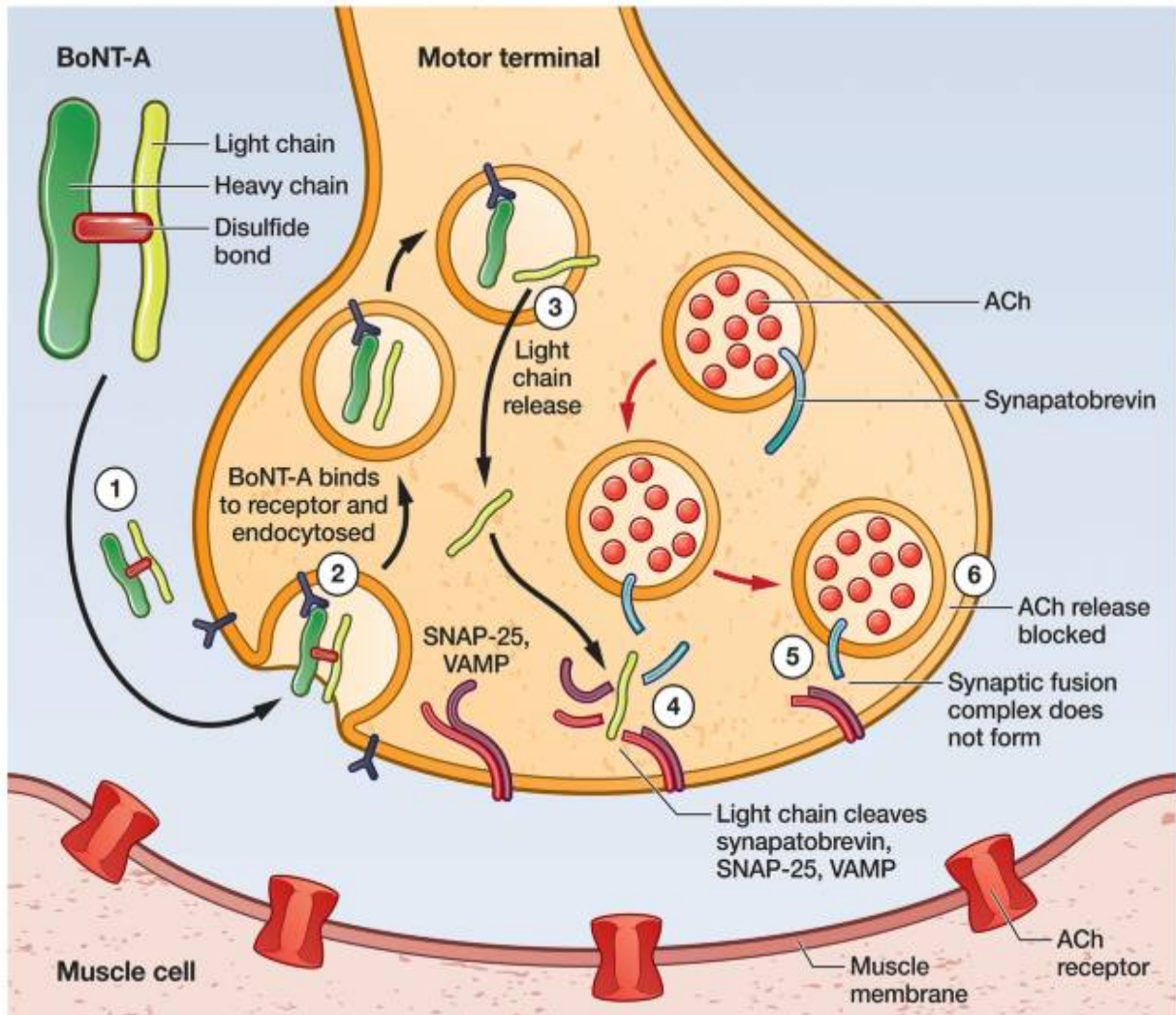
Dans la majorité des cas, les neurotoxines botuliques (BoNT) transitent par la voie digestive et franchissent la barrière intestinale et rejoint le système sanguin ou lymphatique. Elles se fixent ensuite spécifiquement aux terminaisons des motoneurons du système nerveux périphérique .(22)

Les neurotoxines sont des endopeptidases zinc-dépendante qui agissent en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice, de la jonction neuromusculaire, provoquant ainsi une dégénérescence de la terminaison nerveuse et une une perte de tonus des muscles squelettiques.

Il en résulte ainsi une paralysie périphérique (paralysie flasque) . L'activité des neurotoxines se manifeste au niveau des muscles lisses mais, la musculature striée, innervée par des fibres adrénrgiques, peut être concernée. Il faut noter que les toxines n'agissent que sur la libération du neuromédiateur sans affecter les autres modes de libération que sont le transport membranaire et la libération calcique dépendante. Trois étapes sont nécessaires :

- **La liaison de la toxine à la membrane pré synaptique,**
- **L'internalisation de la terminaison nerveuse (endocytose et translocation)**
- **L'inhibition de la libération du neuromédiateur.**

Les trois grands domaines fonctionnels des neurotoxines correspondent à ces trois étapes (voir figure 4). Cette organisation modulaire a été confirmée par la résolution cristallographique de la toxine A et B (29–32) .



**Figure 4** : Les étapes de l'entrée de la toxine botulique dans la terminaison nerveuse.

### **a– La liaison :**

La liaison de la toxine aux fibres axonales, terminales et amyéliniques des nerfs moteurs est assurée par l'extrémité C-Terminale de la chaîne lourde ou fragment C. Cette étape fait intervenir les gangliosides et les protéines. Les gangliosides (GD1B, GT1Bet GQ1B) permettent, par leur charge négative, de fixer initialement la toxine dans la membrane, renforcée par la présence d'acide sialique. La toxine s'attache ensuite spécifiquement sur les récepteurs glycoprotéiques. La chaîne H est donc responsable de la reconnaissance et de la liaison au récepteur. Cette étape ne consomme ni énergie ni calcium. (17,31,32)

### **b – L'internalisation du complexe neurotoxine botulique – récepteur :**

L'étape suivante permet l'internalisation de la toxine dans la terminaison nerveuse. Les toxines se trouvent alors dans les endosomes et doivent migrer par la membrane endosomique pour atteindre le cytoplasme neuronal. Cet événement est possible par la diminution du pH à l'intérieur de l'endosome permettant ainsi à l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde d'instaurer des pores cationiques à travers la membrane endosomique.

La chaîne lourde peut se configurer en canal transmembranaire pour permettre le passage de la chaîne légère dans le cytoplasme neuronal tout en restant liée à la chaîne légère dans un premier temps ; on parle de translocation.

Les deux chaînes se séparent lors de l'insertion dans la membrane vésiculaire. Puis, la chaîne L subit une translocation. Ce processus nécessite de l'énergie et n'est pas neutralisable par un sérum (17,32–34) .

### **c – L'inhibition de la libération du neuromédiateur :**

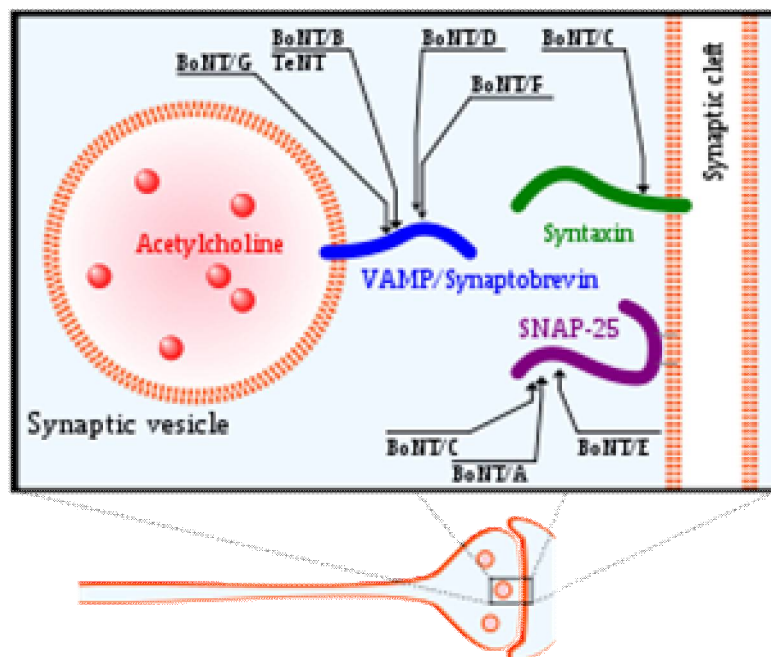
Cette étape est effectuée par la chaîne légère qui est une métalloprotéine. Une protéine qui contient au moins un cofacteurs métalliques. Ces derniers sont des ions qui sont directement liés aux chaînes latérales des acides aminés de la protéine afin d'assurer une action catalytique (30).

- Mécanisme de libération de l'acétylcholine.

Le processus d'exocytose vésiculaire présynaptique implique 3 protéines, la SNAP 25 (Synaptosomal Associated Protein, 25 KDa), la Syntaxine et la Synaptobrevine (ou VAMP, pour Vesicular Associated Membrane Protein cette dernière est incrustée dans la membrane vésiculaire. Elles s'associent pour former le complexe SNARE qui joue un rôle essentiel dans la libération du neuromédiateur. L'acétylcholine s'accumule alors dans les vésicules présynaptiques. L'ancrage des vésicules à la membrane s'effectue à proximité de canaux sodiques. Un potentiel d'action déclenche la fusion des vésicules à la membrane et par conséquent la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique (30,32) .

- Inhibition de la libération du neuromédiateur

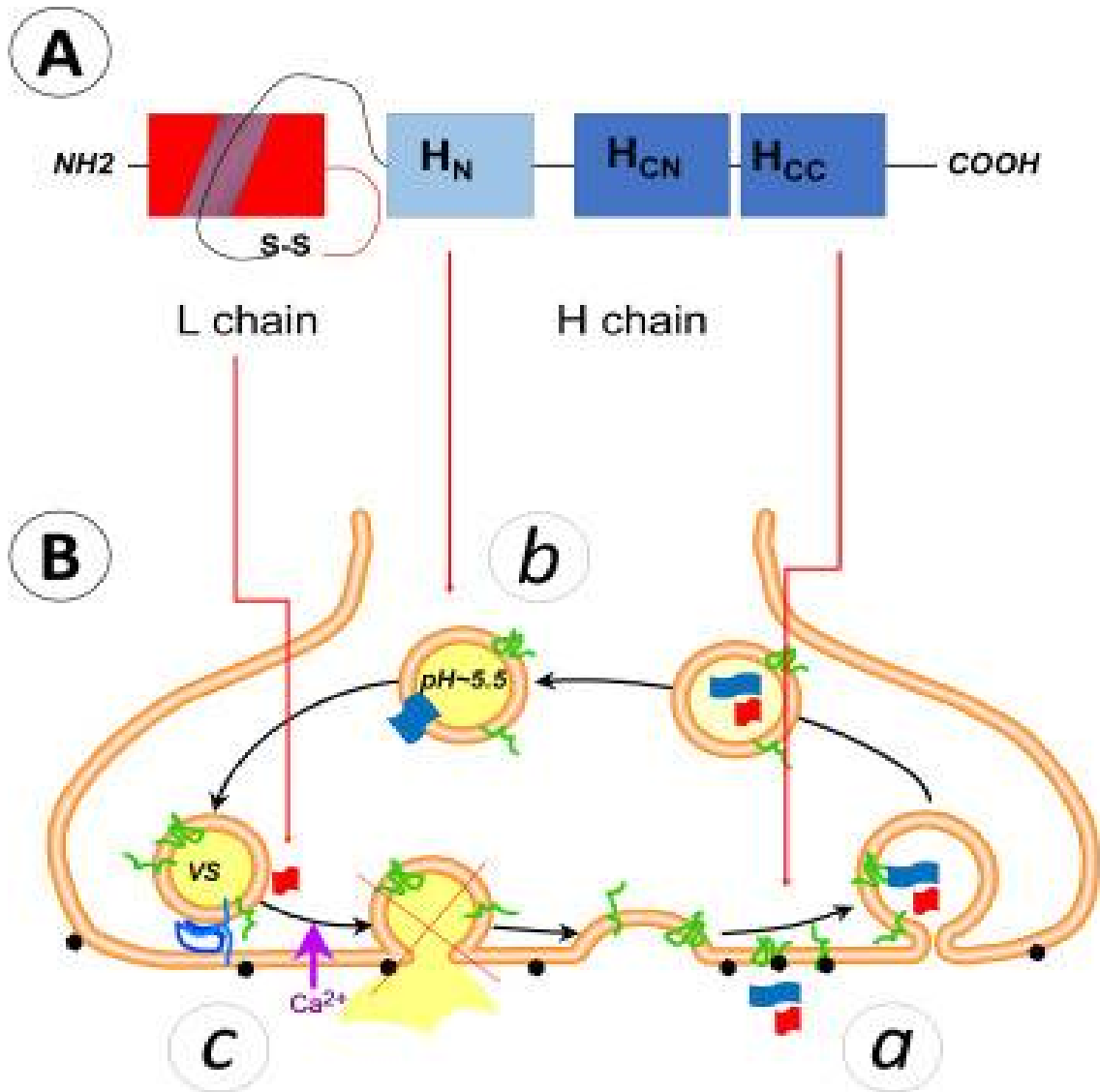
La chaîne légère des toxines botuliques A et E clivent la protéine SNAP-25 , celles des toxines B, D, F, G, clivent la synaptobrevine. La chaîne L de la toxine C hydrolyse la protéine SNAP-25 ainsi que la syntaxine (Voir figure 5) .



**Figure 5:** Cibles protéiques des différentes toxines botuliques.

Lorsque les transprotéines sont clivées par la toxine botulique, elles forment des complexes SNARE dysfonctionnels. La fusion de la vésicule avec la membrane ne peut donc plus avoir lieu ni, la libération d'acétylcholine ce qui conduit à la perte du tonus musculaire. Cependant, les propriétés d'excitabilités neuronale ne sont pas altérées. Le clivage de ces trois protéines à lieu lors de l'ancrage des vésicules à la membrane présynaptique, lorsque, pendant un court instant, la syntaxine, la SNAP-25 et la synaptobrevine se dissocient du complexe SNARE. Un autre mécanisme d'action, non protéolytique, complémentaire de celui qui précède, est évoqué à cause de la durée d'action de la toxine. La synapsine, une protéine associée à la membrane des vésicules synaptiques est le substrat des transglutaminases, enzymes catalyseurs de la formation de ponts covalents entre les protéines cytosquelettiques. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de la libération du neurotransmetteur. Grâce à son interaction avec le cytosquelette, il contrôlerait la disponibilité de vésicules pour l'exocytose.

La chaîne légère de la toxine botulique à travers l'activation des transglutaminases induirait l'immobilisation des vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses par le pontage covalent des synapsines au cytosquelette. Cette action pourrait rendre compte de l'accumulation de vésicules synaptiques dans les terminaisons nerveuses après action de la toxine botulique. La diminution du nombre de vésicules disponibles entraînerait une inhibition de la libération mentionnée précédemment. Cette deuxième action s'ajoute au blocage rapide (protéolytique) de la libération de neurotransmetteurs et pourrait expliquer l'effet inhibiteur de longue durée de la toxine botulinique. La figure suivante représente les domaines et ces étapes. (17,30,32,34) .



**Figure 6:** Domaines et Mécanisme d'action de la BoNT.(35)



Chaque domaine de BoNT joue un rôle particulier dans le mécanisme d'action.

A. Organisation en domaines fonctionnels distincts de la BoNT. La chaîne légère (L, 50 kDa) contient le domaine catalytique alors que la chaîne lourde (H, 100 kDa) comprend les domaines de liaison ( $H_{CC}$ ) et de translocation ( $H_N$ ). B. La BoNT représentée sous forme de rubans bleu et rouge commence par se lier (principalement via son domaine  $H_{CC}$  à un récepteur membranaire [a] apporté à la membrane par la fusion des vésicules synaptiques [VS]). Le recyclage par endocytose de la vésicule vide internalise la BoNT. L'acidification de cette vésicule entraîne la translocation (b) de la chaîne L dans le cytosol selon un mécanisme qui implique le domaine  $H_N$ . Dans le cytosole, la chaîne L clive un des SNARE de l'exocytose (c) ce qui bloque l'exocytose.

## 2. Mécanisme cellulaire :

Au niveau cellulaire, le blocage de la libération d'acétylcholine conduit au relâchement et à l'atrophie des fibres musculaires striées. La toxine, au niveau des muscles hyperactifs, entraîne alors une faiblesse musculaire locale. Cet effet explique son usage en thérapeutique. De plus, le même- blocage, que subit les sites de sécrétion au niveau des terminaisons neuromusculaires des muscles squelettiques, est observé sur la plupart des terminaisons motrices autonomes comportant les neurofibres pré- et postganglionnaires du système nerveux autonome, les axones préganglionnaires du système nerveux sympathique et certaines neurofibres postganglionnaires sympathiques. Par exemple, cette propriété est exploitée dans le traitement des pathologies dues à un hyperfonctionnement cholinergique (hyperthyroïdie, hypersialorrhée) (17) . Aucun argument clinique suffisamment convaincant ne peut expliquer autrement son action thérapeutique. D'ailleurs, l'amélioration clinique observée est principalement liée au degré de faiblesse musculaire causé par son injection locale. Cependant, des mécanismes d'actions supplémentaires voire alternatifs pourraient intervenir (17). Il a été mis en évidence, par Aoki, un transport rétrograde rapide vers la corne antérieure de la moelle épinière, ainsi qu'au niveau contralatéral et au niveau d'autres segments médullaires, à l'origine d'une recapture de la toxine botulique dans le système nerveux central et périphérique (36) .

### **3. Réversibilité d'action de la toxine :**

Bien que la jonction neuromusculaire soit inactivée de façon permanente, elle n'est pas détruite. Ceci s'applique également aux terminaisons synaptiques. À la suite de la paralysie nerveuse, des changements anatomiques se produisent. C'est un bourgeonnement de terminaisons nerveuses axonales, donnant naissance à de nouvelles synapses (phénomène de sprouting) dans un délai de deux jours, en une à deux semaines après l'injection, atteignant un maximum en cinq à dix semaines. Elles permettent de trouver une conduite efficace alors que l'ancienne synapse est encore bloquée (17,37).

D'un autre côté, des fibres musculaires cholinergiques peuvent exprimer de nouveaux récepteurs cholinergiques, sur la membrane, en position extra synaptique. Ces phénomènes expliquent le caractère réversible de l'action de la toxine, exigeant des injections répétées (17).

***La toxine botulique :  
un agent thérapeutique***

## **IV. La toxine botulique : un agent thérapeutique .**

### **A- Développement clinique de la toxine botulique :**

Le développement clinique de la toxine botulique a débuté en 1960 avec l'ophtalmologue Alan B. SCOTT soucieux de trouver enfin une alternative à la chirurgie pour la correction du strabisme. L'idée de SCOTT est de trouver un médicament capable de détendre les muscles extra-oculaires au moyen d'injections ; toutefois, ses premiers essais ne sont pas très concluants. Les substances utilisées sont soit trop instables, soit entraînent des effets indésirables trop importants (nécrose). Il prend alors connaissance des travaux d'un neuroscientifique, Daniel DRACHMAN, portant sur des injections de toxine botulique à des cuisses de poulet, dans le but d'obtenir une faiblesse musculaire.

C'est DRACHMAN qui mettra SCOTT en relation avec Edward SCHANTZ qui, lui, produit des lots de toxine botulique purifiés pouvant être utilisés pour des expérimentations. SCOTT commence alors ses travaux sur des animaux afin d'obtenir, par l'injection de petites quantités de toxine botulique, une faiblesse musculaire. Les résultats sont satisfaisants ; l'effet recherché est bien présent, sans effets secondaires et sans toxicité systémique. Il poursuit alors ses recherches en initiant des travaux sur l'Homme avec l'accord préalable de la *Food and Drug Administration* (FDA) et publie en 1980 ses résultats sur 67 injections. Ces résultats très prometteurs poussent la toxine botulique au rang de nouveau traitement.

Ne pouvant pas obtenir de brevet, et ne pouvant donc pas faire produire la toxine botulique par une industrie pharmaceutique, SCOTT décide de fonder sa propre entreprise qu'il nomme Oculinum. Il est appuyé par un pharmacien, Dennis HONEYCHURCH, qui s'occupe de réaliser des tests de sécurité, de stabilité, d'efficacité et de stérilité nécessaires à l'obtention du statut de médicament octroyé par la FDA. Ils produisent alors près de 10 000 flacons de toxine botulique lyophilisée par an.

Au début des années 1980, SCOTT utilise la toxine botulique afin de traiter le strabisme mais aussi le blépharospasme, le spasme hémifacial, la dystonie cervicale et le spasme des adducteurs de la cuisse. S'en suivent de nombreux essais cliniques montrant une efficacité significativement supérieure de la toxine botulique par rapport au placebo, dans ces différentes indications ainsi que dans des dystonies multiples (des membres, crâniennes, cervicales, ...).

En 1989 la fabrication du lot 79-11 de toxine botulique de type A produit par SCOTT et SCHANTZ dix ans plus tôt, est autorisée par la FDA. Pendant deux ans, l'entreprise SCOTT est la seule à détenir la licence de fabrication pour cette spécialité. Quelques années plus tard, c'est Allergan qui commercialisera le médicament sous le nom de Botox® indiqué pour le traitement du strabisme, du spasme hémifacial et du blépharospasme.

Dans les années 2000, deux spécialités à base de neurotoxine de type B utilisées dans le traitement de la dystonie cervicale voient le jour. D'une part la spécialité Myobloc® utilisée aux Etats-Unis et d'autre part la spécialité Neurobloc® utilisée dans le reste du monde. C'est en 2000 que Botox® obtient également une indication pour la dystonie cervicale.

En Europe, la toxine botulique utilisée à des fins thérapeutiques est produite pour la première fois aux Royaume-Uni. En 1991, cette toxine est commercialisée sous le nom de Dysport® par le laboratoire Speywood Pharmaceuticals. En 1994, Speywood Pharmaceuticals est racheté par le laboratoire Ipsen.

Plus tard, le laboratoire Merz Pharmaceuticals commercialise une préparation de toxine botulique A, possédant une charge de protéine réduite et ainsi une activité biologique élevée : Xeomin®.

D'autres spécialités émergent dans certains pays Européens pour des indications esthétiques : Vistabel®, Azzalure® et Bocouture® (cf.B.1).

En Asie, la toxine botulique de type A est commercialisé sous le nom de HengLi® en Chine (1993), et sous le nom de CTX-A®, Redux® et Prosigne® dans d'autres parties de l'Asie et en Amérique du Sud. En Corée du Sud et dans certains pays asiatiques, elle est distribuée sous le nom Neuronox®.

Au fur et à mesure des années, les indications thérapeutiques de la toxine botulique ne cessent d'évoluer. Selon les spécialités, d'autres indications comme l'hyperhidrose axillaire, les dysfonctionnements vésicaux et la migraine chronique voient le jour en raison d'une amélioration des connaissances du mécanisme d'action de la toxine. Cette amélioration des connaissances ne cesse de croître avec la recherche et tend à prévoir un élargissement de l'éventail thérapeutique proposé par la toxine botulique .(17,38)

## **B- Spécialités pharmaceutiques :**

### **1. Présentation des spécialités**

En France, sept spécialités (voir tableau VI) à base de toxine botulique toutes à base de toxine de type A ou de type B disposent d'une autorisation de mise sur le marché et se répartissent de la manière suivante:

Les spécialités Botox®, Dysport®, Neurobloc® et Xéomin® sont indiquées dans différentes affections neurologiques. Elles sont réservées à l'usage hospitalier. Leur dispensation est assurée par la pharmacie pour une utilisation en intérieur de l'établissement de santé.(39)

Les spécialités Azzalure®, Bocouture® et Vistabel® sont autorisées dans une indication esthétique. Elles sont disponibles en officine de ville. Elles sont réservées à l'usage professionnel et ne peuvent être délivrées qu'aux médecins habilités : les chirurgiens plastiques, dermatologues et ophtalmologistes et peuvent être dispensé à l'officine uniquement dans ce cadre bien précis.(39)

Ce sont des médicaments myorelaxants, qui bloquent la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, et permettent ainsi une interruption du message nerveux au niveau périphérique aboutissant à une paralysie musculaire locale. La dégénérescence de la terminaison nerveuse est définitive. Toutefois, ainsi que nous l'avons vu plus haut, un remaniement axonal au niveau de la plaque motrice concernée permet la réversibilité de l'action de ces médicaments. Des injections répétées de toxine botulinique sont donc nécessaires pour conserver les résultats désirés.

**Tableau VI:** Récapitulatif des différentes spécialités à base de toxine botulique commercialisés en France . (40–45)

Spécialité	Type de toxine botulique	Laboratoire	Date de commercialisation	Nombres d'unités par flacon	Forme galénique
<b>Dysport®</b>	A	Ipsen	19/12/1994	300 U Botox 500 U Botox	Poudre pour solution injectable
<b>Botox®</b>	A	Allergan	25/09/2000	200 U Botox 100 U Botox 50 U Botox	Poudre pour solution injectable
<b>Neurobloc®</b>	B	Eisai	01/06/2001	2500 U/0,5mL 5000 U/ 1mL 10 000 U/2mL	Solution injectable
<b>Vistabel®</b>	A	Allergan	22/11/2004	50 U Vistabel 100 U Vistabel	Poudre pour solution injectable
<b>Xeomin®</b>	A	Merz	22/05/2008	Xeomin 200 U Xeomin 100 U Xeomin 50 U	Poudre pour solution injectable
<b>Azzalure®</b>	A	Galderma	28/04/2009	Azzalure 125 U Speywood	Poudre pour solution injectable
<b>Bocouture®</b>	A	Merz	30/09/2010	Bocouture 100 U Bocouture 50 U	Poudre pour solution injectable

Au Maroc , 3 spécialités sont disponibles : (46)

- 1) BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, Poudre pour solution injectable.
- 2) DYSPOORT 300 UNITÉS, Poudre pour solution injectable.  
-DYSPOORT 500 UNITÉS SPEYWOOD, Poudre pour Solution injectable.
- 3) 3)VISTABEL 4 UNITÉS ALLERGAN 0.1 ML, Poudre pour solution injectable .

Les indications varient d'un produit à l'autre et sont spécifiques à chacun ; certaines seront utilisées à des fins purement thérapeutiques et d'autres seulement à des fins esthétiques.

Ce sont des médicaments injectables, qui sont disponibles soit sous forme de poudre pour solution injectable, soit sous forme de solution injectable à diluer ou non (cf. de reconstitution et conservation).

Chaque spécialité est exprimée en une unité de toxine botulique. Ces unités ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre, même s'il s'agit de deux spécialités à base de toxine botulique du même sérotype. En effet, il y a une différence entre les tests destinés à évaluer l'activité biologique de la toxine dans chaque laboratoire ; on parle de « bio inéquivalence » entre les unités de toxine botulique. (17) Il est donc absolument nécessaire de respecter les posologies respectives de chaque produit, ainsi que les recommandations d'utilisations, et de faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on souhaite passer d'une spécialité à l'autre. Globalement, l'unité utilisée par les laboratoires pour décrire les posologies est la « mouse unit » (mU) ; elle correspond à la dose létale 50 pour un groupe d'une vingtaine de souris. Certains laboratoires intègrent leur nom à celui de l'unité afin d'insister sur la différence d'activité biologique de chaque toxine (ex : « unité Allergan (uA) » pour Botox®).(17)

Les indications des différentes spécialités sont résumées dans les tableaux ci-contre.



**Tableau VII:** Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique commercialisés en France (40,42,43,45)

<b>Indications</b>	<b>Dysport®</b>	<b>Botox®</b>	<b>Neurobloc®</b>	<b>Xeomin®</b>
<b>Blépharospasme</b>	Adulte	Adulte + enfant de plus de 12 ans		Adulte
<b>Spasme hémifacial</b>	Adulte	Adulte + enfant de plus de 12 ans		
<b>Torticolis spasmodique</b>	Adulte	Adulte + enfant de plus de 12 ans	Adulte	Adulte
<b>Traitement symptomatique et local de la spasticité du membre supérieur</b>	Adulte	Adulte + enfant de plus de 2 ans		Adulte
<b>Traitement symptomatique et local de la spasticité du membre inférieur</b>	Adulte + enfant de plus de 2 ans	Adulte + enfant de plus de 2 ans		
<b>Troubles de l'oculomotricité</b>		Adulte + enfant de plus de 12 ans		
<b>Dysfonctionnements vésicaux</b>		Adulte		
<b>Hyperhidrose axillaire</b>		Adulte + enfant de plus de 12 ans		

**Tableau VIII:** Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (41,44,47)

	<b>Vistabel®</b>	<b>Azzalure®</b>	<b>Bocouture®</b>
<b>Rides glabellaires</b>	Adulte	Adulte	Adulte
<b>Rides canthales (patte d'oie)</b>	Adulte	Adulte	Adulte
<b>Rides horizontales du front</b>	Adulte		Adulte

Certaines spécialités mentionnées possèdent des indications différentes dans d'autres pays (notamment aux Etats-Unis). Des accords entre les différents laboratoires sont établis afin de commercialiser leur toxine botulique dans différents pays, dans des indications spécifiques selon ces derniers et permettent ainsi de se répartir les marchés. Par exemple, un accord entre les laboratoires Ipsen et Galderma a été établi dans le but de commercialiser Dysport® dans l'Union Européenne, dans certains pays du Moyen Orient et d'Europe de l'Est, dans des indications uniquement thérapeutiques, et de commercialiser Azzalure® dans des indications uniquement esthétiques dans ces mêmes pays.(48)

Cependant , l'utilisation hors AMM de la toxine botulique, comme pour tout autre médicament, reste possible en pratique.

Une utilisation hors AMM doit toujours être dûment justifiée et basée sur le recueil de données scientifiques avérées, et ne doit pas mettre en danger le patient. (17)

## **2. Composition des différentes spécialités :**

En grande majorité, la toxine botulique est employée en thérapeutique sous forme de complexe alliant la neurotoxine avec des protéines hémagglutinantes, tout comme lorsqu'elle est sécrétée naturellement par *Clostridium botulinum*. Ceci garantit à la neurotoxine une meilleure stabilité dans l'organisme, ainsi qu'une résistance aux pH acides, comme celui de l'intestin par exemple. Cependant, ces protéines hémagglutinantes peuvent être responsables en partie de résistances immunitaires liées à des injections répétées et sur de longues périodes chez certains patients. C'est pourquoi certains laboratoires ont décidé de purifier leur préparation afin de n'obtenir que la neurotoxine, sans protéines complexantes ; c'est le cas des spécialités Xeomin® et Bocouture® du laboratoire Merz. L'efficacité, ainsi que le mode d'utilisation de ces spécialités, restent équivalentes aux autres. (49)

L'albumine humaine est le principal excipient de chacune des spécialités décrites précédemment. En effet, il s'agit d'une protéine de choix pour le transport de certains principes actifs, comme la toxine botulinique. L'albumine est présente de façon naturelle dans le plasma humain afin de contrôler la pression oncotique et le transport de certaines protéines. Par conséquent, c'est une molécule très bien tolérée par le corps, ainsi qu'un bon agent de stabilisation; les préparations d'albumine humaine sont stériles et apyrogènes. L'albumine est également un cryoprotecteur pendant les procédés de lyophilisation.(50,51)

### 3. Posologies :

Les posologies de la toxine botulique sont variables selon l'indication, le volume du muscle, le nombre de muscles injectés, la sévérité de la spasticité, de l'existence d'une faiblesse musculaire localisée et de la réponse du patient au traitement précédent.

Chaque injecteur a ses techniques personnelles, et les dilutions sont variables. Afin d'éviter les erreurs, il vaut mieux utiliser toujours la même dilution .

La posologie devra être réduite chez les enfants :

- présentant des comorbidités associées, particulièrement des troubles préexistants de la déglutition ou respiratoires ;
- dont les muscles à traiter sont peu développés ;
- nécessitant une injection multi site ;
- dont les injections sont effectuées sous anesthésie générale.

Les posologies usuelles sont résumées dans les tableaux ci-dessous d'après les monographies de chaque spécialité.

a) Dysport®

**Tableau IX:** Résumé des posologies en unités Speywood (US) de Dysport® selon ses indications . (42)

Indications	Type d'injection	Posologie	Dose maximale	Intervalle minimal entre 2 séances d'injection
<b>Blépharospasme</b>	Sous-cutanée 4 sites d'injection	<u>Adulte :</u> 40 US/œil puis augmentation progressive possible lors des injections suivantes de 20 US/œil/séance	120 US/œil/séance	<b>12 semaines</b>
<b>Spasme hémifacial</b>	Sous-cutanée 4 sites d'injection	<u>Adulte :</u> 40 US/œil puis augmentation progressive possible lors des injections suivantes de 20 US/œil/séance	120 US/œil/séance	<b>12 semaines</b>
<b>Torticolis spasmodique</b>	Intra-musculaire 2 ou 3 sites d'injections	<u>Adultes :</u> 500 US/patient/séance	1 000 US/patient/séance	<b>16 semaines</b>
<b>Spasticité des membres inférieurs</b>	Intra-musculaire Plusieurs sites d'injection	<u>Adulte :</u> Adaptation posologique*	1 500 US/patient/séance	<b>12 à 16 semaines</b>
		<u>Enfant à partir de 2 ans :</u> Adaptation posologique*	<u>Première injection :</u> <i>Spasticité unilatérale :</i> 10 US/kg/séance <i>Spasticité bilatérale :</i> 20 US/kg/séance <u>Injections suivantes :</u> <i>Spasticité unilatérale :</i> 15 US/kg/séance <i>Spasticité bilatérale :</i> 30 US/kg/séance	<b>Toutes les 12 semaines</b>
<b>Spasticité des membres supérieurs</b>	Intra-musculaire Plusieurs sites d'injection	<u>Adulte :</u> Adaptation posologique*	1 000 US/patient/séance	<b>12 à 16 semaines</b>
<b>Spasticité des membres supérieurs et inférieurs</b>	Intra-musculaire Plusieurs sites d'injection	<u>Adulte :</u> Adaptation posologique*	1 500 US/patient/séance	<b>12 à 16 semaines</b>

b) Botox®

**Tableau X:** Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Botox® selon ses indications .(37,52)

Indication	Type d'injection	Posologie	Dose maximale	Intervalle minimal entre 2 séances d'injection
<b>Blépharospasme</b>	Sous-cutanée En 3 sites avec une aiguille de 27 ou 30 gauges	<u>Séance initiale :</u> 17.5 UA/œil  <u>Puis :</u> dose pouvant être augmentée progressivement pour les séances suivantes et pouvant aller jusqu'au double de la dose utilisée lors de la dernière séance	<u>Séance initiale :</u> 25 UA/œil  <u>Puis :</u> 100 UA/œil/séance	12 semaines
<b>Spasme hémifacial</b>	Sous-cutanée En 3 sites avec une aiguille de 27 ou 30 gauges	<u>Séance initiale :</u> 17.5 UA/œil  <u>Puis :</u> dose pouvant être augmentée progressivement pour les séances suivantes et pouvant aller jusqu'au double de la dose utilisée lors de la dernière séance	<u>Séance initiale :</u> 25 UA/œil  <u>Puis :</u> 100 UA/œil/séance	12 semaines
<b>Torticolis spasmodique</b>	Intra-musculaire En 3 sites avec une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges	En moyenne 240 UA/patient/séance (de 95 à 360 U)	<u>Séance initiale :</u> 200 UA/patient  <u>Puis :</u> 300 UA/patient/séance  Ne jamais dépasser 50 UA/site/patient/séance	10 semaines
<b>Strabisme</b>	Injection dans les muscles extra-oculaires avec une aiguille de 27 gauges et longue de 40 mm	<u>Muscles verticaux et strabisme horizontal de moins de 20 dioptries prismatiques :</u> 1.25 à 2.5 UA quel que soit le muscle	2.5 UA	12 semaines
		<u>Strabisme horizontal de 20 à 50 dioptries prismatiques :</u> 2.5 à 5 UA quel que soit le muscle	5 UA	
		<u>Paralysie externe du nerf moteur d'un mois ou plus :</u> 1.25 à 2.5 UA dans le droit interne	2.5 UA	

Indication	Type d'injection	Posologie	Dose maximale	Intervalle minimal entre 2 séances d'injection
<b>Spasticité du membre supérieur et/ou inférieur</b>	Intra-musculaire  Plusieurs sites avec une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et plus longue pour les muscles profonds	<u>Adulte :</u> Adaptation posologique en fonction du patient	<u>Adulte :</u> 6 UA/kg/séance	Minimum 12 semaines
		<u>Enfant de plus de 2 ans :</u> Adaptation posologique en fonction du patient	<u>Enfant de plus de 2 ans membre supérieur :</u>  0.5 à 2 UA/kg/séance  <u>Enfant de plus de 2 ans membre inférieur :</u>  2 à 4 UA/kg/séance	
<b>Hyperhidrose axillaire</b>	Intradermique  Plusieurs injections à 1 ou 2 cm d'intervalle avec une aiguille de 30 gauges	<u>Adulte :</u>  50 UA/aisselle	50 UA/aisselle	Minimum 12 semaines
<b>Dysfonction vésicale</b>	Instillation intra-vésicale à 2 mm à l'intérieur du détrusor  20 ou 30 sites d'injections à 1 cm d'intervalle	<u>Hyperactivité vésicale :</u>  50 UA/séance en 20 sites puis 100 UA/séance	100 UA/séance	Minimum 12 semaines
		<u>Hyperactivité détrusorienne neurologique chez les blessés médullaires :</u>  200 UA/séance  <u>Hyperactivité détrusorienne neurologique chez les patients atteints de sclérose en plaque :</u>  100 UA/séance	200 UA/séance	

### c) Neurobloc®

Neurobloc® (Rimabotulinum-toxine B) est une spécialité à base de neurotoxine botulique de type B, ne possédant qu'une seule indication dans le traitement du torticolis spasmodique chez l'adulte de plus de 18 ans en première intention ou chez des patients résistant à la toxine de stéréotype A.

Il existe trois conditionnements afin de pouvoir réaliser les différentes dilutions nécessaires à son utilisation. Des flacons de 0.5, 1 et 2 mL sont disponibles dosés à 5 000 U/mL. Ainsi que les unités Speywood et Allergan, les unités de toxine botulique utilisées pour Neurobloc® sont spécifiques à Neurobloc® et ne sont pas interchangeables avec d'autres spécialités à base de toxine botulinique. Nous appellerons cette unité « unité Neurobloc® » pour éviter toute confusion avec les autres unités à toxine botulique.

Les premières injections se font en intramusculaire à la dose de 10 000 unités Neurobloc® par patient et par séance, à répartir entre les différents muscles (2 à 4 muscles en fonction des patients). Il faut respecter un intervalle de douze semaines au minimum entre les injections.(53)

### d) Xeomin®

Xeomin® (Incobotulinum-toxine A) est une spécialité à base de toxine botulique de type B, se présentant sous forme de flacons unitaires de 50, 100 et 200 unités de neurotoxine botulique. Cette unité a été élaborée par le laboratoire Merz, est ainsi propre à cette spécialité et ne peut être interchangée avec les unités de toxine botulique des autres spécialités : nous l'appellerons « unité Xeomin® » afin d'éviter toute confusion avec d'autres unités de toxine botulique. Les posologies sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité.

**Tableau XI:** Résumé des posologies en unités Xeomin® (UX) de Xeomin® selon ses indications .(45)

<b>Indication</b>	<b>Type d'injection</b>	<b>Posologie</b>	<b>Dose maximale</b>	<b>Intervalle minimal entre 2 séances d'injection</b>
<b>Blépharospasme</b>	Intra-musculaire  Aiguille de 27 ou 30 gauges et de longueur 12.5 mm	<u>Séance initiale</u> : 1.25 à 2.5 UX/site	<u>Séance initiale</u> : 25 UX/œil  <u>Puis</u> : 100 unités pour les 2 yeux	Toutes les 12 semaines minimum
<b>Torticolis spasmodique</b>	Intra-musculaire  Aiguille de 25 ou 30 gauges, longueur 37 mm pour les muscles superficiels  Aiguille de 22 gauges, longueur 75 mm pour les muscles profonds	Adaptation posologique faite par le médecin en fonction du patient (orientation de la tête et du cou, poids du patient, localisation de la douleur, hypertrophie du muscle, ...)	<u>Séance initiale</u> : 200 UX/patient  <u>Puis</u> : 300 UX/patient/séance  Ne pas dépasser les 50 UX par site d'injection	Toutes les 10 semaines minimum
<b>Spasticité des membres supérieurs</b>	Intra-musculaire  Aiguille de 26 gauges, longueur 37 mm pour les muscles superficiels  Aiguilles de 22 gauges, longueur 75 mm pour les muscles profonds	Adaptation posologique faite par le médecin en fonction du patient (taille, sévérité de la spasticité, nombre et emplacement des muscles concernés et présence d'une faiblesse musculaire ou non)	<u>Muscles de l'épaule</u> : 250 UX/patient/séance  <u>Autres muscles</u> : 500 UX/patient/séance	Toutes les 12 semaines minimum



### e) Vistabel®

Vistabel® est une spécialité à base de toxine botulique de type A, dosée en unités Allergan (UA), tout comme Botox®. Elle est disponible sous forme de flacons de 4 unités Allergan/0.1 mL. Les posologies sont résumées dans le tableau ci-dessous selon la monographie de la spécialité.(44)

**Tableau XII:** Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Vistabel®  
selon ses indications . (44)

<b>Indication</b>	<b>Type d'injection</b>	<b>Posologie</b>	<b>Dose maximale</b>	<b>Intervalle minimal entre 2 séances d'injection</b>
<b>Rides glabellaires</b>	5 sites d'injection Aiguille de 30 gauges	4 UA/site	20 UA par patient et par séance	Minimum 12 semaines
<b>Rides canthales</b>	3 sites d'injection par œil Aiguille de 30 gauges	4 unités/site	24 UA par patient et par séance	Minimum 12 semaines
<b>Traitement simultané des rides glabellaires et canthales</b>	5 sites d'injection pour les rides glabellaires et 3 sites d'injection par œil pour les rides canthales Aiguille de 30 gauges	Utilisation de 24 UA pour les rides canthales et 20 UA pour les rides glabellaires	44 UA par patient au total	Minimum 12 semaines
<b>Rides du front</b>	5 sites d'injection Aiguille de 30 gauges	4 UA/site	20 UA par patient et par séance	Minimum 12 semaines
<b>Traitement simultané des rides du front et des rides glabellaires</b>	5 sites d'injection pour les rides du front et 5 sites d'injection pour les rides glabellaires Aiguille de 30 gauges	Utilisation de 20 UA pour les rides du front et 20 UA pour les rides glabellaires	40 UA par patient au total	Minimum 12 semaines
<b>Traitement simultané des rides glabellaires, canthales et des rides du front</b>	5 sites d'injection pour les rides glabellaires, 3 sites d'injection par œil pour les rides canthales et 5 sites d'injection pour les rides du front Aiguille de 30 gauges	Utilisation de 20 UA pour les rides glabellaires, 24 UA pour les rides canthales et de 20 UA pour les rides du front	64 UA par patient au total	Minimum 12 semaines

**f) Azzalure®**

Azzalure® est une spécialité à base de toxine botulique de type A, dosée en unités Speywood tout comme Dysport®. Elle est disponible sous forme de flacons de 10 unités Speywood /0.05 ml contenant 125 unités Speywood. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité .(47)

**Tableau XIII:** Résumé des posologies en unités Speywood (US) d'Azzalure® selon ses indications .(47)

<b>Indication</b>	<b>Type d'injection</b>	<b>Posologie</b>	<b>Dose maximale</b>	<b>Intervalle minimal entre 2 séances d'injection</b>
<b>Rides glabellaires</b>	5 sites d'injection Aiguille de 29 ou 30 gauges	10 US/site/séance	50 US par patient et par séance	Minimum 12 semaines
<b>Rides canthales</b>	3 sites d'injection par œil Aiguille de 29 ou 30 gauges	10 US/site/séance	30 US par patient, par séance et par côté ; soit 60 US par patient et par séance au total	Minimum 12 semaines

### g) Bocouture®

Bocouture® est une spécialité à base de toxine botulique de type A, se présente sous forme de flacons de 50 et 100 unités de neurotoxine botulique. Cette unité a été conçu par le laboratoire Merz, comme pour Xeomin®, et est propre à cette spécialité : nous appellerons cette unité « unité Bocouture® » pour éviter toute confusion avec d'autres unités de toxine botulique. Les posologies sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité.(41)

**Tableau XIV:** Résumé des posologies en unités Bocouture® (UB) de Bocouture® selon ses indications .(41)

<b>Indication</b>	<b>Type d'injection</b>	<b>Posologie</b>	<b>Dose maximale</b>	<b>Intervalle minimal entre 2 séances d'injection</b>
<b>Rides glabellaires</b>	5 sites d'injection Aiguille de 30 ou 33 gauges, longueur 13 mm	4 UB/site	<u>Séance initiale :</u> 20 UB par patient et par séance  <u>Puis :</u> 30 UB par patient et par séance	Minimum 12 semaines
<b>Rides canthales</b>	3 sites d'injection par œil Aiguille de 30 ou 33 gauges, longueur 13 mm	4 UB/site	24 UB par patient et par séance pour les deux côtés	Minimum 12 semaines
<b>Rides du front</b>	5 sites d'injection Aiguille de 30 ou 33 gauges, longueur 13 mm	2, 3 ou 4 UB/site	20 UB par patient et par séance	Minimum 12 semaines

#### 4. Reconstitution et conservation

Pour toutes ces spécialités, la reconstitution est effectuée avec une solution de chlorure de sodium à 9% pour préparation injectable, stérile et sans conservateurs.

Le volume de solvant introduit dépend de la concentration en toxine botulique souhaitée pour l'injection. Les recommandations de dilution sont différentes selon les spécialités et sont mentionnées sous forme de tableau dans chacune des monographies. Pour les produits sous forme de poudre pour la préparation injectable, le solvant est inséré directement dans Le flacon en utilisant une aiguille stérile, après avoir préalablement nettoyé à l'alcool le centre du bouchon du flacon. L'aiguille contenant le solvant doit être introduite verticalement dans le flacon. L'ajout du solvant doit se faire de manière progressive, puis la préparation doit être mélangée délicatement et soigneusement afin d'obtenir une solution limpide, incolore ou non, suivant les spécialités, sans bulles et sans mousse du fait de la fragilité du complexe protéique et du risque d'inactivation en cas de modification structurale.

Pour Neurobloc®, disponible sous forme d'une solution injectable, la quantité de produit nécessaire pour l'injection est prélevée d'abord à l'aide d'une aiguille stérile. Le solvant est ajouté dans un second temps directement dans la seringue afin d'obtenir la concentration souhaitée. La seringue est ensuite agitée délicatement afin d'obtenir une solution homogène, transparente, incolore à jaune pâle.

Pour Dysport®, Botox®, Vistabel® et Azzalure®, les flacons se conservent au réfrigérateur avant reconstitution entre 2 et 8°C. Après reconstitution, les solutions restent stables 24 heures toujours entre 2 et 8°C mais doivent être utilisées préférentiellement immédiatement.

Pour Xeomin® et Bocouture®, les flacons se conservent avant reconstitution à température ambiante ne dépassant pas les 25°C. Après reconstitution, les solutions restent stables 24 heures au réfrigérateur entre 2 et 8°C mais doivent être aux mieux utilisés immédiatement.

Pour Neurobloc®, les flacons se conservent avant reconstitution au réfrigérateur entre 2 et 8°C mais peuvent pourtant être conservés pendant trois mois à température ambiante ne dépassant pas les 25°C. Après reconstitution, la solution doit être de préférence utilisée immédiatement.

Cependant, les études et la littérature montrent que la BoNT pourrait être moins fragile et plus résistante à la dégradation qu'on ne le pensait auparavant et pensent que beaucoup de précautions, principalement recommandées par les fabricants, sont "trop restrictives".(54)

Il est primordial de se rappeler qu'une reconstitution sous-optimale des préparations de BoNT peut réduire ou diminuer leur efficacité. Une reconstitution inexacte peut entraîner une imprécision des unités réellement injectées et donc compromettre le traitement.(55) (56)

Niamtu a montré que les méthodes conventionnelles de reconstitution peuvent entraîner une perte moyenne de 5 unités. (56) La taille de l'aiguille joue un rôle clé dans la perte de volume/unités de produit. Une aiguille de 30 G entraîne une perte de 0,03 ml de produit dans l'espace mort. L'utilisation d'aiguilles sans espace mort pourrait garantir une perte minimale, voire nulle, de solution. De plus, de nouveaux dispositifs/seringues (par exemple, 3Dose Vlow Medical) avec un piston triangulaire aident à réduire/éliminer la perte de solution et sont faciles à utiliser et à lire le nombre d'unités pour différentes dilutions.

Pour toutes les spécialités, un flacon est destiné à un usage unique pour un seul patient au cours d'une seule séance pour des raisons de sécurité et d'hygiène évidentes.

## **5. Précautions d'utilisation et d'élimination :**

La toxine botulique est à utiliser toujours avec beaucoup de précaution en raison du risque infectieux qu'elle présente, bien que la dose utilisée en thérapeutique est très minime ( 1/200 ) par rapport à la dose létale chez l'homme .

La préparation du produit doit être réalisée dans un local approprié et par du personnel expérimenté afin de minimiser le risque d'incident lors de la manipulation.

Immédiatement après utilisation, la solution reconstituée non utilisée de la toxine botulique dans le flacon et/ou dans la seringue doit être inactivée, avant élimination, en ajoutant environ 2 ml d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium à 1 ou 0.5% (solution de Dakin) et doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Les flacons, seringues et matériels utilisés qui ne doivent pas être vidés doivent ensuite être placés dans des récipients adaptés et éliminés comme déchet biologique médical conformément à la réglementation en vigueur.

En cas d'incident, la projection doit être essuyée soit :

- Au moyen d'un matériau absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans le cas d'un produit lyophilisé,
- À l'aide d'un matériau absorbant sec s'il s'agit d'un produit reconstitué.

Les surfaces contaminées seront nettoyées au moyen d'un matériel absorbant imprégné d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) et séchées.

En cas de casse de flacon, ramasser soigneusement les particules de verre et essuyer le produit, en évitant toute blessure cutanée. En cas de blessure (coupure, autopiqûre), il est nécessaire de rincer la plaie abondamment à l'eau et de prendre les mesures médicales adaptées en fonction de chaque cas.

En cas de projection cutanée, il faut laver avec une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) puis rincer abondamment à l'eau.

En cas de contact avec les yeux, procéder à rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire.

Les aiguilles, les seringues et les flacons ne doivent pas être vidés, doivent être placés après usage, dans des containers adaptés qui devront être incinérés. Le matériel contaminé (tissu absorbant, gants, débris d'ampoule) doit être placé dans un sac intraversable et éliminé par incinération également.

Les instructions d'utilisation mentionnées ci-dessus, pour la manipulation et l'élimination doivent être minutieusement suivies. (40–45,47)

## 6. Toxicité

La toxine botulique est considérée comme la toxine la plus dangereuse au monde, il est parfaitement légitime de remettre en question sa toxicité en tant que principe actif. Comme déjà mentionné dans l'introduction, la dose fatale de la toxine botulinique chez l'homme est de 1 à 2 ng/kg. Les spécialités en contenant sont exprimées en « Mouse unit » (mU); cette unité correspond à la dose létale 50 (DL50) de produit pour un groupe d'une vingtaine de souris. Si l'on exprime les doses de toxine botulique A aboutissant à des symptômes de botulisme chez l'Homme lors d'un cas de botulisme par ingestion, on les estime entre 3 000 et 30 000 mU pour Botox® et 9 000 à 90 000 mU pour Dysport® à titre d'exemple. (17,40,42,53)

Ces doses demeurent extrêmement élevées comparées aux doses injectées en thérapeutique. En effet, les AMM limitent les injections à 300 mU de Botox® et 1 500 mU de Dysport® par séance ; on est donc bien loin des doses citées préalablement. Il en est de même pour la toxine botulique de type B (Neurobloc®), avec une dose létale chez l'Homme estimée à 130 000 mU et une dose limitée par l'AMM à 10 000 mU par séance. (17,53)

La toxicité à court terme de la toxine botulique en tant que principe actif n'est donc pas effective, les doses injectées étant beaucoup trop faibles pour inoculer le botulisme aux patients. Cependant, à la vue des injections répétées et nécessaires de la toxine chez certains patients, la question de la toxicité sur le long terme se pose. En effet, nous savons que l'effet de la toxine botulique sur les muscles est réversible (cf.). Il semblerait que des injections répétées sur des patients pendant plusieurs mois n'aient aucune conséquence sur l'activité de l'acétylcholine ainsi que sur la taille des fibres musculaires lors du traitement de la spasticité. (57)

Par ailleurs, aucun cas de décès n'a été rapporté dans le cadre d'une utilisation sur AMM d'injection de toxine botulique. (17)

## 7. Effets indésirables et secondaires :

Les injections de toxine botulique sont généralement bien tolérées et les effets secondaires sont peu nombreux. Les réactions idiosyncrasiques généralisées sont rares, généralement légères et passagères. Il peut y avoir une légère douleur à l'injection et un

œdème local, un érythème, un engourdissement transitoire, des maux de tête, un malaise ou une légère nausée. Son effet diminue avec l'éloignement du site d'injection, mais une propagation aux muscles et autres tissus voisins est possible. L'effet indésirable le plus redouté est une faiblesse/paralysie temporaire non désirée de la musculature voisine causée par l'action de la toxine. Il disparaît généralement en plusieurs mois et, chez certains patients, en quelques semaines, selon le site, la force des injections et les muscles rendus excessivement faibles. Environ 1 à 3 % des patients peuvent présenter une ptose temporaire de la paupière supérieure ou du front qui dure généralement de deux à six semaines. Cela résulte de la migration de la toxine botulique vers le muscle levator palpebrae superioris. On demande souvent aux patients de rester en position verticale pendant trois à quatre heures après l'injection et d'éviter toute manipulation manuelle de la zone. La contraction active des muscles sous traitement peut augmenter l'absorption de la toxine et diminuer sa diffusion.

Une faiblesse de la paupière inférieure ou du rectus latéral peut se produire après l'injection de l'orbicularis oculi latéral. En cas de faiblesse grave de la paupière inférieure, une kératite d'exposition peut se produire et si le droit latéral est affaibli, il en résulte une diplopie. Le traitement est symptomatique.

Les patients recevant des injections dans les muscles du cou pour un torticolis peuvent donc développer une dysphagie en raison de la diffusion de la toxine dans l'oropharynx. Lorsque cela se produit, cela ne dure généralement que quelques jours ou semaines. Certains patients peuvent avoir besoin d'aliments mous. Bien qu'une faiblesse de déglutition n'annonce pas une toxicité systémique, si elle est sévère, les patients peuvent présenter un risque d'aspiration. Certains patients présentent une faiblesse du cou, particulièrement visible lorsqu'ils tentent de lever la tête à partir d'une position couchée. Cela se produit après l'affaiblissement des muscles sternocléidomastoïdiens, soit par injection directe, soit par diffusion. Ce phénomène est plus fréquent chez les femmes ayant un cou long et fin. Pour éviter ces effets indésirables, il faut utiliser les doses efficaces les plus faibles et placer la toxine avec précision dans le platysma.



Des effets distants mis en évidence par des tests électromyographiques spécialisés peuvent également se produire, mais une faiblesse des muscles distants ou une faiblesse généralisée, peut-être due à la diffusion de la toxine dans le sang, est très rare (58,59). Il faut cependant éviter les injections intravasculaires car la diffusion diffuse de grandes quantités de toxine peut imiter les symptômes du botulisme.

Des ecchymoses peuvent survenir, en particulier si une petite veine est lacérée ou si le patient prend de l'aspirine, de la vitamine E ou des AINS. Idéalement, les patients devraient arrêter de prendre ces produits deux semaines avant la procédure. Des maux de tête peuvent survenir après les injections de Botox® ; cependant, dans une étude de Carruthers et al(60), ils n'ont pas dépassé le groupe placebo. On pense que cela est dû au traumatisme de l'injection et non à quelque chose d'inhérent à la toxine. En fait, les injections de toxine botulique sont extrêmement sûres. A ce jour, aucun risque significatif à long terme des injections de toxine botulique n'a été identifié par rapport aux groupes placebo.

D'autres effets secondaires systémiques comprennent un syndrome grippal et, rarement, une plexopathie brachiale, qui peut être à médiation immunitaire(61). Aucune réaction allergique grave n'a été signalée, mais le patient peut être allergique à l'un de ses composants. On a noté un dysfonctionnement de la vésicule biliaire attribué aux effets secondaires autonomes de la toxine et un cas de fasciite nécrosante chez une femme immunodéprimée présentant un blépharospasme(62,63).

Tous les effets indésirables ou secondaires cités précédemment sont des effets à court terme, mais dans certains cas leur disparition complète peut prendre plusieurs mois. Cependant, le développement de la résistance immunitaire demeure le principal effet secondaire à long terme. En effet, les toxines botuliques sont des protéines possédant des propriétés antigéniques, ce qui a permis d'établir leur classement dans plusieurs types de toxines selon leurs différences. Ces propriétés ont été utilisées dans la fabrication d'antidotes en produisant des anticorps antitoxines. Toutefois, cette caractéristique amène certains patients à développer des anticorps antitoxines botuliques, rendant les injections inefficaces. Ce phénomène se produirait dans environ 3 à 10 % des cas et son occurrence serait proportionnelle à la fréquence d'injection ainsi qu'à la dose, et dépendrait de la spécialité utilisée.

## 8. Interactions médicamenteuses et contre-indications

La toxine botulique est contre-indiquée chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire préexistante, de myasthénie grave, du syndrome d'Eaton-Lambert de neuropathies, notamment dans le cas de la sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot) ou d'une neuropathie périphérique.

La toxine botulique est également contre indiquée en cas d'instabilité psychologique, d'antécédents de réaction à la toxine ou à l'albumine, chez les femmes enceintes ou allaitantes et en cas d'infection au point d'injection.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les enfants, car ce produit pourrait altérer les fonctions cellulaires telles que la croissance axonale.(64)

Certaines interactions médicamenteuses sont également déconseillées et doivent donc être prises en compte dans la mise en place et le suivi d'un traitement à la toxine botulique. En effet, certains médicaments entraînent une diminution de la transmission neuromusculaire et doivent généralement être évités chez les patients traités par la toxine botulique. Il s'agit notamment :

- Des aminoglycosides et des curarisants : qui peuvent augmenter l'effet de la toxine botulique .

Il est recommandé de laisser 1 mois d'intervalle entre une anesthésie et l'injection de toxine.

- La pénicillamine, de la quinine, de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine : peuvent en réduire l'effet .

- Des inhibiteurs calciques et des anticoagulants, par exemple la warfarine ou l'aspirine :

peuvent provoquer des ecchymoses . Cependant, il a été récemment démontré que la thérapie BT peut être réalisée en toute sécurité à condition d'utiliser des aiguilles d'injection fines (Schrader et al. 2018).

Il existe en outre, de manière plus classique, une contre-indication en cas d'hypersensibilité à l'une des substances actives, ainsi qu'en cas d'infection au point d'injection.

***Les différentes  
utilisations de la toxine  
botulique en thérapeutique***

## **V. Les différentes utilisations de la toxine botulique en thérapeutique**

### **A-Ophtalmologie et Neuro-ophtalmologie**

#### **1. Blépharospasme et spasme hémifacial**

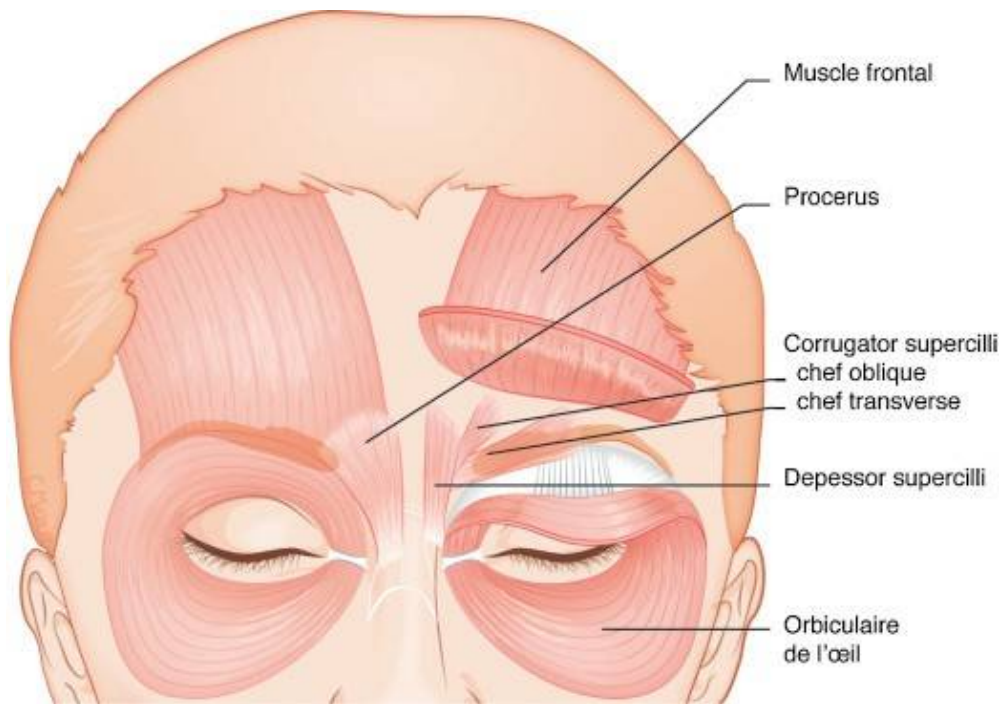
##### **a) Généralités**

Le blépharospasme est une forme localisée de dystonie consistant en des contractions involontaires toniques et spasmodiques des muscles orbiculaires des paupières, sourciliers et les intersourciliers (voir figure 7) , entraînant la fermeture complète ou partielle des paupières, durable (de quelques secondes à minutes) et intense. Il peut être lié à une contraction des muscles de la partie inférieure du visage et de la mâchoire, réalisant d'un syndrome de Meige.

L'âge de début se situe habituellement entre 50 et 60 ans avec une prédominance féminine (un rapport de trois pour deux). La cause est la plupart du temps inconnue, tout comme pour le syndrome de Meige.

L'incapacité fonctionnelle engendrée par le blépharospasme peut être importante, conduisant à la cécité même si les yeux sont sains et la vision normale et provoquant un handicap.

Le blépharospasme peut également s'accompagner de spasmes d'autres muscles du visage ; il est appelé syndrome de Meige lorsqu'il est associé à des spasmes oromandibulaires. La dystonie généralisée se produit quand elle est associée aux spasmes d'autres muscles dans le corps.



**Figure 7** : Principaux muscles touchés lors de blépharospasme .(65)

L'hémispasme facial est une affection périphérique non-dystonique qui résulte de l'hyperexcitabilité de la VIIe paire crânienne. Elle se caractérise par des contractions involontaires, brèves, rapides et unilatérales du visage dans les régions innervées par le nerf facial (front, sourcils, paupières, commissure labiale). Elle commence par des contractions tonico-cloniques de l'orbiculaire de l'œil, puis s'étend graduellement aux muscles faciaux inférieurs (orbiculaire des lèvres, muscle zygomatique, muscle de la houppe du menton et peauciers du cou). Les contractions subsistent la nuit et sont parfois provoquées par des mouvements inattendus. Des périodes de rémission peuvent survenir.(66)

Cette affection chronique débute entre 50 et 70 ans, avec une prédominance féminine. (66)

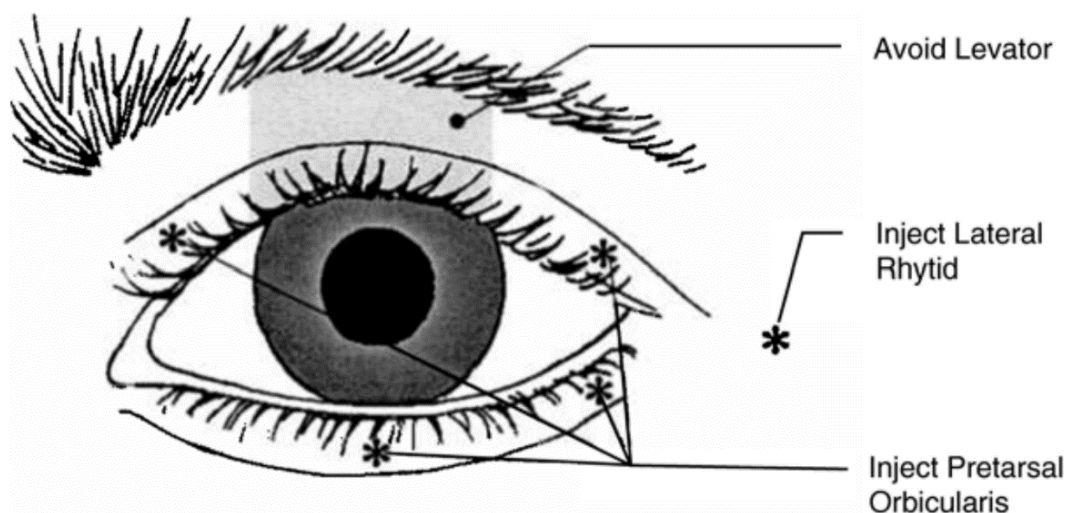
Le traitement majeur à l'heure actuelle du blépharospasme essentiel, passe par des injections de toxine botulique afin d'éviter la chirurgie. En cas d'échec de ce traitement , Une intervention chirurgicale peut être considérée avec, dans la grande majorité des cas , une poursuite des injections de toxines botuliques afin de maintenir le résultat désiré.(67)

## b) Injections de toxine botulique dans le blépharospasme

Pour les injections, on utilise de la toxine botulique de type A. En France, trois spécialités possèdent une AMM pour cette indication : Dysport®, Botox® et Xeomin®.

Les injections se font à l'aide d'une seringue à tuberculine ou à insuline et avec une aiguille de 30 G. La reconstitution des produits est réalisée avec du sérum physiologique conformément aux méthodes de reconstitution décrites plus haut et suivant les modèles de dilution décrits dans chacune des monographies pour cette indication. En moyenne, 25 unités par œil sont employées pour le Botox®, 60 unités par œil pour le Dysport® et environ 20 unités par œil pour le Xeomin®.

La toxine botulique est injectée en 4 à 6 sites en sous cutanée de façon centrifuge et en évitant d'une part les muscles oculomoteurs, et d'autre part, le muscle releveur de la paupière supérieur (RPS) afin d'éviter un ptosis secondaire à une éventuelle diffusion du produit vers ce dernier (voir figure 8).



**Figure 8:** Schéma de l'œil gauche montrant les sites d'injection typiques (désignés par\*) pour le traitement du blépharospasme par Botox. Le muscle releveur doit être évité (zone ombrée) parce que l'injection à cet endroit peut provoquer un ptosis. (68)

Les effets se manifestent au bout de deux à trois jours et peuvent durer jusqu'à 15 semaines après l'injection. (17)

Les échecs peuvent être dus à des doses insuffisantes, ou à l'existence d'une « apraxie d'ouverture des yeux ». Ce terme est incorrect puisqu'il ne s'agit pas d'une apraxie qui correspond à, un spasme de la portion pré-tarsale de l'orbiculaire des paupières.

### **c) Injection de toxine botulique dans le spasme hémifacial**

Ces injections ont l'avantage d'être simples, sûres et efficaces.

Les doses utilisées sont généralement inférieures au blépharospasme. Les muscles généralement injectés sont : l'orbiculaire de l'œil, le grand zygomatique, le risorius, le peaucier. Les résultats sont bons sur la zone faciale supérieure, particulièrement l'orbiculaire. En revanche, le traitement est plus délicat au bas de la face avec un risque d'asymétrie du visage.

Le choix des muscles à injecter se fait au cas par cas en fonction des besoins du patient, lors d'une première séance, seuls les muscles orbitaires des yeux sont injectés ; l'aspect esthétique demeurant toujours très important.

En France, Botox® et Dysport® sont les seuls qui possèdent une AMM dans le traitement du spasme hémifacial avec des posologies similaires à celles pour le traitement d'un blépharospasme unilatéral.

## **2. Le strabisme**

### **a) Généralités**

Le strabisme est un dysfonctionnement oculomoteur se caractérise par un défaut d'alignement et de coordination des yeux. En effet, ceux-ci "pointent" dans des directions différentes, l'axe de vision n'étant donc pas aligné : l'un des yeux est "dévié" vers l'intérieur, l'extérieur, le haut ou le bas, pendant que l'autre œil regarde en face de lui. Dans le cas d'une vision normale, les deux yeux fixent la même cible en même temps. Ceci est rendu possible grâce à la présence de six muscles squelettiques. Le strabisme peut toucher une personne depuis sa naissance ou plus tard, dans son enfance ou à l'âge adulte. (69)

Chez l'enfant, le cerveau apprend à neutraliser l'image de l'œil défectueux dans le but d'obtenir une image claire. Cependant, le concept de profondeur s'en trouve modifié. Quand la pathologie survient chez l'adulte, le cerveau n'est pas en mesure d'établir cette même adaptation, s'étant accoutumé à fonctionner normalement ayant pour conséquence une vision double.(70) Dans tous les cas, un traitement inadéquat du strabisme peut entraîner le développement de l'amblyopie; petit à petit, l'œil défectueux est mis de côté par le cerveau, le rendant « paresseux». Celui-ci est alors de moins en moins sollicitée, avec pour résultat une diminution permanente de l'acuité visuelle.

En France, le traitement du strabisme chez l'enfant passe, le plus généralement, par le port d'une correction optique adaptée ainsi que par de la rééducation. Si le résultat n'est pas satisfaisant malgré la bonne conduite de ces recommandations, une chirurgie peut être envisagée. Chez l'adulte, ainsi que chez l'enfant de plus de 12 ans, une autre alternative passe par l'injection locale de toxine botulique, afin d'éviter une chirurgie.

#### **b) Injections de toxine botulique**

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'utilisation en France d'injections de toxine botulique pour traiter les strabismes n'est possible qu'à partir de l'âge de 12 ans par les autorisations de mise sur le marché (AMM). Seule la spécialité Botox® est concernée.

Cependant, dans les autres pays, la toxine botulique est utilisée depuis une vingtaine d'années chez l'enfant à partir de 1 an, et témoigne d'une efficacité, ainsi que d'une sécurité plus que satisfaisante. (71) De ce fait, l'ophtalmologiste peut être amené dans certains cas à proposer une utilisation hors AMM de la toxine botulique, notamment chez les jeunes enfants. Ce type d'injection doit se faire par un spécialiste en strabologie ; en effet, un certificat de formation est nécessaire dans ce genre de situation.(71)

Le BT-A peut être administré de plusieurs façons. La méthode la plus courante est l'injection guidée par EMG à travers une conjonctive anesthésiée topiquement dans le cabinet de l'ophtalmologiste. Une aiguille 27G spécialement conçue (dont la tige est recouverte d'un revêtement et dont l'extrémité est électriquement sensible) est introduite à travers la conjonctive, en restant superficielle par rapport à la sclérotique pour éviter de pénétrer dans le globe, à environ 2 cm en avant du muscle extra oculaire cible (figure 9). On demande d'abord



au patient de regarder dans la direction opposée à l'action du muscle à injecter. Lorsque l'on pense que l'aiguille est dans le ventre du muscle, on demande alors au patient de regarder dans la direction de l'action du muscle extra oculaire à injecter. On observe alors une augmentation du signal émis par l'EMG, ce qui confirme l'emplacement correct de l'aiguille. Une injection lente de BT-A est alors effectuée. La technique doit être apprise en observant plusieurs cas réels.(72)



**Figure 9** : Le droit médian droit est sur le point d'être injecté à travers la conjonctive sous anesthésie topique. Une aiguille 27G spécialement conçue est fixée à une machine EMG. Une électrode placée sur le front du patient est reliée à la même machine. (72)

D'autres techniques moins couramment utilisées pour l'injection de BT-A incluent :(72)

- L'injection sans guidage EMG ("au feeling") ;
- L'injection sous vision directe dans un muscle ayant subi une intervention chirurgicale pour augmenter l'effet de cette intervention
- Injection sous vision directe à travers une incision conjonctivale préparée uniquement pour l'injection de BT-A ;

- Injection via une canule lacrymale sous-conjonctivale le long d'un muscle (73) ;  
ou
- Injection transconjonctivale après avoir saisi le muscle avec des pinces et l'avoir comprimé (74)

Certains patients potentiels trouvent la description d'une injection transconjonctivale en cabinet terrifiante et ne procéderont pas pour cette raison. Ces patients peuvent être traités après une légère sédation au midazolam administrée par un anesthésiste dans un centre de chirurgie ambulatoire. Le patient doit être éveillé et suffisamment alerte pour coopérer avec les demandes de regarder à gauche, à droite, etc.(72)

De très petites quantités sont injectées ; selon le patient (enfant ou adulte), et de la gravité de la déviation (fonction du nombre de dioptries). Dans tous les cas, la dose administrée ne dépasse pas les 5 unités chez l'adulte et l'enfant de plus de un an et les 2.5 unités chez les enfants de moins de un an. (2) L'application pendant dix jours d'un collyre anti-inflammatoire est nécessaire après l'intervention en raison du fil de fermeture de la boutonnière qui finit par tomber de lui-même. Les injections sont renouvelées lorsque la déviation réapparaît visiblement, c'est-à-dire lorsqu'elle atteint de nouveau une valeur chirurgicale (supérieure à 15 dioptries), environ tous les trois à six mois.

### **3. La paralysie du nerf VI**

#### **a) Généralités**

La paralysie du sixième nerf crânien atteint le muscle latéral droit et perturbe le mouvement d'abduction.(75) L'œil peut être en légère adduction lorsque le patient regarde directement devant lui (figure 10). le muscle antagoniste, le droit médial, devient dominant n'ayant aucune résistance de la part du muscle droit latéral.(76) La paralysie peut être secondaire à l'infarctus nerveux, à l'encéphalopathie de Wernicke, au traumatisme, à l'infection ou à l'hypertension intracrânienne ou peut être idiopathique. La recherche de la cause nécessite une IRM et souvent une ponction lombaire et une recherche de vascularite.(17,76)

Dans cette pathologie, les patients se plaignent de double vision (diplopie); ce symptôme peut s'accompagner de maux de tête, de vertiges, de nausées ou même de vomissements. (77) La diplopie est le résultat, comme dans le cas du strabisme, d'une déviation anormale de l'œil qui affecte la perception du patient.



**Figure 10:** un cas de paralysie du nerf abducens . (78)

Dans tous les cas, la diplopie est gênante pour le malade, en particulier durant la phase aiguë de paralysie. C'est pourquoi l'ophtalmologue doit souvent proposer une occlusion de l'œil affecté, afin de supprimer initialement la diplopie, afin d'améliorer le confort visuel.

Ce n'est qu'au bout de 3 à 6 mois d'évolution que les injections de toxine botulique peuvent être proposées au patient. Si les troubles persistent pendant plus de 12 mois de progression, l'intervention chirurgicale devient le traitement privilégié.

#### **b) Intérêt des injections de toxine botulique**

Les injections se font dans le muscle droit médial (muscle antagoniste), permettant ainsi d'éviter l'hyperactivité de ce dernier due à la paralysie du muscle droit latéral.

Il s'agit d'un intérêt, d'une part, de corriger la déviation de l'œil atteint et donc d'améliorer le confort visuel. D'autre part, l'hyperactivité du muscle médial droit pendant plusieurs mois rend le muscle plus difficile à opérer ensuite (hypostretching). Il en résulte que la relaxation du muscle grâce à la toxine botulique lui permet de maintenir une certaine plasticité, , bien plus favorable en cas de chirurgie ultérieure est nécessaire.(17,38,79)

En pratique, les injections sont effectuées exactement de la même manière que pour le traitement du strabisme décrit plus haut ; en effet, la procédure est la même.

## **B-Neurologie :**

### **1. La spasticité musculaire**

#### **a) Généralités :**

La spasticité est un état clinique causé par une atteinte du système nerveux central (SNC ; cerveau ou moelle épinière) et se caractérise par une augmentation du réflexe d'étirement en fonction de la vitesse, en l'absence d'activité volontaire.(80) La spasticité est associée à une augmentation du tonus musculaire ; de nombreux patients présentent également des réflexes pathologiques (c'est-à-dire le signe de Babinski) et des signes neurologiques (c'est-à-dire le signe de Wartenberg) indiquant une atteinte du SNC.(81)

Bien que cela semble simple, une recherche dans la littérature actuelle montre qu'il existe un désaccord sur la définition exacte de la spasticité. Certains auteurs incluent le clonus, les réflexes tendineux hyperactifs et les spasmes, tandis que d'autres considèrent que ces résultats physiques sont associés à la spasticité mais sont distincts de ce qui est une définition plus restreinte de l'augmentation du tonus musculaire associée à la vélocité.

La physiopathologie exacte de la spasticité n'est toujours pas claire. Les mécanismes probables et improbables responsables du développement de la spasticité ont été décrits dans une récente communication exhaustive de Jean-Michael Gracies. (82,83) En bref, les lésions du SNC entraînent des changements aigus et chroniques. Les effets aigus comprennent la parésie et l'immobilisation à court terme, tandis que les effets chroniques entraînent des réarrangements plastiques dans le SNC à la suite soit d'une lésion du SNC, soit d'une désaffection chronique, soit des deux. Ces changements influencent ensuite l'innervation des muscles et l'arc réflexe, entraînant la spasticité, la dystonie spastique et les co-contractions spastiques. Le résultat final est un raccourcissement et une contraction des muscles dus à la spasticité chronique et à la désuétude musculaire.

La germination extensive et la formation de nouvelles synapses (83) peuvent jouer un rôle important dans le déclenchement d'un réflexe d'étirement hyperactif, car les nouvelles connexions sont souvent hyperexcitables et peuvent agir différemment de celles perdues à la suite de lésions du SNC (84). Il existe également des preuves d'une diminution de l'inhibition

réciroque Ia des motoneurones alpha ( $\alpha$ )) via des interneurones bisynaptiques et d'une diminution de l'inhibition non réciroque Ib (tendons de Golgi limitant l'extension des membres) dans la spasticité, ce qui suggère des contributions à l'augmentation des réflexes d'étirement.(85) L'immobilité musculaire (telle qu'elle est observée dans la parésie spastique) augmente également la décharge des fuseaux musculaires, (86) qui, via le système gamma, peut entraîner une augmentation des réflexes d'étirement et du tonus musculaire. Enfin, des études électrophysiologiques de patients atteints d'hémiplégie spastique indiquent une hyperexcitabilité des petits afférences du groupe II (provenant des terminaisons secondaires des fuseaux) qui, à l'état normal, inhibent les motoneurones via les interneurones spinaux.(87) La fonction de ces afférences de type II est modulée et inhibée par les voies descendantes rubrospinales et vestibulospinales, souvent en cas de lésions du SNC. En revanche, l'inhibition des cellules de Renshaw et l'hyperexcitabilité directe des motoneurones  $\alpha$  ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la spasticité. En fait, chez l'homme, il a été démontré que la première augmente après une lésion du SNC et en présence de spasticité(88).

Les causes les plus fréquentes de spasticité sont l'accident vasculaire cérébral (AVC), le traumatisme cérébral ou spinal, la sclérose en plaques (SEP) et l'infirmité motrice cérébrale (IMC ; enfants ou adultes). L'incidence estimée des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et ischémiques aux États-Unis est de 183 pour 100 000.(89) Dans une étude, 38 % des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral présentaient une spasticité à l'examen clinique.(90) La spasticité chez les survivants d'un accident vasculaire cérébral est associée à une déficience fonctionnelle majeure et à une qualité de vie nettement inférieure .

Tous les patients ayant une spasticité ne sont pas forcément traités. Seuls les cas où elle s'avère être gênante seront traités par un traitement médicamenteux. Pour utiliser la toxine botulique, il faut que la spasticité soit relativement focale, car il existe une limitation des doses utilisables, et que les traitements habituels aient été inefficaces .(29)

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, la toxine botulique demeure le traitement le plus approprié et par conséquent celui proposé en première intention. Il est à noter qu'il peut être utilisé dans tout type de spasticité, quelle que soit la pathologie associée, tant que le rapport avantages/risques reste positif. Cependant, d'autres troubles sensoriels, neurologiques ou psychologiques associés peuvent en restreindre l'utilisation.(17)

## **b) Injections de toxine botulique :**

Deux spécialités disposent de l'AMM en France pour soigner la spasticité des membres supérieurs et inférieurs : Dysport® et Botox®. Les deux spécialités peuvent être utilisées aussi bien chez les adultes que chez les enfants de plus de 2 ans en spasticité des membres inférieurs ; pour les membres supérieurs, Botox® a les mêmes indications, tandis que Dysport® ne possède l'AMM seulement chez les adultes.

Les doses utilisées en spasticité sont grandes, de l'ordre de deux flacons de Dysport et de trois à quatre de botox. Un minimum de 3 mois doit par conséquent être respecté entre deux sessions d'injection.

Les injections se font à l'aide d'une aiguille de 22, 23, 25, 27 ou 30 G selon la spécialité, les dilutions sont réalisées à l'aide de sérum physiologique comme suit :

- 2ml de sérum physiologique par flacon de 500 unités de dysport®, soit 250 unités par millilitre.
- 2 ml de sérum physiologique par flacon de 100 unités de botox® soit 50 unités allergan/ml.

Les injections sont généralement réalisées sous commande électromyographique avec une électrostimulation qui permet de s'assurer de cibler le bon muscle tant que le geste n'est pas guidé par une contraction volontaire. L'utilisation d'aiguilles monopolaires en téflon avec voie d'injection permet la détection et l'injection dans le muscle cible en même temps . l'échographie peut aussi être utilisée pour guider l'injection . (91) (81)

## **2. La dystonie cervicale :**

### **a) Généralités :**

La dystonie cervicale, également appelée torticolis spasmodique ou torticolis, est la plus courante des dystonies focales. Les muscles du cou qui contrôlent la position de la tête sont affectés, ce qui fait que la tête tourne d'un côté ou est tirée vers l'avant ou l'arrière. Parfois, l'épaule est tirée vers le haut. La dystonie cervicale peut survenir à tout âge, bien que la plupart des personnes ressentent leurs premiers symptômes au milieu de la vie. Elle

commence souvent lentement et atteint généralement un plateau en quelques mois ou années. Environ 10 % des personnes atteintes de torticolis peuvent connaître une rémission spontanée, mais malheureusement, cette rémission peut ne pas être durable.(92)

La physiopathologie de ce désordre demeure obscure et, le plus souvent, le traitement n'est que symptomatique. La prévalence de la dystonie cervicale était plus élevée chez les femmes que chez les hommes. (93)

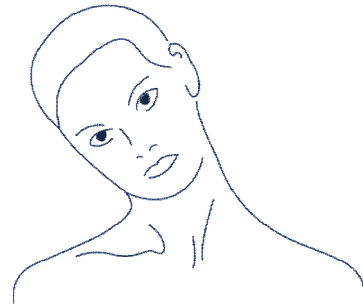
Les différents muscles impliqués en dystonie cervicale : (29)

- Le sterno-cléido-mastoïdien (SCM) provoque une rotation du côté opposé et une inclinaison homolatérale de la tête et du cou.
- Le splénius entraîne la rotation et l'inclinaison de la tête homolatérale dans la même direction.
- L'angulaire (levator scapulaire) soulève l'épaule et l'omoplate.
- Le trapèze incline et élève la tête homolatérale et élève l'épaule.
- Le groupe des scalènes provoque une inclinaison homolatérale de la tête et du cou;
- Les muscles petit complexus et grand complexus induisent une inclinaison homolatérale avec une extension du cou.

Différents types de dystonie cervicale sont distingués en fonction des muscles affectés et en fonction de l'orientation de la posture de la tête (« caput ») ou du cou (« collum ») :



le torticollis : dystonie cervicale la plus fréquente, mettant en jeu le plus souvent les muscles sterno-cléido-mastoïdiens et les trapèzes. Il provoque un mouvement de rotation de la tête à droite ou à gauche.



Latérocolis: Inclinaison du cou et de la tête vers une des épaules



Rétrocolis: Bascule du cou et de la tête vers l'arrière



Antécolis: Bascule du cou et de la tête vers l'avant, en direction de la

**Figure 11:** Différents types de dystonies cervicales. (94)



Parmi les approches thérapeutiques utilisées, on trouve les agents anticholinergiques (Artane®) , les myorelaxants (dont les benzodiazépines), les neuroleptiques, les antidépresseurs, les interventions chirurgicales, la physiothérapie, certaines techniques de relaxation, et enfin, l'utilisation de la BTX-A.

La toxine botulique B est utilisée principalement lors d'une résistance à la toxine de type A. Son efficacité est bonne, au prix néanmoins d'effets secondaires plus importants (dysphagie, sécheresse buccale) (95)

La douleur dystonique, qui est la principale plainte de la plupart des patients atteints de dystonie cervicale, peut presque toujours être nettement réduite par la thérapie BT. La posture de la tête peut également être considérablement améliorée. Souvent, les patients font un rapport enthousiaste des effets des premières applications de BT, très probablement en raison du contraste avec la période parfois prolongée de traitement insuffisant. En particulier dans le traitement de la dystonie cervicale, une physiothérapie complémentaire est nécessaire (Barth et Dressler 1993 ; Dressler et Adib Saberi 2017b).

#### **b) Injection de toxine botulique :**

La toxine botulique de type A est le traitement de première intention dans les dystonies cervicales .

En France, quatre spécialités à base de toxine botulique possèdent l'AMM pour le traitement de la dystonie cervicale : Dysport®, Botox®, Xeomin® et Neurobloc®. Les injections se font en intramusculaire stricte en suivant les modalités de reconstitution et de dilution indiquées dans chacune des monographies. Elles sont réalisées la plupart du temps avec une aiguille de 25 Gauges et avec une seringue à tuberculine.

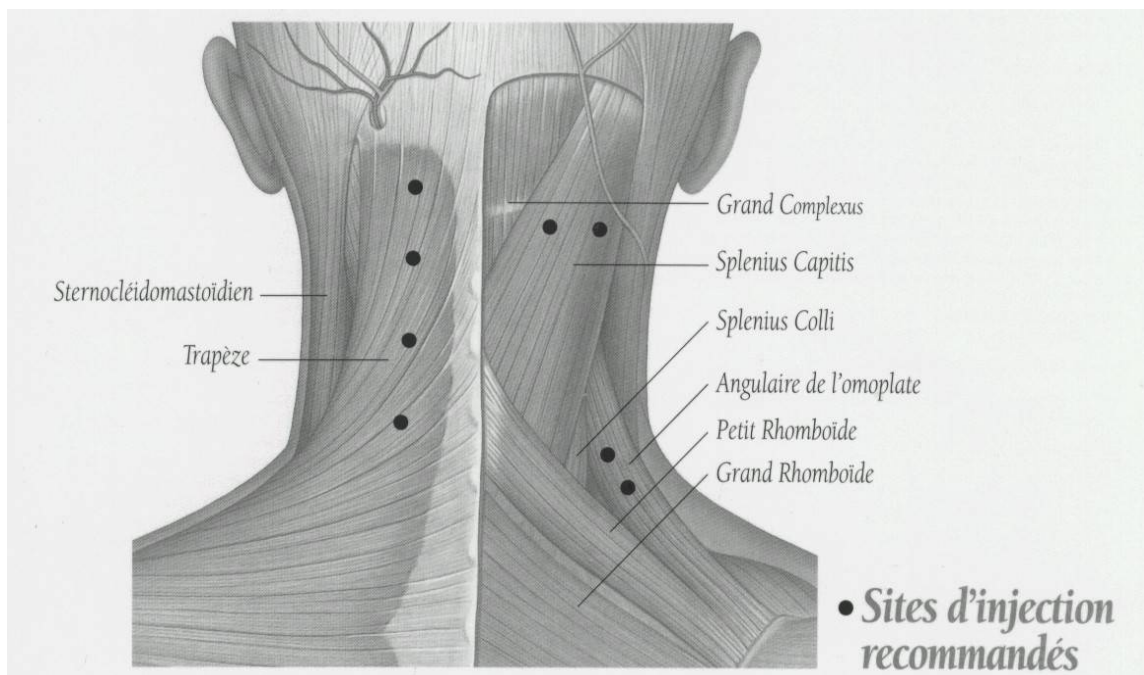
Pour le torticolis spasmodique, il n'est pas nécessaire d'injecter l'ensemble des muscles contractés ; il faut cibler les muscles qui sont responsable du mouvement initial et désignés par certains « muscles inducteurs » comme montré sur les figures 12 et 13 .

Le repérage électromyographique de ces muscles peut s'avérer être utile en cas d'extrême finesse des muscles comme chez les sujets plus âgés, ou à l'inverse en cas de cou court et charnu, et de muscles difficiles à identifier cliniquement. La plupart des équipes se contentent de palpiter pour localiser les muscles du cou si l'injecteur est très expérimenté et si la dystonie reste non compliquée.

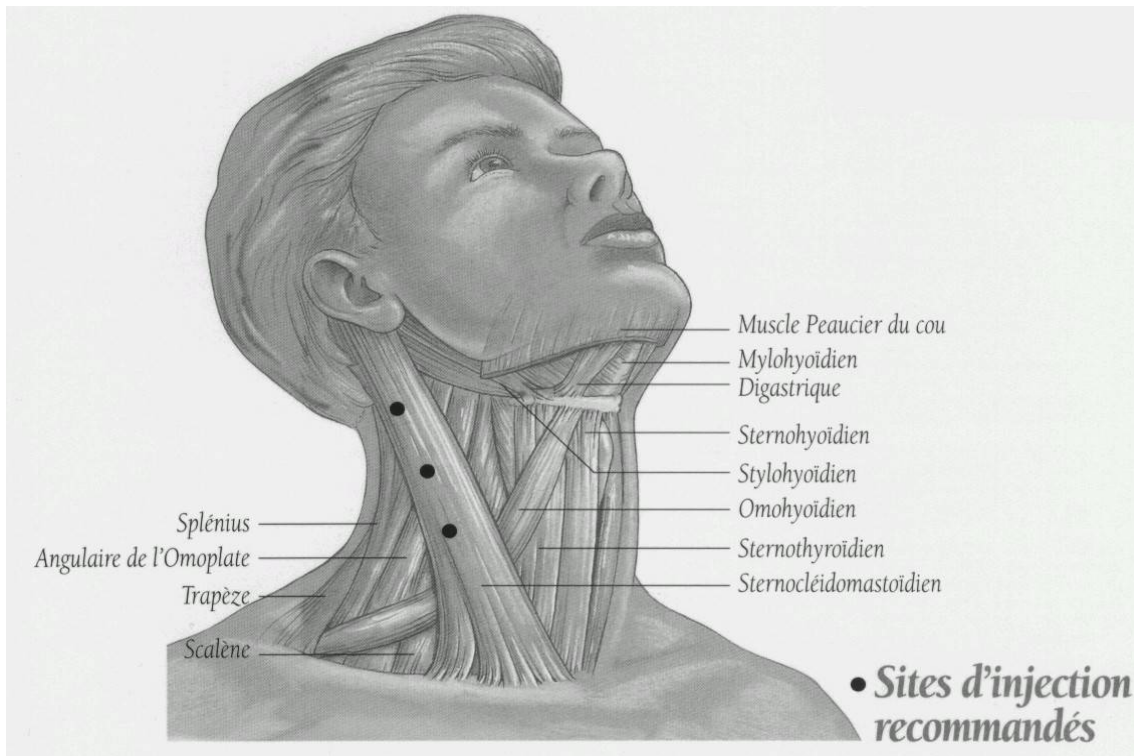
La dose moyenne utilisée est de 500U dans Dysport et de 150U dans Botox. Les doses normalement employées doivent être modulées selon le nombre de muscles à injecter et la taille du patient. Elles sont résumées dans le tableau.

**Tableau XV:** Injections de toxine pour les torticolis ; doses en unité par muscle (40,42)

	BOTOX	DYSPORT
SCM	20-40	60-100
Splénius	50-150	200-500
Angulaire	30-60	90-150
Trapèze	30-40	60-150
Scalène	20-40	60-120
Complexus	40-80	50-100



**Figure 12:** Principaux muscles injectés dans les dystonies cervicales. (96)



**Figure 13:** Principaux muscles injectés dans les dystonies cervicales (suite) (96)

L'effet clinique apparaît après de 2 à 15 jours et les injections doivent être répétées en moyenne tous les trois mois .(97)

Toutefois, cette durée d'action tend à augmenter au fil des séances et peut atteindre jusqu'à six mois chez certains patients. Au bout de quelques années, la condition du patient est souvent stabilisée et donne de bons résultats cliniques.

La douleur dystonique, qui est la principale plainte de la plupart des patients atteints de dystonie cervicale, peut presque toujours être nettement réduite par la thérapie BT . La posture de la tête peut également être considérablement améliorée. Souvent, les patients font un rapport enthousiaste des effets des premières applications de BT, très probablement en raison du contraste avec la période parfois prolongée de traitement insuffisant. En particulier dans le traitement de la dystonie cervicale, une physiothérapie complémentaire est nécessaire (Barth et Dressler 1993 ; Dressler et Adib Saberi 2017b).

### **3. La dysphonie spasmodique (hors AMM)**

#### **a) Généralités :**

La dysphonie spasmodique est un trouble rare de la voix qui affecte les muscles laryngés pendant la phonation et perturbe la qualité vocale .(98)

Elle est classée en deux formes :

- Dysphonie spasmodique des adducteurs (DSA) : :c'est la forme la plus fréquente, la voix est hachée, forcée, éraillée, ponctuée par des arrêts vocaux.
- Dysphonie spasmodique des abducteurs. : qui est beaucoup plus rare. La voix est haletante (respiration gênée) , chuchotante a peine audible .

Environ 90 % des patients atteints de dysphonie spasmodique souffrent de ADSD .En général, les muscles thyro aryténoïdien et cricoaryténoïdien latéral sont impliqués.(99) Dans l'ADSD , l'hyperadduction des plis vocaux entraîne généralement une voix rauque accompagnée d'interruptions involontaires et de tremblements pendant la phonation.(98,100,101) À ce jour, son étiologie reste inconnue. Depuis les années 1980, on a opté pour l'injection de toxine botulique au niveau du site neuromusculaire pour traiter l'ADSD. La toxine botulique entraîne une inhibition de la libération d'acétylcholine au niveau des plaques terminales motrices, ce qui entraîne une parésie ou une paralysie temporaire. (102)

Plusieurs études ont établi l'efficacité et la sécurité de la toxine botulique dans le traitement de la dystonie laryngée, qui se manifeste par une dysphonie spasmodique.

La toxine botulique est désormais considérée comme le traitement de choix de ce trouble.(95)

#### **b) Injection de toxine botulique :**

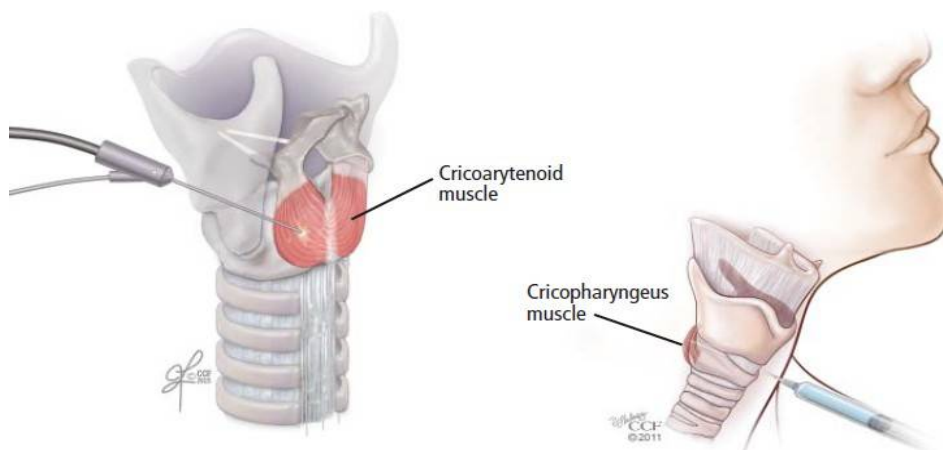
Dans le traitement de la dysphonie spasmodique en adduction (DSAD), les cibles des injections de toxine botulique sont majoritairement les muscles thyro-aryténoïdiens ; ce sont des muscles adducteurs de la glotte. (38,103) Plus rarement, les muscles thyro-aryténoïdien latéral et crico-thyroïdien peuvent être affectés dans la DSAD. (38,104) Les injections sont

faites par voie intramusculaire. (figure 14) Les effets secondaires associés à ces injections sont courants, mais sont significativement réduits deux semaines après l'injection. il s'agit d'une difficulté à avaler, d'une sensation d'enrouement et d'une respiration bruyante. Durant cette période, il est conseillé au patient de faire attention lorsqu'il ingère du liquide afin d'éviter les fausses voies.(38,104)



**Figure 14:** Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en adduction par méthode transcutanée (gauche + milieu) et par méthode trans-orale (droite)(104)

Lors du traitement de la dysphonie spasmodique en abduction (DSAB), la cible des injections de toxine botulinique est le muscle cricoaryténoïdien postérieur (figure 15); c'est un muscle abducteur de la glotte. L'injection est intramusculaire. Comme dans la DSAD, les effets secondaires sont courants après l'injection mais se dissipent dans les semaines ; il s'agit d'une respiration sifflante et d'une dysphagie. (38)



**Figure 15:** Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en abduction (104)

Les injections sont guidées par électromyographie ou nasolaryngoscopie et peuvent être appliquées de manière unilatérale ou bilatérale. Une dose plus faible est souvent appliquée lors d'une injection unilatérale.(98,105) Comme l'effet bénéfique de la toxine botulique est temporaire, les patients ont une voix suboptimale en attendant l'effet thérapeutique complet et une diminution de l'effet thérapeutique après environ 5 à 8 semaines.(106) Par conséquent, les patients atteints de DSA nécessitent des injections répétées de toxine botulique au fil du temps pour maintenir l'effet thérapeutique bénéfique ;

Pour optimiser l'effet de la toxine botulique, des séances d'orthophonie peuvent être associées. Les effets de la toxine durent de 4 à 6 mois en fonction des patients.

#### **4. La dystonie oro-mandibulaire (hors AMM)**

Dans le cadre des dystonies focales, la dystonie oromandibulaire se traduit par des contractions involontaires des joues, parfois douloureux, perturbant la déglutition et la phonation (dysarthrie). Elle est rare, due à des spasmes des muscles masticateurs (muscles masséters surtout), de la langue ou des muscles faciaux inférieurs, provoquant des difficultés douloureuses d'ouverture buccale, ou lors de sa fermeture.

Ce type de dystonie a été particulièrement observé chez les patients ayant subi une radiothérapie de la région oromandibulaire, se produisant parfois plusieurs années après l'irradiation. Elle peut être associée à d'autres dystonies comme le blépharospasme (dont l'association est connue sous le nom de « Syndrome de Meige »), la dysphonie spasmodique ou encore celle des muscles du cou. Elle semble concerner plus les femmes que les hommes .(107)

L'utilisation de toxine botulique dans cette indication se fait hors AMM en France. Cependant de nombreuses données scientifiques témoignent de l'intérêt, de l'efficacité ainsi que de la sécurité de son emploi. l'efficacité du traitement par la toxine botulique atteint plus de 60 % des patients, incluant une normalisation dans plus de 45 % des cas(108) .

Les injections se font en intramusculaire avec ou sans anesthésie locale, sous contrôle électromyographique. Les différents muscles à injecter dépendent du type de dystonie et doivent être sélectionnés soigneusement en fonction des symptômes du patient, de l'objectif

thérapeutique à atteindre ainsi qu'en fonction de la réponse des muscles à l'électromyographie. On trouve dans le tableau suivant des exemples de posologies utilisées dans l'injection de Botox® des principaux muscles responsables de dystonies oro-mandibulaires.

**Tableau XVI:** Exemples de posologies utilisées dans l'injection de Botox® en unités Allergan (UA) des principaux muscles responsables de dystonies oro-mandibulaires. (38,107)

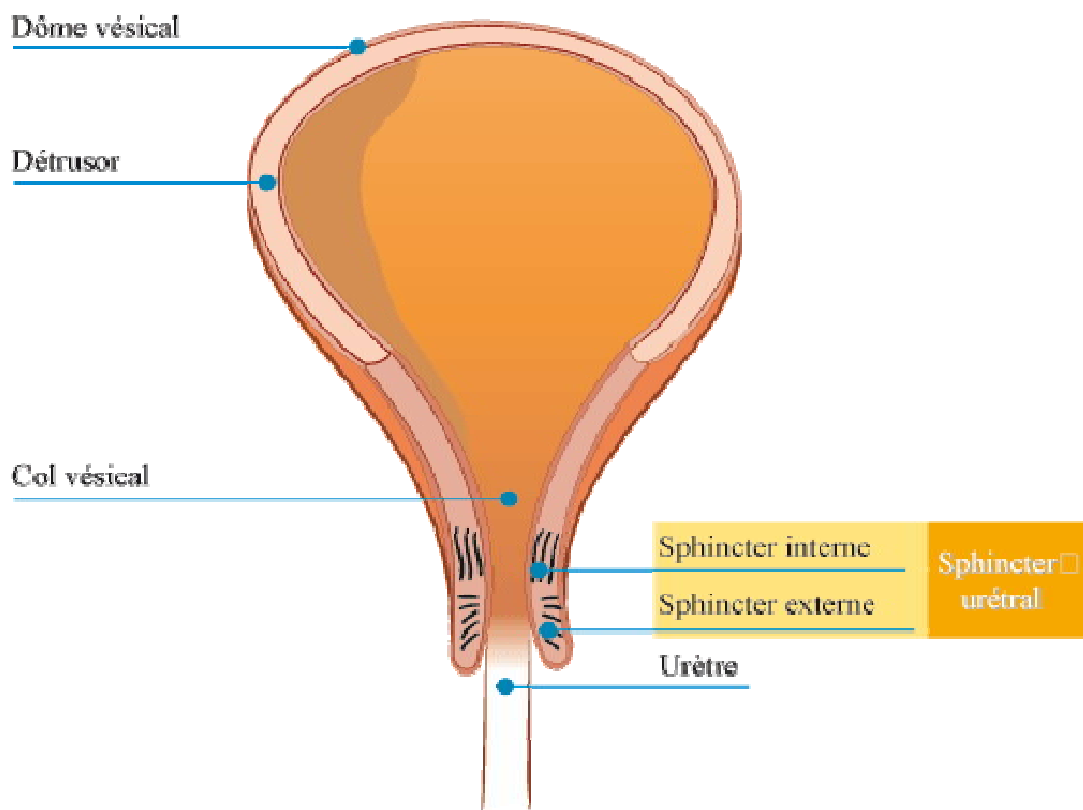
<b>Muscles cibles</b>	<b>Unités de Botox®</b>
Temporal	40 UA
Masséter	50 UA
Ptérygoïdien médial	20 UA
Ptérygoïdien latéral	30 UA
Digastrique	30 UA

Comme pour toute dystonie observée auparavant, le principal effet néfaste de la toxine est une faiblesse musculaire liée à sa diffusion. Dans ce cas, les patients sont invités à la prudence lors de l'alimentation en raison du risque de troubles de la déglutition ; pour éviter toute fausse route. (109) L'effet de la toxine peut durer jusqu'à six mois et les injections peuvent se faire en respectant un intervalle d'au moins 3 mois. En cas d'échec, la chirurgie peut être envisagée.

## C-Urologie :

### 1. L'hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique :

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique peut être définie comme « l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ». On l'observe fréquemment dans les cas de lésions neurologiques centrales, notamment les lésions médullaires et la sclérose en plaques. Dans certains cas sévères, la contraction du détrusor devient hyperactive et se déclenche de façon intentionnelle, ou non, lors de la phase de remplissage.



**Figure 16:** Schéma de la vessie .(110)



En général, la vessie a du mal à être vidée complètement après la miction, laissant place à un résidu urinaire post-mictionnel pouvant être responsable de complications comme, par exemple, l'apparition d'infections urinaires ou encore l'apparition d'une insuffisance rénale. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie du patient avec impact sur la fonction sexuelle, ses activités sociales et familiales.

La prise en charge de l'HDN associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou de la chirurgie.

L'autosondage permet de vider régulièrement et volontairement la vessie. Le traitement pharmacologique (anticholinergiques en première intention) lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage. Ces traitements s'avèrent très efficaces mais sont responsables de nombreux effets indésirables pouvant devenir vite gênant pour le patient : constipation, sécheresse buccale, troubles cognitifs, troubles visuels, ... Ce n'est qu'après l'échec de ces traitements, ou qu'après leur interruption en raison d'effets indésirables jugés trop handicapants pour le patient, que les injections de toxines botuliques peuvent être envisagées.(38,111)

Jusqu'à récemment, la cystoplastie d'augmentation était l'étape suivante dans la prise en charge des vessies neurogènes réfractaires. Cependant, la cystoplastie d'augmentation est une chirurgie reconstructive majeure avec une morbidité immédiate et à long terme significative.(112–114)

La toxine botulique de type A intradétrusorienne à l'aide d'un cystoscope a montré son efficacité dans la prise en charge de l'incontinence urinaire par HDN non contrôlée par traitement anticholinergique chez les patients souffrant de lésions de la moelle épinière et chez les patients atteints de sclérose en plaques utilisant l'autosondage pour vider la vessie.

La toxine botulique A (BTX-A) bloque la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et entraîne une chimiodénervation temporaire de la vessie. Les effets moteurs du BTX-A sur la vessie ont fait l'objet d'études approfondies (115), ce qui a conduit à son approbation par la Food and Drug Administration américaine en août 2011 pour le traitement de la HDN réfractaire chez les patients atteints de SEP et de SCI.

La toxine botulique de type A est donc un traitement de 2ème intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques.

Avant toute injection, il convient de veiller à ce que le traitement se déroule correctement. L'absence d'infection urinaire doit être systématiquement contrôlée par un examen cytot bactériologique de l'urine et un antibiogramme, 5 à 10 jours avant la séance. En cas de résultat positif, l'infection doit être prise en charge et l'injection reportée. Si le résultat est négatif, un traitement antibiotique prophylactique doit être mis en place 1 à 3 jours avant l'injection, le jour de l'injection et 1 à 3 jours après l'injection. On doit observer au moins deux jours avant et après l'injection en cas de colonisation bactérienne asymptomatique. (78) Dans le cas des patients en traitement anticoagulant, il faut les arrêter et/ou les remplacer par d'autres médicaments sur avis médical, trois jours avant l'injection. Pour les femmes en âge de procréer qui ne suivent pas de traitement contraceptif, une prise de sang sera exigée pour confirmer l'absence de grossesse.

Quant à la prise en charge et le suivi de l'état clinique du patient La mise en place d'un calendrier mictionnel sur plusieurs jours permet de déterminer le nombre, ainsi que le volume de mictions au cours de la journée et de la nuit. Des examens urologiques sont menés durant la période de traitement afin d'évaluer l'état fonctionnel de la vessie : débitmétrie, calcul du résidu post-mictionnel, bilan urodynamique, fibroscopie vésicale, ... Des examens neurologiques et gynécologiques sont également requis, aussi bien que la réhabilitation, qui confirme le fait que l'utilisation de l'injection de toxine Botulinum devrait se faire dans le cadre d'une gestion globale pluridisciplinaire. Les patients devraient être informés et formés dans la technique d'auto-sondage , comme il peut être nécessaire à certains moments du traitement pour drainer leur vessie. En effet, l'injection de toxine botulique peut affaiblir la force de contraction de la vessie de façon temporaire et peut donc bloquer la miction ; par mesure de précaution, l'apprentissage de l'auto-sondage par les patients est obligatoire avant que le traitement soit mis en œuvre. Le but étant de leur permettre de vider leur vessie si le problème survient. Dans le cas où ni le patient ni une personne de son entourage n'est en mesure de réaliser cet acte, les injections de toxine botulique sont contre indiquées.

L'injection peut se faire sous anesthésie locale ou générale ; dans la majeure partie des cas, une solution anesthésique est instillée au sein de la vessie. Il s'agit, soit d'une solution de lidocaïne à 2%, soit d'une solution contenant un mélange de lidocaïne à 1% et de bicarbonate. (79) La vessie est ensuite rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de pouvoir procéder à l'injection de la toxine. L'injection se fait directement dans le détrusor, à 2 millimètres de profondeur, en prenant soin d'éviter le trigone ; elle se déroule via un cystoscope, flexible ou rigide, dans le but d'examiner la paroi de la vessie et de s'assurer de l'absence de toute anomalie

En moyenne, 100 unités de Botox® par séance, répartie en 30 points d'injection différents sont injectées dans le cas d'un patient atteint de sclérose en plaques. Pour ce qui est du blessé médullaire, en moyenne 200 unités de Botox® répartie en 30 points d'injection différents sont injectées au cours d'une séance .(116)

C'est un traitement symptomatique, réversible, à effet prolongé (sur 9 mois en moyenne) de l'incontinence urinaire.

## **2. L'hyperactivité vésicale idiopathique**

L'hyperactivité vésicale est une pathologie fonctionnelle chronique dans laquelle le détrusor se contracte alors que la vessie n'est pas encore remplie, déclenchant l'envie soudaine d'uriner. Cette envie se manifeste alors qu'aucun ordre provenant du système nerveux central n'a été donné. Cela se traduit cliniquement par des envies soudaines et impérieuses d'uriner, à n'importe quel moment de la journée, que ce soit le jour ou la nuit, provoquant des réveils nocturnes. Les mictions sont de faible volume et la vessie n'est pas vidée complètement. Cette perte de contrôle de la miction peut entraîner des fuites urinaires. La qualité de vie des patients en est fortement altérée, et l'hyperactivité vésicale peut apparaître comme un « handicap » à leurs yeux. Le terme « idiopathique » désigne simplement l'absence d'une cause pathologique. En effet, afin de diagnostiquer une hyperactivité vésicale idiopathique, il est impératif d'écarter toute cause neurologique, gynécologique, infectieuse, tumorale, ou toute autre maladie pouvant être responsable de ses symptômes. Dans le cas où l'hyperactivité vésicale serait la conséquence d'autre chose qu'un simple défaut fonctionnel, il conviendra de traiter directement la cause de cette dernière. (117,118)

La prise en charge de l'hyperactivité vésicale idiopathique est sensiblement la même que celle pour l'hyperactivité détrusorienne neurologique. Dans un premier temps, des médicaments anticholinergiques sont utilisés ; en cas d'échec, des injections de toxine botulique peuvent être proposées. Les précautions ainsi que les examens à réaliser sont les mêmes que celles de l'hyperactivité détrusorienne neurologique.

La séance d'injection suit le même procédé que pour l'hyperactivité détrusorienne neurologique ; seules les posologies utilisées diffèrent. En effet, dans cette indication, on utilisera, dans un premier temps, 50 unités de Botox® par séance, réparties en 20 points d'injections. Dans un second temps, la posologie pourra être augmentée de 100 unités de Botox® par séance, toujours réparties en 20 points d'injections. Les injections sont, là aussi, espacées de minimum trois mois et la chirurgie pourra être proposée en cas d'échec thérapeutique de la toxine.

### **3. La dyssynergie vésico-sphinctérienne (hors AMM)**

La dyssynergie vésico-sphinctérienne (DVS) se définit par la présence de contractions involontaires du sphincter externe de l'urètre pendant la contraction du muscle détrusor créant un obstacle fonctionnel à l'évacuation de l'urine qui entraîne une dysurie ou même une rétention d'urine et un résidu post-mictionnel (RPM). Elle est associée à plusieurs pathologies neurologiques et témoigne en général d'une atteinte du système nerveux central. Souvent associée à l'hyperactivité détrusorienne chez les blessés médullaires (119), elle est également souvent observée dans la sclérose en plaques (SEP)(120)

Les traitements qui sont à la disposition des patients récusés pour un cathétérisme intermittent sont donc soit insuffisants (médicamenteux), soit excessifs (chirurgicaux). L'injection de TB-A en intra-sphinctérien peut avoir un intérêt chez ce type de patient. Plusieurs travaux depuis la première série de Dykstra et al. (121) ont montré l'innocuité avec une efficacité variable de la TB-A dans le traitement de la DVS chez les adultes et les enfants (122)

L'injection du produit reconstitué dans 2 sites (à droite et à gauche) au niveau du sphincter externe de l'urètre pour chaque patient par voie transpérinéale transcutanée après repérage électromyographique. Une dose totale de 300 UI de TB-A (DYSPORT®, commercialisée par Ipsen Biopharm Ltd. Wrexham, LL13 9UF, UK) diluée, dans 1,5 mL de sérum physiologique isotonique a été utilisée pour chaque patient (150 UI/0,75 mL par point d'injection). Les patients sont installés en décubitus dorsal, jambes écartées. Le geste est réalisé sans anesthésie.(17,38,123)

La première évaluation se fait un mois après l'injection (j30). En se basant sur l'EVA (échelle visuelle analogique) et la mesure du RPM .

À partir du troisième contrôle (j90 ou j120 selon les cas), les patients sont réévalués tous les 3 mois en se basant sur les mêmes critères (EVA des symptômes mictionnels et mesure du RPM). En cas de dégradation (récidive ou aggravation des symptômes, augmentation du RPM) une réinjection de TBA est pratiquée selon la même procédure que la première injection.(123)

### **D-Hyperhidrose :**

L'hyperhidrose est un trouble pathologique chronique qui se caractérise par une transpiration excessive au-delà de ce qui est nécessaire pour maintenir la thermorégulation homéostatique physiologique de l'organisme (Voir figure 17). Elle peut être primaire (idiopathique), ou secondaire à une pathologie et/ou à une prise de médicaments ;Le mécanisme sous-jacent repose sur la surstimulation des récepteurs cholinergiques des glandes eccrines, qui sont fortement concentrées dans des zones telles que les paumes, la plante des pieds, les aisselles et le visage (124).

Avec une prévalence estimée à environ 3 %, l'hyperhidrose primaire idiopathique présente par définition un schéma bilatéral et symétrique dans un ou plusieurs sites de prédilection ; se produit plus d'une fois par semaine avec des perturbations conséquentes des activités quotidiennes , par ailleurs, une hypersensibilité de l'hypothalamus aux stimuli émotionnels provenant du cortex cérébral, déclenche de façon démesurée le réflexe de sudation lié à l'émotion. (125) . Cet aspect explique pourquoi les personnes atteintes d'hyperhidrose primaire ne suent pas de façon excessive lors des temps de sommeil (absence de stimuli psychologiques la nuit).

L'hyperhidrose dure au moins 6 mois et se manifeste généralement pendant la puberté et l'adolescence avant de s'atténuer après 40 ans (126) .

A l'inverse, l'hyperhidrose secondaire est liée à des conditions médicales sous-jacentes, notamment des troubles endocriniens ou métaboliques et des tumeurs malignes, et à la prise de médicaments systémiques tels que des agents psychotropes ou des stéroïdes. Outre la confirmation du diagnostic par l'évaluation clinique, il peut être étayé par une analyse quantitative de la production de sueur (gravimétrie) et un test à l'amidon iodé (127). L'hyperhidrose peut altérer de manière significative la qualité de vie psychosociale des patients et être une source à long terme de détresse émotionnelle et physique.

Dans les cas les plus sévères, cette pathologie oblige à changer de vêtements plusieurs fois par jour et peut aboutir à un rejet social.

Les principales complications de l'hyperhidrose sont liées à la transpiration excessive qui peut être à l'origine d'un phénomène de macération : eczéma, mycose, verrues, surinfection bactérienne, ... (124,125,128)



**Figure 17:** Exemple d'hyperhidrose palmaire .(129)

Plusieurs tests permettent d'apprécier les conséquences de la transpiration excessive du patient sur sa qualité de vie. Les résultats de ces tests servent à déterminer s'il est nécessaire ou non de prendre en charge le patient. Le Dermatology Life Quality Index (DLQI), l'Hyperhidrosis Impact Questionnaire et l'Hyperhidrosis Disease Severity Score font partie des tests les plus utilisés. (124,128) D'autres tests permettent d'évaluer plus concrètement une hypersudation. Le Test de Minor est utilisé afin de révéler des zones d'hypersudations : En pratique, une solution à base d'iode (Bétadine® ou solution de Lugol) est appliquée sur la zone cible

Préalablement nettoyée, et est laissée à l'air libre afin de sécher. De l'amidon de maïs est ensuite ajouté. La réaction de la transpiration au contact de l'amidon et de l'iode entraîne un changement radical de couleur du jaune au bleu/violet, ceci permet de repérer visuellement les zones d'hypertranspiration. La gravimétrie est employée pour quantifier la sueur. Ce procédé consiste à mettre en contact la zone à évaluer à un papier absorbant pendant une minute ; et ensuite, de déterminer le poids de la sueur émise pendant la durée du test. Au préalable, les patients sont placés pendant 15 minutes dans une salle à température contrôlée (21 à 25 °C). (130) Par exemple, l'hyperhidrose axillaire apparaît pour un résultat supérieur à 50 milligrammes de transpiration par minute. (131)



**Figure 18:** Test de Minor dans un cas d'hyperhidrose axillaire. (128)

Il existe de nombreux agents topiques et systémiques pour traiter l'hyperhidrose. Le traitement de première intention de l'hyperhidrose comprend le chlorure d'aluminium hexahydraté 20 % permettant d'obstruer les glandes sudoripares, une irritation de la peau peut se produire et les patients deviennent souvent intolérants à ce produit à long terme. (132) Récemment, le tosylate de glycopyrronium topique (tissu pré-humidifié contenant une solution de glycopyrronium à 2,4 %) a été approuvé pour traiter la transpiration. La transpiration axillaire peut être prise en charge avec du gel de chlorure d'aluminium. Bien qu'il soit efficace, il s'agit d'un irritant puissant.

Tous les agents topiques peuvent provoquer une sensibilisation de la peau, et certains, comme l'acide tannique et le permanganate de potassium, peuvent également provoquer une décoloration de la peau. Ces agents semblent diminuer la transpiration en dénaturant la kératine et en obstruant ainsi les pores des glandes sudoripares. La durée de l'effet est très courte.(133)

Si un patient ne répond pas au traitement topique ou s'il présente des symptômes plus généralisés, il faut envisager la prise de médicaments anticholinergiques par voie orale, notamment l'oxybutynine à raison de 5 mg à 10 mg par jour ou le glycopyrrolate topique à raison de 0,5 % à 2,0 % (134). Les agents anticholinergiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire, une sécheresse buccale, une rétention urinaire et une constipation.

L'ionophorèse deux à trois fois par semaine et les injections de toxine botulique A toutes les 3 à 4 semaines sont efficaces en cas d'échec des traitements médicamenteux topiques et oraux. L'ionophorèse est un procédé utilisant un courant électrique dans le but de faire pénétrer des ions chlorures et sodium par voie transcutanée au niveau de la zone à traiter. En pratique, un courant allant de 15 à 20 mA est appliqué dans un récipient rempli d'eau dans lequel le patient mettra ses mains ou ses pieds. C'est un traitement à long terme et, dans le meilleur des cas, ses effets sont légers. (135)



## 1) Injections de toxine botulique

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 toxine botulique A agit en clivant la protéine SNAP-25. Cela empêche la liaison et la fusion présynaptique des vésicules d'acétylcholine avec la terminaison nerveuse et bloque ainsi la libération d'acétylcholine.

En France, seule la spécialité Botox® dispose d'une AMM et uniquement dans l'hyperhidrose axillaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Dans ce cas, une aiguille de 30 Gauges est recommandée et la dose optimale à injecter est fixée à 50 Allergan, à répartir dans une trentaine de sites, voire plus si nécessaire. Les points d'injection doivent être séparés de 1 à 2 centimètres. (116,124) La zone à traiter peut-être localisée au moyen d'un test de Minor qui sera délimitée à l'aide d'un marqueur directement sur le patient. Il est ainsi possible d'optimiser la distribution des sites d'injection et donc de mieux diffuser la toxine. (128) Les injections sont faites par voie intradermique à la jonction entre le derme moyen et le derme profond (Figure 18).



**Figure 19:** Injection de toxine botulique au niveau axillaire (128)

La diminution de la transpiration est efficace à peu près une semaine après l'injection et peut durer jusqu'à six mois. L'amélioration de la qualité de vie des patients est considérable pendant le traitement et la réaction positive au traitement est d'environ 80-90%. (136,137) Bien que les injections soient douloureuses, le confort apporté par la toxine incite le patient à continuer les sessions.

En cas d'échec, des mesures thérapeutiques plus invasives sont disponibles, notamment la sympathectomie ou l'excision locale. De nombreuses procédures chirurgicales ont été développées pour gérer l'hyperhidrose, notamment la sympathectomie, l'ablation par radiofréquence, la liposuction sous-cutanée et l'excision chirurgicale des zones affectées.(133)

## **E-Cosmétique :**

### **a) Généralités :**

L'utilisation cosmétique de la toxine botulique est l'indication la plus connue aux yeux du grand public, voir même la seule. Son injection dans le traitement des rides dynamiques l'a rendu célèbre dans le monde entier, notamment aux Etats-Unis où elle est la procédure cosmétique la plus fréquemment pratiquée. (38,138)

La peau est la barrière qui sépare le corps de l'environnement extérieur. Outre la protection du corps contre la perte d'eau et l'infection par des micro-organismes, elle joue un rôle cosmétique important. Une apparence jeune et belle peut avoir une influence positive sur le comportement social et le statut reproductif des personnes (139).

Pourtant, le vieillissement des organes commence dès la naissance, et la peau ne fait pas exception. En tant que l'organe le plus volumineux du corps, la peau présente des signes évidents et visibles de vieillissement lorsque l'on vieillit. Les recherches montrent que au fur et à mesure qu'une personne vieillit, la prolifération des cellules de la couche basale diminue. L'épiderme devient alors plus fin, et la surface de contact entre le derme et l'épiderme diminue, ce qui entraîne une surface d'échange plus petite pour les apports nutritionnels de l'épiderme et un affaiblissement de la capacité de prolifération des

cellules basales (140,141). Ce processus de diminution de la capacité de prolifération des cellules, notamment des kératinocytes, des fibroblastes et des mélanocytes, est appelé sénescence cellulaire. (142)

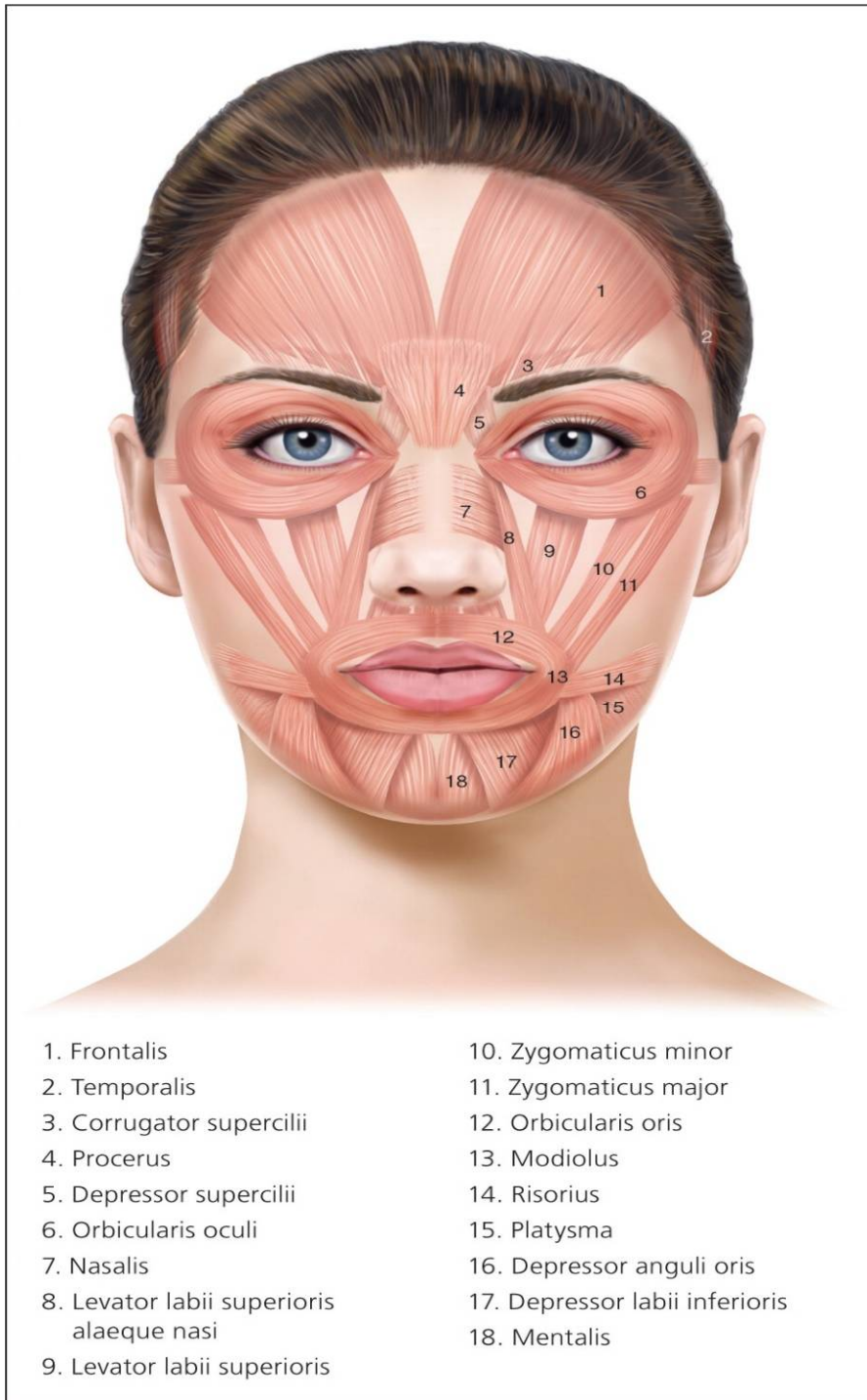
Parallèlement, la contraction répétée des muscles du visage tout au long de la vie est responsable du pliage de la peau ayant comme conséquence l'apparition de rides perpendiculaires au sens de la contraction musculaire. (143) Il y a deux types de rides à distinguer :

- Les rides dynamiques ou « rides d'expression » sont les rides causées par la contraction multiple et répétée des muscles du visage lors des différentes expressions faciales. Il s'agit des rides glabellaires (rides du lion), canthales (rides de la patte d'oie) et des rides frontales.
- Les rides statiques ou « rides de vieillesse » sont induites par la diminution du taux de collagène et d'élastine, résultant à un relâchement de la peau. Il s'agit des rides du cou ou des rides du sillon naso-génien par exemple.

Par conséquent, pour de nombreuses personnes, en particulier les femmes, consacre une des dépenses quotidiennes considérables aux cosmétiques et aux produits pharmaceutiques afin de prévenir ou à faire régresser le vieillissement de la peau(143). Ce vaste besoin cosmétique encourage continuellement la recherche sur le vieillissement cutané et son traitement.

Les injections de toxine botulique sont utilisées dans le but de traiter les rides dynamiques du visage en paralysant les muscles responsables des expressions faciales. (90) Il s'agit des muscles:

- Corrugateur du sourcil (*Corrugator supercilii*) et *Procerus* pour les rides glabellaires.
- Occipito-frontal (*Frontalis*) pour les rides horizontales du front.



**Figure 20:** Muscles de la face (138)

## **b) Injection de toxine botulique :**

Avant de procéder à l'injection, Les zones du visage qui posent problème sont évaluées simultanément par le médecin et le patient à l'aide d'un miroir portatif pendant la consultation. Les asymétries telles que la hauteur inégale des sourcils et l'ouverture des yeux sont identifiées. Les zones sont classées par ordre de priorité et les options de traitement sont discutées, y compris les résultats attendus et les complications possibles.

La toxine botulique est le seul traitement des rides dynamiques actuellement approuvé par la FDA. Les options de traitement des rides statiques comprennent les procédures de remodelage (par exemple, les peelings chimiques, la microdermabrasion, les lasers), les produits topiques (par exemple, les rétinoïdes) et les procédures chirurgicales. La documentation photographique est recommandée pour toute procédure esthétique. Des photographies dynamiques et statiques des zones traitées sont généralement prises avant le traitement et deux semaines après le traitement, une fois que les effets cliniques sont évidents.

Pour préparer un traitement à la toxine botulique, ou toute autre procédure injectable, on peut minimiser les ecchymoses en conseillant aux patients d'arrêter l'aspirine et tout médicament ou complément alimentaire ayant des effets anticoagulants deux semaines avant le traitement.(144,145) L'anesthésie n'est généralement pas nécessaire pour les traitements à la toxine botulique.

Les injections se font à l'aide d'une seringue à tuberculine ou à insuline, avec une aiguille de 30 Gauges. La toxine botulique est fournie sous forme de poudre et est reconstituée au moment du traitement en une solution à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile. Les volumes de dilution varient de 1 à 4 ml par flacon de 100 unités. La dose de toxine botulique injectée dans les muscles du complexe glabellaire pour le traitement des rides du lion est fonction du produit de toxine botulique spécifique utilisé et de la masse des muscles cibles. Les posologies ainsi que les sites d'injection sont résumées dans le tableau XVII ci-dessous. (16)

Les muscles ciblés du complexe glabellaire peuvent être identifiés en demandant au patient de froncer activement les sourcils, et les injections sont placées dans les muscles contractés (figure 20). De petits volumes de solution de toxine botulique sont injectés, généralement 1 ml ou moins. Il y a cinq sites d'injection, une injection dans le muscle procerus et deux dans chacun des muscles corrugator supercilii.(146–148) La toxine botulique est couramment utilisée pour traiter d'autres rides dans le tiers supérieur du visage, comme les rides horizontales du front avec une injection dans le muscle frontalis, et les pattes d'oie avec une injection dans les muscles orbicularis oculi latéraux.(149–151) Une sensation de brûlure ou de picotement localisée pendant l'injection est couramment signalée et disparaît en quelques minutes.(144,146)

En France, trois spécialités à base de toxine botulique possèdent une AMM pour le traitement des rides dynamiques chez l'adulte de moins de 65 ans : Vistabel® et Bocouture® dans le traitement des rides glabellaires, canthales et du front ; Azzalure® dans le traitement des rides glabellaires et canthales. Les posologies selon les indications sont résumées dans le tableau XVII .



**Figure 21:** Injection de toxine botulique dans un muscle du complexe glabellaire contracté.(146)

**Tableau XVII:** Résumé des posologies et des lieux d'injection des différentes spécialités à base de toxine botulique en cosmétique

Indication	Lieux et types d'injection	Posologie		
		Vistabel®	Bocouture®	Azzalure®
Rides glabellaires	5 sites d'injection répartis entre le Procerus et le muscles Corrugator du sourcil	4 unités Allergan/site  Maximum 20 unités Allergan/patient/séance	4 unités Bocouture/site  Maximum 20 unités Bocouture/patient pour la 1 <sup>ère</sup> séance puis 30 unités Bocouture/patient/séance	10 unités Speywood/site  Maximum 50 unités Speywood/patient/séance
Rides canthales	3 sites d'injection répartis au niveau du muscle Orbiculaire de l'œil (latéral)	4 unités Allergan/site  Maximum 24 unités Allergan/patient/séance	4 unités Bocouture/site  Maximum 24 unités Bocouture/patient/séance	10 unités Speywood/site  Maximum 60 unités Speywood/patient/séance
Rides horizontales du front	5 sites d'injection répartis au niveau du muscle Occipito-frontal	4 unités Allergan/site  Maximum 20 unités Allergan/patient/séance	4 unités Bocouture/site  Maximum 20 unités Bocouture/patient/séance	x

Il est conseillé aux patients d'éviter de s'allonger sur le dos après le traitement pendant quatre heures. Il leur est également conseillé d'éviter de masser ou d'appliquer de la chaleur sur la zone traitée et d'éviter les activités qui provoquent des bouffées vasomotrices (telles que l'exercice physique intense, la consommation d'alcool et l'utilisation d'un bain chaud) le jour du traitement.(146,152) Ces pratiques de suivi sont utilisées pour réduire la propagation potentielle de la toxine, mais elles ne sont pas étayées par des essais contrôlés randomisés.

Les principales complications possibles sont l'apparition d'ecchymoses, de maux de tête, d'un ptosis, de douleurs ; l'apparition d'une infection au niveau du point d'injection reste rare mais tout de même possible.

Une réduction partielle de la fonction des muscles du complexe glabellaire ciblés est observée dès le troisième jour après l'injection de toxine botulique, la réduction maximale étant visible deux semaines après l'injection. (153) La figure 21 montre la réduction des rides dynamiques du lion un mois après le traitement des muscles du complexe glabellaire avec 20 unités d'onabotulinumtoxinA.(146) Le retour de la fonction musculaire est progressif, généralement trois à quatre mois après le traitement. Un traitement ultérieur est conseillé lorsqu'une contraction musculaire est visible dans la zone traitée avant que les rides du visage ne retrouvent leur aspect d'avant le traitement.(154) Après plusieurs traitements, les effets de la toxine botulique peuvent être prolongés et, pour certains patients, les intervalles de traitement peuvent être prolongés au-delà de trois à quatre mois.





**Figure 22:** Rides du lion dynamiques avec contraction du muscle complexe glabellaire (A) avant et (B) un mois après le traitement à l'onabotulinumtoxineA (Botox).(146)

## **F-Gastro-entérologie (hors AMM) :**

### **1) Achalasie primitive :**

L'achalasie est un trouble primaire de la motilité œsophagienne caractérisé par l'absence de péristaltisme œsophagien et par la relaxation partielle ou absente du sphincter œsophagien inférieur (SIO) en réponse à la déglutition. Par conséquent, il existe une obstruction fonctionnelle au niveau de la jonction gastro-œsophagienne, qui détermine une altération de la vidange œsophagienne. La plupart des patients souffrent de dysphagie sévère, de régurgitation et de perte de poids, ce qui affecte leur qualité de vie. Les 30 dernières années ont été marquées par une amélioration significative de notre compréhension de la physiopathologie de l'achalasie et de notre capacité à la diagnostiquer et à la traiter.(155)

Les raisons de ce trouble ne sont pas encore listées, pourtant il trouverait son origine dans le dysfonctionnement du plexus mésentérique. L'innervation de l'œsophage et de l'SIO se fait grâce au système nerveux sympathique et parasymphatique. (156)

Malgré plusieurs découvertes sur la physiopathologie de l'achalasie, l'étiologie de la maladie reste encore inconnue ; il n'est donc pas surprenant que le traitement soit entièrement palliatif. En l'absence de traitement, l'évolution de la maladie conduit à une stase progressive et à une dilatation de l'œsophage, ce qui augmente le risque d'aspiration, de perte de poids et de malnutrition.

L'objectif des options thérapeutiques actuelles pour l'achalasie est de réduire le tonus du SIO, de soulager l'obstruction fonctionnelle au transit œsophagien et de faciliter la vidange œsophagienne par gravité. Cet objectif peut être atteint soit par des méthodes non chirurgicales telles que les relaxants musculaires traditionnels, la dénervation chimique (c'est-à-dire la toxine botulique) et la dilatation pneumatique, soit par une myotomie chirurgicale. Ces méthodes varient en termes de degré d'invasivité et de risque d'effets indésirables [10,51].

L'injection de toxine botulique est efficace et est utilisée fréquemment dans certains pays ; la dose considérée comme efficace est de l'ordre de 100 unités de Botox® réparties sur plusieurs points d'injection. Cependant, cette solution apparaît satisfaisante à court terme. En effet, sur le long terme, la dilatation pneumatique ainsi que la myotomie semblent plus

efficaces. (94–96) Néanmoins, la toxine botulique n'en reste pas moins une bonne alternative thérapeutique dans les cas de patients non éligibles à la chirurgie ou ne répondant pas à la dilatation pneumatique. Des études s'orientent vers l'utilisation d'injection de toxine botulique pour précéder une dilatation pneumatique dans le but d'améliorer les résultats. (2,16,96)

## **2) Fissures anales chroniques :**

Une fissure anale est un ulcère ou une déchirure de l'épithélium pavimenteux du canal anal distal, généralement sur la ligne médiane postérieure. Les personnes souffrant d'une fissure anale ressentent généralement une douleur pendant la défécation et pendant une à deux heures après. Les fissures multiples et les fissures larges, irrégulières, ou larges et irrégulières, ou les fissures hors de la ligne médiane sont considérées comme atypiques. Les fissures atypiques peuvent être causées par une tumeur maligne, une chimiothérapie, des infections sexuellement transmissibles, une maladie intestinale inflammatoire ou d'autres traumatismes.(157)

Les fissures anales aiguës ont des bords muqueux frais et nettement délimités, avec souvent du tissu de granulation à la base. On pense que les fissures aiguës guérissent souvent spontanément.

Les fissures anales qui persistent pendant plus de quatre semaines, ou fissures récurrentes, sont généralement définies comme chroniques. Les fissures anales chroniques présentent des caractéristiques anatomiques distinctes, telles que des fibres sphinctériennes visibles à la base de la fissure, des papilles anales, des piles sentinelles et des bords indurés. La plupart des études publiées ne requièrent que la présence de l'un de ces signes ou symptômes pour classer une fissure comme chronique.(157)

Le traitement des fissures anales n'est envisagé que pour sa forme chronique. la prise en charge d'une fissure anale passe, dans un premier temps, par des mesures hygiéno- diététiques incluant un régime alimentaire à base de fibres et par l'utilisation de topiques à base de nitroglycérine ou d'inhibiteurs de canaux calciques (Nifédipine, Diltiazem). Dans un second temps, l'utilisation d'injections de toxine botulique permet une bonne alternative avant d'orienter le patient vers un acte chirurgical. (158)

Comme dans le traitement de l'achalasie, deux approches thérapeutiques sont bien connues : la dilatation anale et la sphinctérotomie. (17) Ces deux options sont très efficaces mais présentent de nombreuses complications, comme une incontinence fécale et l'apparition de flatulences, à titre d'exemple. L'injection de toxine botulique au niveau du sphincter anal interne apparaît comme une troisième alternative permettant de corriger l'hypertonie de ce dernier.

Le traitement conservateur, bien que souvent administré, est rarement complètement efficace et le choix de la stratégie thérapeutique se fait entre une sphinctérotomie interne et une dénervation chimique par des injections de toxine botulique (Botox). (159,160) L'injection de toxine botulique A (Botox) dans le sphincter anal interne, moins invasive, est utilisée pour traiter les fissures depuis 1993.(161) Elle agit comme une sphinctérotomie chimique temporaire en inhibant l'acétylcholine, un transmetteur neuromusculaire.(162) Cela réduit ensuite l'hypertonicité du sphincter anal interne et permet à la fissure de guérir.(163) La durée du Botox est de 3 mois après l'injection.(164)

Bobkiewicz et al (165) en 2016 ont entrepris une méta-analyse pour déterminer la dose efficace exacte de BT, le nombre d'injections par session et les sites d'injection, et de manière surprenante, l'étude a conclu qu'il n'y avait pas d'efficacité dose-dépendante, et que le taux d'incontinence postopératoire n'était pas lié à la dose de BT, quel que soit le type de formulation de la neurotoxine botulique utilisée. De plus, aucune différence dans le taux de guérison n'a été observée concernant le site et le nombre d'injections par séance. Pilkington et al (166) en 2018 après un essai randomisé monocentrique comparant l'injection bilatérale (de chaque côté de la fissure) à l'injection unilatérale a conclu que la douleur liée à l'injection était similaire dans les groupes d'injection bilatérale et unilatérale. L'injection unilatérale était aussi efficace que les injections bilatérales pour guérir et améliorer la douleur de la fissure sans aucune détérioration de la continence.(167)

## G-Migraine (hors AMM)

### 1. Généralités :

La migraine est un trouble neurobiologique très courant des céphalées, causé par une excitabilité accrue du SNC. Elle figure parmi les maladies médicales les plus handicapantes au monde. Le diagnostic repose sur les caractéristiques de la céphalée et les symptômes associés. L'effet économique et social de la migraine est important : elle affecte la qualité de vie des patients et perturbe le travail, les activités sociales et la vie familiale . Elle touche environ 2% de la population et semble prédominante chez les femmes. (168)

La classification internationale des céphalées (troisième édition [ICHD-III]) définit la MC comme un minimum de 15 jours de céphalées par mois, pendant plus de 3 mois, dont 8 jours ou plus répondent aux critères de la migraine avec ou sans aura ou répondent à un traitement spécifique de la migraine. (169)

La crise de migraine se différencie des céphalées de tension par son aspect unilatéral, pulsatile, par sa douleur modérée ou sévère, aggravée par les activités physiques de routine. (17) En général, les migraines sont accompagnées de nausées et/ou photo et phonophobie. Ces crises très violentes peuvent durer plusieurs heures .

Le mécanisme exact de la génération de la migraine n'est pas complètement compris. Selon les conclusions d'Amin et al, il est peu probable que la dilatation des artères extracrâniennes joue un rôle dans les migraines.(170) Le mécanisme désormais accepté pour les migraines est l'hypothèse neurovasculaire. Cette théorie postule que la douleur migraineuse provient du système trigémino-vasculaire, qui est le système qui permet aux signaux nociceptifs des vaisseaux sanguins méningés de se transmettre aux centres supérieurs du système nerveux central.

Lorsqu'ils sont activés, les nerfs sensoriels du trijumeau déclenchent la libération de neuropeptides vasoactifs (par exemple, CGRP, neurokinine A et substance P). La libération de ces neuropeptides vasoactifs déclenche une vasodilatation et une extravasation du plasma dural, ce qui entraîne une inflammation neurogène. Les impulsions douloureuses sont ensuite transmises le long du système trigémino-vasculaire au noyau trigéminal caudal, puis aux centres corticaux supérieurs de la douleur dans le cerveau.(171,172)

Les traitements de crise destinés à réduire la durée de la crise migraineuse ainsi que sa sévérité sont des médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ainsi que la classe des « triptans » (agonistes sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1B/D</sub> de la sérotonine). Il existe aussi des traitements de fond, destinés, eux, à prévenir les crises : il s'agit de certains bêtabloquants, antiépileptiques ou encore d'antidépresseurs. De nombreuses études scientifiques ont prouvé l'efficacité de ces traitements. Toutefois, dans certains cas réfractaires, le risque de surconsommation de médicaments reflète les limitations de ces derniers.

Lors de traitements de rides d'expression par l'injection de toxine botulique, un effet positif sur les céphalées avait été observé, ceci a incité la recherche à se concentrer sur l'utilisation de la toxine dans la pathologie migraineuse. (38,173) Des études montrent l'efficacité des injections de toxine botulinique dans la prévention de la migraine. Néanmoins, son mécanisme d'action dans cette pathologie n'est toujours pas complètement élucidé. En effet, on fait souvent référence à un effet multifactoriel. Une hypothèse évoque que la toxine exercerait son effet antalgique et prophylactique par une action sur les terminaisons nerveuses sensorielle, ainsi que par une relaxation des muscles de la tête et du cou. (174) Certaines personnes souffrant de migraine présentent une hypersensibilité musculaire durant leur crise, ce qui pourrait les rendre encore plus réceptifs aux injections de toxine botulique.

## **2. Injection :**

Depuis que la toxine botulique A a été approuvée pour le traitement de la migraine chronique aux États-Unis en 2010 et au Canada en 2011, elle est devenue largement utilisée pour la prévention des crises de migraine. Les études PREEMPT ont fourni un paradigme d'injection éprouvé pour son utilisation dans la migraine chronique, mais il a nécessité un minimum de 31 injections de 5 unités chacune dans des points spécifiques des régions glabellaire, frontale, temporale, occipitale, cervicale supérieure et du trapèze. En outre, en fonction de la localisation de la douleur crânienne ou des points sensibles, huit injections supplémentaires pouvaient être administrées dans des régions spécifiques (temporale, occipitale et trapézoïdale) pour "suivre la douleur". La posologie de la toxine botulique peut varier de 155 unités (injections à site fixe uniquement) à 195 unités (si toutes les injections facultatives de "suivi de la douleur" sont ajoutées) (175) . Les injections sont à répéter chaque 3 mois.

La technique d'injection était importante, car une mauvaise technique pouvait augmenter les risques d'effets secondaires locaux, notamment le ptosis des paupières, le ptosis des sourcils, la douleur du cou, la faiblesse du cou et la douleur des épaules. Le protocole PREEMPT a été affiné au fil du temps pour réduire l'occurrence de ces effets secondaires (176) .

Deux grandes études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), ont démontré que le traitement prophylactique de la migraine par des injections de toxine botulique ne réduisait pas la fréquence des crises, mais diminuait le nombre de jours de céphalées, la sévérité des crises ainsi que le nombre d'heures de céphalées de façon significative. Cette amélioration permet aussi de réduire la prise de médicaments.(177)

Les avantages de la toxine botulique A chez les patients souffrant de migraine chronique ont tendance à persister. Une étude portant sur 108 patients qui ont répondu à la toxine botulique a révélé que seule une petite minorité d'entre eux ont perdu leur réponse au traitement au cours des années suivantes (178) .

Il est également prouvé que les patients souffrant de migraine chronique qui sont traités plus tôt dans leur évolution clinique sont plus susceptibles d'être en mesure d'arrêter la toxine botulique et de maintenir une rémission prolongée, ce qui suggère que le traitement précoce des patients peut être important pour obtenir de meilleurs résultats (179) .

# ***Conclusion***



Depuis son introduction comme traitement du strabisme, la toxine botulique (BoNT) a connu un parcours phénoménal et est désormais recommandée comme traitement de première intention de la dystonie focale, malgré des avantages cliniques à court terme et des risques d'effets indésirables. Pour répondre à la forte demande de diverses spécialités médicales, au moins six formulations de BoNT approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) américaine sont actuellement disponibles pour diverses indications. Les propriétés toxopharmacologiques de ces formulations ne sont pas uniformes et ne doivent donc pas être utilisées de manière interchangeable. Les BoNT synthétiques et les BoNT provenant de sources non clostridiennes ne sont pas loin de l'utilisation clinique. De plus, l'étude des mutations dans les toxines naturelles a conduit à une modulation des propriétés toxopharmacocinétiques des BoNT, y compris la durée et la puissance.

Bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore complètement élucidé dans les moindres détails, son utilisation dans certaines disciplines est parfaitement maîtrisée par les professionnels de santé et est justifiée en France par l'existence de plusieurs AMM. Il s'agit notamment de la prise en charge de certains troubles oculomoteurs, du blépharospasme, du spasme hémifacial, de certains troubles urologiques, de la spasticité, de l'hyperhidrose et du traitement des rides d'expressions faciales. Son utilisation commence à se développer avec de bons résultats dans d'autres disciplines, notamment en gastro-entérologie, en neuro-oto-rhino-laryngologie, dans la prise en charge de la migraine, ... Cependant, la liste ne s'arrête pas là, et toutes les applications de la toxine botulique n'ont pas été traitées dans cette thèse. Pour certaines, les recherches, bien que prometteuses, n'en sont qu'à leurs débuts.

Comme nous avons pu le voir, les effets indésirables liés à ce traitement sont peu nombreux et corrélés à la diffusion de la toxine depuis le site d'injection. Ces effets sont réversibles, et ont été maîtrisés avec le temps et la pratique de son utilisation. Ceci fait de la toxine botulique un traitement de choix dans certaines pathologies, avec une balance bénéfices/risques positive. Peu invasive, très bien tolérée par la majorité des patients et ne nécessitant pas toujours d'anesthésie, elle représente souvent une bonne alternative à un acte chirurgical .

Finalement , la toxine botulique réserve encore bien des mystères aux scientifiques, mais son utilisation génère beaucoup d'espoir dans des domaines où les solutions thérapeutiques viennent à manquer. Malgré le fait que cette toxine soit l'une des substances les plus toxiques au monde, utilisée à une dose où les bénéfices sont nettement supérieurs aux effets indésirables possibles, elle est capable de guérir et de soulager un grand nombre de patients, dans de multiples disciplines.

*« Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison. » [Paracelse ]*

# ***Résumés***

## Résumé

**Titre:** La toxine botulique et ses utilisations en thérapie

**Auteur:** CHAKROUN meryem

**Directeur de thèse:** Pr. Mustapha BOUATIA

**Mots clés:** Toxine Botulique , Acétylcholine , Botulisme , Blocage Neuromusculaire .

La neurotoxine botulique est produite par la bactérie anaérobie *Clostridium botulinum*. Il s'agit de la substance biologique la plus toxique connue. En 1981, l'ophtalmologiste Alan Scott a été le premier à utiliser la toxine botulique pour traiter le strabisme. Il a ouvert la voie à la recherche clinique dans de nombreuses spécialités.

La BT produit un blocage entièrement réversible et bien contrôlable des synapses cholinergiques. Cela a généré deux domaines d'indication principaux. Injecté dans le tissu musculaire, le BT produit un blocage neuromusculaire accompagné d'une relaxation musculaire, qui peut être utilisé pour traiter les troubles de l'hyperactivité musculaire tels que diverses formes de dystonie, la spasticité, l'infirmité motrice cérébrale infantile, le spasme hémifacial, les tics, les tremblements et les troubles de la motilité de la vessie et du tractus gastro-intestinal (Dressler 2012). Ce domaine d'indication couvre actuellement environ 26 indications dans six spécialités médicales. Parmi celles-ci, le blépharospasme, la dystonie cervicale, la spasticité post-AVC, le spasme hémifacial, l'hyperactivité du détrusor et le strabisme sont des indications enregistrées. Par ailleurs, l'utilisation de la BT en médecine esthétique repose également sur cet effet relaxant musculaire, qui peut réduire les rides générées par l'hyperactivité musculaire sous-jacente. Le plus grand défi est d'apporter la thérapie BT à ceux qui en ont besoin. Les modèles commerciaux actuels à prix élevés doivent être modifiés, soit en adoptant une approche d'enregistrement des biosimilaires, soit en faisant appel à des entreprises de pays dont les modèles commerciaux reposent sur des structures de coûts différentes. Les effets indésirables sont variables selon l'indication pour laquelle la toxine est utilisée, mais en principe, le traitement est sûr et bien toléré.

# Abstract

**Title:** Botulinum toxin and its use in therapy

**Author:** CHAKROUN meryem

**Supervisor:** Pr. Mustapha BOUATIA

**Key words:** Botulinum toxin, Acetylcholine, Botulism, Neuromuscular blockade.

Botulinum neurotoxin is produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. It is the most toxic biological substance known. In 1981, ophthalmologist Alan Scott was the first to use botulinum toxin to treat strabismus. It paved the way for clinical research in many specialties.

BT produces a fully reversible and well-controllable blockade of cholinergic synapses. This has generated two main areas of indication. When injected into muscle tissue, BT produces a neuromuscular blockade accompanied by muscle relaxation, which can be used to treat muscle hyperactivity disorders such as various forms of dystonia, spasticity, infantile cerebral palsy, hemifacial spasm, tics, tremors, and motility disorders of the bladder and gastrointestinal tract (Dressler 2012). This indication area currently covers approximately 26 indications in some six medical specialties. Of these, blepharospasm, cervical dystonia, post-stroke spasticity, hemifacial spasm, detrusor overactivity, and strabismus are registered indications. Furthermore, the use of BT in aesthetic medicine is also based on this muscle relaxing effect, which can reduce wrinkles generated by the underlying muscle hyperactivity. The biggest challenge is to bring BT therapy to those who need it. Current high-priced business models need to be modified, either by adopting a biosimilar registration approach or by using companies from countries with business models based on different cost structures. Adverse effects vary depending on the indication for which the toxin is used, but in principle the treatment is safe and well tolerated.

## ملخص

**العنوان:** توكسين البوتولينوم واستخدامه في العلاج

**المؤلف:** شقرون مريم

**المشرف:** أ.د. مصطفى بوعطية

**الكلمات الأساسية:** توكسين البوتولينوم ، أستيل كولين ، التسمم الوشيقي ، الحصار العصبي العضلي.

يتم إنتاج السم العصبي البوتولينوم بواسطة البكتيريا اللاهوائية كلوستريديوم البوتولينوم. إنها أكثر المواد البيولوجية سماً. في عام 1981، كان طبيب العيون آلان سكوت أول من استخدم توكسين البوتولينوم لعلاج الحول. مهدت الطريق للبحث السريري في العديد من التخصصات.

يؤدي سم البوتولينوم إلى قفل المشابك الكولينية وهو قابل للانعكاس تمامًا ويمكن التحكم فيه جيدًا. وقد أدى هذا إلى مجالين رئيسيين للاستعمال. عند حقنه في الأنسجة العضلية، ينتج سم البوتولينوم حصارًا عصبيًا عضليًا مصحوبًا بإرخاء العضلات، والذي يمكن استخدامه لعلاج اضطرابات فرط النشاط العضلي مثل أشكال مختلفة من خلل التوتر، والتشنج، والشلل الدماغي الطفولي، والتشنج النصفي، والتشنجات اللاإرادية، والهزات، واضطرابات الحركة في المثانة والجهاز الهضمي (دريسلر 2012). يتوظف سم البوتولينوم حاليًا فيما يقرب 26 استعمالًا في حوالي ستة تخصصات طبية. ومن بين هذه الاستعمالات، تشنج الجفن، وخلل التوتر العنقي، والتشنج اللاحق للسكتة الدماغية، والتشنج النصفي، فرط نشاط المثانة، والحول. علاوة على ذلك، يعتمد استخدام سم البوتولينوم في الطب التجميلي أيضًا على تأثير استرخاء العضلات، والذي يمكن أن يقلل التجاعيد الناتجة عن فرط نشاط العضلات. التحدي الأكبر هو تقديم علاج سم البوتولينوم لمن يحتاجون إليه. تحتاج النماذج الحالية عالية السعر إلى تعديل، إما عن طريق اعتماد نهج تسجيل البدائل الحيوية أو باستخدام شركات من البلدان التي لديها نماذج تعتمد على هياكل التكلفة المختلفة. تختلف التأثيرات الضارة حسب الاستعمال، ولكن عادة، يكون العلاج آمنًا وجيد التحمل.

# ***Bibliographie***

- [1] Park J, Chung ME. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins*. 1 juin 2018;10(6):E224.
- [2] Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Witkin JM, éditeur. *Pharmacol Rev*. avr 2017;69(2):200-35.
- [3] Erbguth FJ. Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mars 2004;19 Suppl 8:S2-6.
- [4] Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm*. avr 2008;115(4):559-65.
- [5] Botulisme - Pasteur [Internet]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/botulisme#:~:text=Epid%C3%A9miologie,chacun%20un%20%C3%A0%20trois%20malades>.
- [6] Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Human Botulism in France, 1875–2016. *Toxins*. 21 mai 2020;12(5):338.
- [7] Kissani N, Moutawakkil S, Chakib A, Slassi I. [Fifteen cases of food-borne botulism in Morocco: significant diagnostic contribution of electrodiagnosis]. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2009;165(12):1080-5.
- [8] J Grosjean, D Clavé, M Archambaud et C Pasquier. *bactériologie et virologie pratique*. 2<sup>ème</sup> édition. De boeck supérieur , 2011 . Vol. 290 pages.
- [9] C Pilet, J.L.Bourdon, B Toma, N Marchal et C Balbastre. *Bactériologie médicale et vétérinaire : systématique bactérienne*. édition.Doin.1987. Vol. 372 .
- [10] Delarras C . *Pratique en microbiologie de laboratoire recherche de bactéries et de levures- moisissures*. Lavoisier-Tec&Doc. Vol. 200 pages . Paris; 2014.



- [11] Federighi M. Bactériologie alimentaire : compendium d'hygiène des aliments. Economica. Vol. 282 pages . Paris; 2005.
- [12] A Ferron. Bactériologie à l' usage des étudiants en médecine - Par les professeurs et maîtres de conférences de microbiologie médicale. 4ème édition. Vol. 400 pages. 1971.
- [13] Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxigènes [Internet]. Disponible sur: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010sa0234Fi.pdf>
- [14] ANSES- Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxigènes [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010SA0234Fi.pdf>
- [15] Couesnon A. Passage of botulinum neurotoxin across intestinal barrier. [Paris: Agro Paris Tech]; 2007.
- [16] Ministère de la Santé . guide sur le botulisme pour les professionnels de la santé . 2022.
- [17] Danièle Ranoux et Charles Gury... Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille : Solal. 2002. 270p p.
- [18] R. Popoff M. Botulinum Toxins, Diversity, Mode of Action, Epidemiology of Botulism in France. In: Serdev N, éditeur. Botulinum Toxin [Internet]. IntechOpen; 2018 [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/botulinum-toxin/botulinum-toxins-diversity-mode-of-action-epidemiology-of-botulism-in-france>
- [19] Carlier JP, Espie E, Popoff MR. Le botulisme humain en France,. Institut de veille sanitaire, Institut Pasteur.; 2003.

- [20] OMS. Botulisme [Internet]. Organisation mondiale de la Santé . Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism#:~:text=Ils%20sont%20habituellement%20suivis%20de,abdominal%20peuvent%20aussi%20se%20manifester.>
- [21] Souillac Manon. Le botulisme chez les bovins : aspects diagnostiques . [LYON]: Université Claude-Bernard-lyon1 (Médecine et pharmacie); 2005.
- [22] Popoff M, Carlier JP, Poulain B. Botulisme. EMC - Mal Infect. janv 2009;6(1):1-17.
- [23] Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA. 28 févr 2001;285(8):1059-70.
- [24] Masson E. Botulisme et grossesse [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/117964/botulisme-et-grossesse>
- [25] Robert C. Bactériémies à Clostridium spp. [Internet]. [Nancy]: Faculté de Médecine; 2007; Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2b61556c597c31a1f9323c24679c bd49.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2b61556c597c31a1f9323c24679c bd49.pdf)
- [26] Lundh H, Leander S, Thesleff S. Antagonism of the paralysis produced by botulinum toxin in the rat. The effects of tetraethylammonium, guanidine and 4-aminopyridine. J Neurol Sci. mai 1977;32(1):29-43.
- [27] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Toxine botulique fiche N8. 2008.
- [28] Amarenco G, Durand A. Toxines botuliques : mode d'action. :2.
- [29] S Sangla. E. Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/58708/aspects-therapeutiques-actuels-de-la-toxine-botuli>

- [30] Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*. mai 2000;82(5):427-46.
- [31] Poulain B, Popoff MR. Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 avr 2020;204(4):369-78.
- [32] Poulain B, Humeau Y. Le mode d'action des neurotoxines botuliques : aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires. *Ann Réadapt Médecine Phys*. 1 juill 2003;46(6):265-75.
- [33] Masson E. Le botulisme : agent, mode d'action des neurotoxines botuliques, formes d'acquisition, traitement et prévention [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/128741/le-botulisme-agent-mode-d-action-des-neurotoxines->
- [34] Masson E. Synapse neuromusculaire : mécanismes moléculaires de la libération vésiculaire de l'acétylcholine [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/17148/synapse-neuromusculaire-mecanismes-moleculaires-de>
- [35] Poulain B, Popoff MR. Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 avr 2020;204(4):369-78.
- [36] Casale R, Tugnoli V. Botulinum Toxin for Pain. *Drugs RD*. janv 2008;9(1):11-27.
- [37] Dossiers scientifiques, monographie BOTOX®.
- [38] Daniel Truong, Mark Hallett, Christopher Zachary, Dirk Dressler. *TOXINE BOTULIQUE THERAPEUTIQUE - GUIDE D'UTILISATION*. DOIN. 2017. 340 p.

- [39] Dispensation de la toxine botulinique à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Dispensation-de-la-toxine-botulinique-a-l-officine/\(language\)/fre-FR](https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Dispensation-de-la-toxine-botulinique-a-l-officine/(language)/fre-FR)
- [40] ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : BOTOX. [Internet]. 2011 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0195740.htm>
- [41] Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Bocouture [Internet]. 2018.
- [42] ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Dysport . [Internet]. 2012 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204924.htm>
- [43] Agence Européenne du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Neurobloc. 2019.
- [44] Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Vistabel [Internet]. 2018.
- [45] Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Xeomin . 2018.
- [46] Medicament.ma [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://medicament.ma>
- [47] Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Azzalure [Internet]. 2019.

- [48] Ipsen annonce que la FDA a approuvé Dysport® (abobotulinumtoxinA) Injection dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte aux États-Unis [Internet]. Ipsen (Français). [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ipsen.com/fr/press-releases/ipsen-annonce-que-la-fda-a-approuve-dysport-abobotulinumtoxina-injection-dans-le-traitement-de-la-spasticite-des-membres-superieurs-chez-ladulte-aux-etats-unis/>
- [49] Anne-Sophie Sar. Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble ; Sciences pharmaceutiques. 2016.
- [50] HSA Albumin Inquiries [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cslbehring.com/contact/hsa-albumin-inquiries>
- [51] C Rowe R, J Sheskey P, E Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6ème édition. Pharmaceutical Press. LONDRE; 2009. 888 p.
- [52] Notice patient - BOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67312950&typedoc=N>
- [53] Fiche info - NEUROBLOC 5000 U/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63181966>
- [54] Trindade De Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. nov 2011;37(11):1553-65.
- [55] Carey WD. Incorrect reconstitution of incobotulinumtoxinA leads to loss of neurotoxin. J Drugs Dermatol JDD. juin 2014;13(6):735-8.
- [56] Niamtu J. Neurotoxin waste from drawing product through the vial stopper. J Clin Aesthetic Dermatol. juin 2014;7(6):33-7.

- [57] Borodic GE, Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuroophthalmol.* juin 1992;12(2):121-7.
- [58] Bakheit AM, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1997;62(2):198.
- [59] Bhatia KP, Münchau A, Thompson PD, Houser M, Chauhan VS, Hutchinson M, et al. Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 1999;67(1):90-3.
- [60] Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N, Botox Glabellar Lines II Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg.* 15 sept 2003;112(4):1089-98.
- [61] Glanzman RL, Gelb DJ, Drury I, Bromberg MB, Truong DD. Brachial plexopathy after botulinum toxin injections. *Neurology.* juill 1990;40(7):1143.
- [62] P S, A B, M S, E A. Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin. *Lancet Lond Engl [Internet].* 25 sept 1993 [cité 1 nov 2022];342(8874). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8103904/>
- [63] Latimer PR, Hodgkins PR, Vakalis AN, Butler RE, Evans AR, Zaki GA. Necrotising fasciitis as a complication of botulinum toxin injection. *Eye Lond Engl.* 1998;12 ( Pt 1):51-3.
- [64] Markus Naumann. Moore: Handbook of botulinum toxin treatment. A.P Moore. Oxford; 1995.
- [65] Prevot M, Thomet C, Cornette de Saint-Cyr B, Marchac A, Delay E. Le rajeunissement du front. *Ann Chir Plast Esthét.* 1 oct 2017;62(5):406-23.
- [66] Médina M. Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées. :123.

- [67] Blépharospasme [Internet]. Institut de la Mâcula. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/patologia/blefaroespasmo/>
- [68] Cooper G, éditeur. Therapeutic Uses of Botulinum Toxin [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-247-2>
- [69] Le strabisme : causes, caractéristiques, traitements et opérations possibles [Internet]. Centre Ophtalmologique des Collines. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ophtalmo-colline.fr/strabisme-traitements/>
- [70] « www.strabisme.net », accueil, strabisme pour tous [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.strabisme.net/>
- [71] Toxine Botulique et strabisme | AFSOP [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.afsop.fr/toxine-botulique-et-strabisme/>
- [72] Kowal L, Wong E, Yahalom C. Botulinum Toxin in the treatment of strabismus. A review of its use and effects. *Disabil Rehabil.* janv 2007;29(23):1823-31.
- [73] Kao LY, Chao AN. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* févr 2003;40(1):27-30.
- [74] Mendonça TFS, Cronemberger MF, Lopes MCE, Nakanami CR, Bicas HEA. [Electromyograph assistance and Mendonça's forceps--a comparison between two methods of botulinum toxin A injection into the extraocular muscle]. *Arq Bras Oftalmol.* avr 2005;68(2):245-9.
- [75] Paralyse du 6e nerf crânien (Abducens) - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-neuro-ophtalmologiques-et-des-nerfs-cr%C3%A2niens/paralyse-du-6e-nerf-cr%C3%A2nien-abducens>

- [76] F. Audren, C. Bok-Beaube, Ch. Costet, D. Denis, P.-F. Kaeser, G. Klainguti, F. Oger-Lavenant, A. Sauer, C. Speeg-Schatz, E. Zanin. Désordres oculomoteurs neurogènes et myogènes [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file\\_100026.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2013/html/file_100026.html)
- [77] Paola M. Paralysies du VI nerf oculomoteur (Nerf Abducens). Mémoire diplôme universitaire de Strabologie présenté à;
- [78] Laoudiyi D, Mekouar Y, Orgi A, Chbani K, Salam S, Ouzidane L. À propos d'un cas de paralysie du nerf abducens. *J Imag Diagn Interv* [Internet]. 11 mai 2022 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S254334312200094X>
- [79] Sauer A, Speeg-Schatz C. *Pratiques en Ophtalmologie: les paralysies oculomotrices*. mai 2011;
- [80] Feldman RG, Young RR, Koella WP. Spasticity, disordered motor control. Miami, FL, Chicago: Symposia Specialists ; Distributed by Year Book Medical Publishers; 1980. 510 p. (Symposia specialists medical books).
- [81] Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Semin Neurol*. 11 févr 2016;36(01):064-72.
- [82] Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. mai 2005;31(5):535-51.
- [83] Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. mai 2005;31(5):552-71.
- [84] Gioux M, Petit J. Effects of immobilizing the cat peroneus longus muscle on the activity of its own spindles. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1993;75(6):2629-35.



- [85] Crone C, Johnsen LL, Biering-Sørensen F, Nielsen JB. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury. *Brain J Neurol.* févr 2003;126(Pt 2):495-507.
- [86] Williams RG. Sensitivity changes shown by spindle receptors in chronically immobilized skeletal muscle. *J Physiol Camb.* 10 sept 1980;306:26-7.
- [87] Marque P, Simonetta-Moreau M, Maupas E, Roques CF. Facilitation of transmission in heteronymous group II pathways in spastic hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2001;70(1):36-42.
- [88] Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. *Brain J Neurol.* mars 1982;105(Pt 1):103-24.
- [89] Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the « common » neurologic disorders? *Neurology.* 30 janv 2007;68(5):326-37.
- [90] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil.* août 2002;16(5):515-22.
- [91] Picelli A, Santamato A, Chemello E, Cinone N, Cisari C, Gandolfi M, et al. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. *Ann Phys Rehabil Med.* juill 2019;62(4):291-6.
- [92] Dystonias Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ninds.nih.gov/dystonias-fact-sheet>
- [93] Söderlund J, Nyholm D. A survey of lifestyle factors in dystonia. *Brain Behav.* 6 oct 2020;10(12):e01871.

- [94] La dystonie cervicale [Internet]. Dystonie-info. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.dystonie-info.ch/fr/les-differentes-formes-de-dystonies/la-dystonie-cervicale/>
- [95] Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2004;75(7):951-7.
- [96] [toxine-botulique-et-reeducation-dans-les-dystonies-focales-ka2.pdf](http://thierryperonmagnan.h.t.f.unblog.fr/files/2014/06/toxine-botulique-et-reeducation-dans-les-dystonies-focales-ka2.pdf) [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <http://thierryperonmagnan.h.t.f.unblog.fr/files/2014/06/toxine-botulique-et-reeducation-dans-les-dystonies-focales-ka2.pdf>
- [97] Utilisation de la toxine botulinique dans les pathologies spastiques. :4.
- [98] Watts CCW, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004327.
- [99] Tsuji DH, Takahashi MT, Imamura R, Hachiya A, Sennes LU. Endoscopic laser thyroarytenoid myoneurectomy in patients with adductor spasmodic dysphonia: a pilot study on long-term outcome on voice quality. *J Voice Off J Voice Found*. sept 2012;26(5):666.e7-12.
- [100] Su CY, Lai CC, Wu PY, Huang HH. Transoral laser ventricular fold resection and thyroarytenoid myoneurectomy for adductor spasmodic dysphonia: long-term outcome. *The Laryngoscope*. févr 2010;120(2):313-8.
- [101] Hussain A, Shakeel M. Selective lateral laser thyroarytenoid myotomy for adductor spasmodic dysphonia. *J Laryngol Otol*. août 2010;124(8):886-91.
- [102] van Esch BF, Wegner I, Stegeman I, Grolman W. Effect of Botulinum Toxin and Surgery among Spasmodic Dysphonia Patients: A Systematic Review. *Otolaryngol Neck Surg*. févr 2017;156(2):238-54.
- [103] Kim JW, Park JH, Park KN, Lee SW. Treatment efficacy of electromyography versus fiberscopy-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients: a prospective comparative study. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:327928.

- [104] Benninger MS, Smith LJ. Noncosmetic uses of botulinum toxin in otolaryngology. *Cleve Clin J Med.* nov 2015;82(11):729-32.
- [105] Spasmodic Dysphonia: An Evidence based Clinical Update | Request PDF [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/258246960\\_Spasmodic\\_Dysphonia\\_An\\_Evidence\\_based\\_Clinical\\_Update](https://www.researchgate.net/publication/258246960_Spasmodic_Dysphonia_An_Evidence_based_Clinical_Update)
- [106] Mendelsohn AH, Berke GS. Surgery or botulinum toxin for adductor spasmodic dysphonia: a comparative study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* avr 2012;121(4):231-8.
- [107] Scorr LM, Silver MR, Hanfelt J, Sperin E, Freeman A, Jinnah HA, et al. Pilot Single-Blind Trial of AbobotulinumtoxinA in Oromandibular Dystonia. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* avr 2018;15(2):452-8.
- [108] Périé S, Lacau St Guily J. Indications de la neurotoxine botulique A en neuro-ORL. *Ann Réadap Médecine Phys.* 1 juill 2003;46(6):375-9.
- [109] [amadys-fiche-dystonie-oromandibulaire-bat-final-13mar17.pdf](https://amadys.fr/wp-content/uploads/2017/03/amadys-fiche-dystonie-oromandibulaire-bat-final-13mar17.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://amadys.fr/wp-content/uploads/2017/03/amadys-fiche-dystonie-oromandibulaire-bat-final-13mar17.pdf>
- [110] Description du système urinaire pour mieux comprendre l'incontinence [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sphere-sante.com/incontinence-information/description-systeme-urinaire.html>
- [111] Li GP, Wang XY, Zhang Y. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity Caused by Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Neurourol J.* déc 2018;22(4):275-86.
- [112] Krebs J, Bartel P, Pannek J. Functional outcome of supratrigonal cystectomy and augmentation ileocystoplasty in adult patients with refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn.* févr 2016;35(2):260-6.

- [113] Kaviani A, Khavari R. Disease-Specific Outcomes of Botulinum Toxin Injections for Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Clin North Am.* août 2017;44(3):463-74.
- [114] Khavari R, Fletcher SG, Liu J, Boone TB. A modification to augmentation cystoplasty with catheterizable stoma for neurogenic patients: technique and long-term results. *Urology.* août 2012;80(2):460-4.
- [115] Cruz F. Targets for botulinum toxin in the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* janv 2014;33(1):31-8.
- [116] BOTOX 200 U ALLERGAN pdre p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/botox-200-u-allergan-pdre-p-sol-inj-73477.html>
- [117] Hermieu JF, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler É, Cosson M, Costa P, et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Prog En Urol* [Internet]. 2013 [cité 15 nov 2022];23(17). Disponible sur: <https://cyberleninka.org/article/n/476752>
- [118] Haab PF. Hyperactivité vésicale : un handicap social. :1.
- [119] Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology.* avr 2000;55(4):490-4.
- [120] Gallien P, Robineau S, Nicolas B, Le Bot MP, Brissot R, Verin M. Vesicourethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis: A study of 149 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 mars 1998;79(3):255-7.
- [121] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* mai 1988;139(5):919-22.

- [122] Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol.* janv 2009;55(1):100-19.
- [123] Habchi H, Galaup JP, Morel-Journel N, Ruffion A. Toxine botulique A et dyssynergie vésico-sphinctérienne : étude rétrospective portant sur 47 patients. *Prog En Urol.* mars 2014;24(4):234-9.
- [124] Menzinger S, Quenan S. [Evaluation and management of hyperhidrosis]. *Rev Med Suisse.* 29 mars 2017;13(556):710-4.
- [125] Lakraj AAD, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins.* 23 avr 2013;5(4):821-40.
- [126] Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HCH, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* août 2007;33(8):908-23.
- [127] Trindade de Almeida AR, Noriega LF, Bechelli L, Suárez MV. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Two Injection Techniques of IncobotulinumtoxinA for Axillary Hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol JDD.* 1 juill 2020;19(7):765-70.
- [128] Hyperhidrose localisée : clinique et traitements [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-200/hyperhidrose-localisee-clinique-et-traitements>

- [129] Cartier H. L'hyperhidrose, ou quand la chaleur ne fait plus suer [Internet]. Réalités en Chirurgie Plastique. 2015 [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.realites-chirplastique.com/2015/11/18/lhyperhidrose-ou-quand-la-chaleur-ne-fait-plus-suer/>
- [130] Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G, Hyperhidrosis Study Group. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med*. 15 févr 2001;344(7):488-93.
- [131] Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Surg J*. févr 2012;32(2):238-44.
- [132] Fujimoto T. Pathophysiology and Treatment of Hyperhidrosis. *Curr Probl Dermatol*. 2016;51:86-93.
- [133] Brackenrich J, Fagg C. Hyperhidrosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459227/>
- [134] Delort S, Marchi E, Corrêa MA. Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. *An Bras Dermatol*. avr 2017;92(2):217-20.
- [135] Al-Hashel JY, Youssry D, Rashaed HM, Shamov T, Rouseff RT. Botulinum toxin A for palmar hyperhidrosis: assessment with sympathetic skin responses evoked by train of stimuli. *Auton Autacoid Pharmacol*. juill 2016;36(3-4):23-6.
- [136] Kouris A, Armyra K, Christodoulou C, Karimali P, Karypidis D, Kontochristopoulos G. Quality of Life in Patients with Focal Hyperhidrosis before and after Treatment with Botulinum Toxin A. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:308650.
- [137] Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 15 sept 2001;323(7313):596-9.

- [138] Small R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. *Am Fam Physician*. 1 août 2014;90(3):168-75.
- [139] Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2006;22:339-73.
- [140] Makrantonaki E, Zouboulis CC. William J. Cunliffe Scientific Awards. Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. *Dermatol Basel Switz*. 2007;214(4):352-60.
- [141] Moragas A, Castells C, Sans M. Mathematical morphologic analysis of aging-related epidermal changes. *Anal Quant Cytol Histol*. avr 1993;15(2):75-82.
- [142] Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 sept 1995;92(20):9363-7.
- [143] Kazanci A, Kurus M, Atasever A. Analyses of changes on skin by aging. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. févr 2017;23(1):48-60.
- [144] Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL, Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type a in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg*. nov 2004;114(6 Suppl):1S-22S.
- [145] Ciocon JO, Ciocon DG, Galindo DJ. Dietary supplements in primary care. Botanicals can affect surgical outcomes and follow-up. *Geriatrics*. sept 2004;59(9):20-4.
- [146] A Practical Guide to Botulinum Toxin Procedures [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://solution.lww.com/practicalguidebotox>
- [147] Dessy LA, Fallico N, Mazzocchi M, Scuderi N. Botulinum toxin for glabellar lines: a review of the efficacy and safety of currently available products. *Am J Clin Dermatol*. 1 déc 2011;12(6):377-88.

- [148] Dermatologic and Cosmetic Procedures in Office Practice - 1st Edition [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/dermatologic-and-cosmetic-procedures-in-office-practice/978-1-4377-0580-5>
- [149] Carruthers A, Carruthers J, Cohen J. A prospective, double-blind, randomized, parallel- group, dose-ranging study of botulinum toxin type a in female subjects with horizontal forehead rhytides. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* mai 2003;29(5):461-7.
- [150] Lowe NJ, Lask G, Yamauchi P, Moore D. Bilateral, double-blind, randomized comparison of 3 doses of botulinum toxin type A and placebo in patients with crow's feet. *J Am Acad Dermatol.* déc 2002;47(6):834-40.
- [151] Prager W, Wissmüller E, Kollhorst B, Williams S, Zschocke I. Comparison of two botulinum toxin type A preparations for treating crow's feet: a split-face, double-blind, proof-of-concept study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* déc 2010;36 Suppl 4:2155-60.
- [152] Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care, 4th Edition - 9780323476331 [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323476331?role=student&CT=MA>
- [153] Beer KR, Boyd C, Patel RK, Bowen B, James SP, Brin MF. Rapid onset of response and patient-reported outcomes after onabotulinumtoxinA treatment of moderate-to-severe glabellar lines. *J Drugs Dermatol JDD.* janv 2011;10(1):39-44.
- [154] Small R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. 2014;90(3):8.
- [155] Schlottmann F, Patti MG. Esophageal achalasia: current diagnosis and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3 juill 2018;12(7):711-21.
- [156] Actualités | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/actualite/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive>
- [157] Nelson RL. Chronic Anal Fissures. *Am Fam Physician.* 15 mars 2016;93(6):498-9.



- [158] Schlichtemeier S, Engel A. Anal fissure. *Aust Prescr.* févr 2016;39(1):14-7.
- [159] Abd Elhady HM, Othman IH, Hablus MA, Ismail TA, Aboryia MH, Selim MF. Long-term prospective randomised clinical and manometric comparison between surgical and chemical sphincterotomy for treatment of chronic anal fissure. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir.* nov 2009;47(4):112-4.
- [160] Sileri P, Stolfi VM, Franceschilli L, Grande M, Di Giorgio A, D'Ugo S, et al. Conservative and surgical treatment of chronic anal fissure: prospective longer term results. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* mai 2010;14(5):773-80.
- [161] Jost WH, Schimrigk K. Use of botulinum toxin in anal fissure. *Dis Colon Rectum.* oct 1993;36(10):974.
- [162] Oh C, Divino CM, Steinhagen RM. Anal fissure. 20-year experience. *Dis Colon Rectum.* avr 1995;38(4):378-82.
- [163] Iswariah H, Stephens J, Rieger N, Rodda D, Hewett P. Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinum toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg.* juill 2005;75(7):553-5.
- [164] Samim M, Twigt B, Stoker L, Pronk A. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. *Ann Surg.* janv 2012;255(1):18-22.
- [165] Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, Studniarek A, Ledwosiński W, Paszkowski J, et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg.* 1 déc 2016;40(12):3064-72.
- [166] Pilkington SA, Bhome R, Welch RE, Ku F, Warden C, Harris S, et al. Bilateral versus unilateral botulinum toxin injections for chronic anal fissure: a randomised trial. *Tech Coloproctology.* 1 juill 2018;22(7):545-51.

- [167] Salati SA. Anal Fissure – an extensive update. *Pol J Surg.* 12 mars 2021;93(4):46-56.
- [168] Silberstein SD. Migraine. *The Lancet.* 31 janv 2004;363(9406):381-91.
- [169] Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N, Simonet Hernández C, Fernández Rodríguez B, Cerdán Santacruz D, Mendoza Rodríguez A, et al. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurología.* 1 oct 2018;33(8):499-504.
- [170] Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJH, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* mai 2013;12(5):454-61.
- [171] Bigal ME, Ferrari M, Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine in the Triptan Era: Lessons From Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Science. *Headache J Head Face Pain.* 2009;49(s1):S21-33.
- [172] Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain.* déc 2013;154 Suppl 1:S44-53.
- [173] Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* 26 sept 2018;19(1):91.
- [174] Céphalées pharmacorésistantes : nouvelles approches du casse-tête [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-339/cephalees-pharmacoresistantes-nouvelles-approches-du-casse-tete>

- [175] Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. oct 2010;50(9):1406-18.
- [176] Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes - PubMed [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387038/>
- [177] Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*. 17 déc 2020;12(12):803.
- [178] Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia Int J Headache*. sept 2015;35(10):864-8.
- [179] Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis Following Discontinuation of OnabotulinumA Therapy in « Super-responding » Chronic Migraine Patients. *Headache*. sept 2019;59(8):1279-85.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْكَبِيرِ

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 01

سنة : 2023

# توكسين البوتولينوم واستخدامه في العلاج

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة مريم شقرون

المزادة في 30 أبريل 1998 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : توكسين البوتولينوم؛ أستيل كولين؛ التسمم الوشيقي؛  
الحصار العصبي العضلي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

مشرف

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضوة

السيدة ياسمينة التداوي

أستاذة في الصيدلة السريرية