

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 113

Applications thérapeutiques
de la toxine botulique en neurologie

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Charif EL OUADOUDI

Né le 10 Avril 1981 à Casablanca

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Toxine botulique – Dystonie – Spasticité – Blépharospasme –
Torticolis spasmodique

JURY

Mr. C. HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Mr. H. OUHABI

Professeur de Neurologie

Mr. A. AMEUR

Professeur d'Urologie

Mr. A. BEZZA

Professeur de Rhumatologie

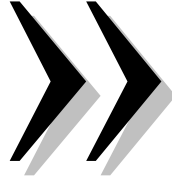
Mr. F. BENARIBA

Professeur Agrégé d'O.R.L

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعا ولسانا ذاكرا
وبدنا على البلاء صابرا

Dédicaces

**A feu sa Majesté le Roi
HASSAN II**

Que Dieu l'accueille en sa
sainte miséricorde.

**A sa Majesté le Roi
MOHAMED VI
Chef suprême et chef
d'état-major général des
forces armées royales,
Roi du MAROC et garant de
son intégrité territoriale**

Que Dieu glorifie son
règne et le préserve.

**A son altesse royale le
prince héritier Moulay
HASSAN**

Que Dieu le préserve.

**A son altesse Royale le
prince Moulay Rachid,**

Que Dieu le protège

A toute la famille Royale

**A Monsieur le Médecin
Général de Brigade
Ali Abrouq
Professeur d'oto-rhino-
laryngologie de VAL-DE-
GRACE
Inspecteur du service de
santé des FAR**

En témoignage de notre
grand respect
et notre profonde
considération

A Monsieur le médecin
Colonel Major
MOHAMED HACHIM
Professeur de CHU de
médecine interne
Médecin chef de l'HMIMV-
RABAT

En témoignage de notre
respect et notre
profonde considération.

**A Monsieur le Médecin
Colonel M. JANATI
Médecin Chef de l'HMI-A**

En témoignage de notre
grand respect
et notre profonde
considération

**A Monsieur le Médecin
Colonel Major K. LAZRAK
Médecin Chef de l'HMI-MI**

En témoignage de notre
grand respect
et notre profonde
considération

**A Monsieur le médecin
Colonel Major
M.ATMANI
Professeur d'anesthésie
et réanimation
Directeur de l'ERSSM et
de l'ERMIN**

En témoignage de notre
respect
et notre profonde
considération.

**A Monsieur le Colonel
Major OHAYON
Professeur de médecine
interne du Val de Grâce**

En témoignage de notre
respect
et notre profonde
considération.

**A Monsieur le Médecin Lt.
Colonel
A. ELMAHDAOUI
Chef de Groupement
Formation
et Instruction de L'ERSSM**

En témoignage de notre
respect
et notre profonde
considération.

A tout le personnel de
l'école Royale du service
de santé militaire.

Particulièrement

Le Lt. Colonel DADOU

Le Lt. Colonel KRAMDA

Le Commandant RADI

Le Capitaine LAALOU

A tout le personnel de
L'HMIMV Rabat

**A ma très chère mère,
Rebbaa Aïcha
Exemple de générosité et
de tendresse ;**

Quoique je dise, je ne saurais te témoigner mon respect, ma profonde affection et l'intensité de mon amour.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de votre dévouement et vos immenses sacrifices ainsi que l'expression de ma profonde gratitude.

Que Dieu vous préserve du
mal, vous procure santé,
bonheur et longue vie.

**A la mémoire de mon très
cher père et regretté
père, Feu Abderrahmane El
Ouadoudi, que Dieu
l'accueille en Sa Sainte
miséricorde.**

Que ce travail soit le
gage de ma reconnaissance
et ma gratitude pour les
principes et les règles
les plus correctes et les
plus sacrés auxquelles
vous vous êtes investi à
me transmettre.

A la mémoire de mes très
cher et regrettés grands-
pères, eu Fquih Jilali El
Ouadoudi et Feu Haj
M'hammed Rebbaa,

Que Dieu les accueille en
Sa Sainte Miséricorde.

A mes très chers frère et
sœur Jalal et Nada
A tous mes cousins et
cousines

A mes grands-mères, que
Dieu leur procure santé et
langue vie

A mes oncles, à mes tantes
A tous les membres des
familles El Ouadoudi et
Rebbaa

Votre soutien, votre amour
et vos encouragements ont
été pour moi d'un grand
réconfort.

Veillez trouver dans ce
travail, l'expression de

mon amour et mon affection
indéfectible.

Q'Allah vous protège et
vous accorde santé,
bonheur et prospérité.

A tous mes amis et amies
A tous ceux que j'aime
A toute ma promotion 2000-
2007
A tous mes anciens et mes
jeunes
A toute personnes m'ayant
consacré un moment pour
m'aider, me conseiller,
m'encourager ou simplement
me sourire.

Remerciements

**A notre maitre et
président de thèse
Monsieur le professeur C.
Haimeur
Professeur d'Anesthésie-
Réanimation**

Nous sommes très sensible
à l'honneur que vous nous
faites en acceptant la
présidence de ce travail.
Nous avons apprécié votre
gentillesse, votre
simplicité et l'accueil
que vous nous avez
réservé.

Veillez accepter, cher
maître, le témoignage de
notre gratitude, notre

haute considération et
notre profond respect.

***A notre Maître et
Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur H.
Ouhabi
Professeur de Neurologie***

Merci de nous avoir
proposé le sujet de cette
thèse et de nous avoir
aidé dans sa réalisation.

Nous avons eu le grand
plaisir à travailler sous
votre direction, nous
avons trouvé auprès de
vous le conseiller et le
guide qui nous a reçu en
toute circonstance avec
sympathie, sourire et
bienveillance.

Votre sérieux et votre
rigueur de travail, vos

qualités humaines et
professionnelles nous
inspirent une grande
admiration et sont pour
vos élèves un exemple à
suivre.

Veillez accepter, cher
maitre, nos sincères
remerciements et toute la
reconnaissance que nous
vous témoignons.

**A notre Maître et Juge de
Thèse
Monsieur A. Aueur
Professeur d'Urologie**

Nous vous remercions
vivement de l'honneur que
vous nous faites en
acceptant de siéger parmi
notre jury de thèse.

Nous sommes très
reconnaissants de la
spontanéité avec laquelle
vous avez accepté de juger
notre travail.

Veillez croire, cher
maitre, à l'assurance de
notre respect et notre
considération.

***A notre Maître et Juge de
thèse
Monsieur le professeur A.
Bezza
Professeur de Rhumatologie***

Nous vous remercions
vivement de l'honneur que
vous nous faites en
acceptant de siéger parmi
notre jury de thèse.

Nous ne saurons, vous
exprimer toute la
reconnaissance et la
gratitude que suscite
votre personne.

Nous vous prions de
trouver, dans ce travail,

l'expression de notre
grande admiration et notre
profonde estime.

***A notre Maître et Juge de
Thèse
Monsieur le professeur F.
Benariba
Professeur agrégé d'O.R.L.***

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Votre sens humain, votre simplicité et votre compétence ont suscité en nous une grande admiration.

Veillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

Plan

Introduction 1

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I : Caractères généraux de la toxine

botulique 4

I-1. Production 4

I-2. Propriétés..... 4

I-3. Toxicité : 5

I-4. Stabilité..... 6

I-5. Sérotypes : 6

CHAPITRE II : Usage pratique de la toxine botulique..... 8

II-1. Mécanisme d'action : 8

II-2. Action clinique : 12

II-3. Dosage et activité spécifique : 13

1II-4. Equivalences : 14

II-5. Modalités d'emploi des toxines : 15

II-6. Contre-indications : 16

SECONDE PARTIE : PRINCIPALES INDICATIONS DE LA TOXINE BOTULIQUE EN NEUROLOGIE

CHAPITRE I : Dystonies.....	18
I-1. Blepharospasme :.....	19
I-2. Torticolis Spasmodique :.....	25
CHAPITRE II : Crampes des écrivains.....	36
II-1. Rappel clinique :.....	36
II-2. Etude clinique et électro-physiologique sur les injections de toxine botulique dans les crampes des écrivains :.....	36
II-3. Techniques d'injection :.....	37
II-4. Evaluation de l'efficacité :.....	39
CHAPITRE III : Autres mouvements anormaux.....	40
III-1. TREMBLEMENTS :.....	40
III-1.1. Rappel clinique :.....	40
III-1.2. Quand utiliser la toxine ?.....	40
III-2. TICS :.....	41
III-2.1. Rappel clinique :.....	41
III-2.2. Quand utiliser la toxine ?.....	41
III-3. MYOCLONIES :.....	42
III-3.1. Rappel clinique :.....	42
III-3.2. Quand utiliser la toxine ?.....	42
III-4. DYSTONIES DU PARKINSONIEN :.....	44
III-4.1. Rappel clinique :.....	44

III-4.2. Quand utiliser la toxine ?	44
CHAPITRE IV: Spasticité chez l'enfant infirme moteur	
cérébral (IMC)	46
IV-1. Rappel clinique :	46
IV-2. Utilisation pratique de la toxine :	46
IV-3. Traitements associés :	50
CHAPITRE V : Spasticité chez l'adulte	
V-1. Rappel clinique :	52
V-2. Quand utiliser la toxine ?	52
V-3. Utilisation dans la spasticité de l'hémiplégie vasculaire :	54
V-3-1. Utilisation dans la spasticité du membre inférieur après AVC :	54
V-3-2. Utilisation dans la spasticité du membre supérieur après AVC : ...	58
V-4. Utilisation dans la spasticité de la sclérose en plaques :	70
V-5. Place dans le traitement de l'hyperactivité vésicale :	72
V-5-1. Injection de la toxine :	76
V-5-2. Résultats dans l'hyperactivité neurogène :	79
V-5-3. Résultats dans l'hyperactivité non neurogène :	81
V-5-4. Cas particulier de la toxine B :	82
CHAPITRE VI : Toxine botulique et traumatisme crânien	83
CHAPITRE VII : Toxine botulique et céphalées	86
Conclusion	88
Résumés	91
Bibliographie	97

Liste des figures



Figure 1 : Structure moléculaire schématique de la toxine botulique comprenant une chaîne légère unie à une chaîne lourde par un pont disulfure. La chaîne légère comporte une poche catalytique contenant un atome de zinc.	5
Figure 2 : Mécanisme d'action moléculaire des neurotoxines botuliques et tétaniques.....	11
Figure 3 : Blépharospasme.....	20
Figure 4 : Protocole d'injection pour un blépharospasme en ml de toxine.	21
Figure 5 : Injection intraoculaire.....	22
Figure 6 : Injection pré tarsale.	23
Figure 7 : Protocole d'injections pré tarsales en ml de toxine.....	23
Figure 8 : Sites favorisant les effets secondaires. 1. Inocclusion ; 2. Ptosis ; 3. Diplopie ; 4. Larmoiement.	25
Figure 9 : Sites d'injection recommandés au niveau du sterno-cleido- mastoïdien.....	30
Figure 10 : Sites d'injections recommandés au niveau des muscles splénius, angulaire et trapèze.	30
Figure 11 : Algorithme de décisions thérapeutiques en présence d'une hyperactivité vésicale selon l'étiologie neurogène centrale ou non neurogène. Le signe - signifie : absence d'efficacité clinique.	75
Figure 12 : Mécanisme d'action de la toxine botulique. Blocage par la toxine de la transmission neuromusculaire par inhibition de la libération quantique d'acétylcholine. Action de la toxine au niveau des peptides de la couche sous-épithéliale du détrusor. ATP : adénosine triphosphate ; CGRP : <i>calcitonin gene-related peptide</i> ; NGF : <i>nerve growth factor</i>	76

Figure 13 : Technique d'injection de la toxine botulique. Une cystoscopie permet de repérer successivement les points d'injections dans la musculature superficielle. Les sites sont : les faces latérales, la face supérieure et la face postérieure retrotrigonale. L'aiguille est insérée sous contrôle visuel. La tubulure de l'aiguille est reliée à une seringue de 1 ml remplie de toxine botulique diluée. 78

Liste des tableaux



Tableau 1 : Les différents sérotypes de la toxine botulique.....	7
Tableau 2 : Dilutions recommandées pour Xeomin ^o	14
Tableau 3 : Principales études consacrées aux crampes des écrivains.	36
Tableau 4 : Dose à injecter par muscle.	38
Tableau 5 : Revue de la littérature dans les myoclonies.	43
Tableau 6 : Revue de la littérature dans les dystonies du parkinsonien.	45
Tableau 7 : Voies d'administration et les doses de toxine botulique A utilisée par muscle.	48
Tableau 8 : Toxine botulique et spasticité du membre supérieur post-AVC (Principales études contrôlées en double insu contre placebo).	60
Tableau 9 : Revue de la littérature dans les traumatismes crâniens.	85
Tableau 10 : Principales études réalisées à propos de l'utilisation de la toxine botulique dans les céphalées.	87

Introduction



La toxine botulique, la plus puissante des neurotoxines connues et développée initialement à des fins guerrières est devenue une arme thérapeutique importante en neurologie et ses indications se sont considérablement développées en 25 ans.

Le mérite de la découverte de cette utilisation revient à Alan Scott, ophtalmologiste, qui en 1977 ouvrait la voie en traitant le strabisme de l'enfant avec des injections de toxine botulique dans les muscles oculomoteurs. Depuis, les indications de la toxine botulique se sont notablement étendues, avec une utilisation dans de nombreuses spécialités médicales.

Dans le cadre de l'AMM, c'est la neurologie qui a le plus grand nombre d'indications. La toxine botulique, développée à partir d'une bactérie anaérobie : le *Clostridium Botulinum*, a un effet symptomatique, en bloquant la transmission neuromusculaire, elle entraîne une paralysie plus ou moins importante. Elle peut donc être utilisée lorsqu'une contraction anormale doit être levée, quelle qu'en soit la cause. La toxine est le traitement de première intention de la dystonie focale de l'adulte, elle est essentielle dans le traitement médical du spasme hémifacial et de la spasticité.

Dans ce présent travail, nous nous proposons de traiter en première partie les généralités concernant la toxine botulique. La seconde partie sera consacrée à discuter les différentes indications de la toxine botulique en neurologie.

Première partie: Généralités



Chapitre I : Caractères généraux de la toxine botulique

I-1. Production : [25]

Elle est sécrétée par la bactérie *Clostridium Botulinum* en phase exponentielle de la croissance, parfois sous forme inactive : «pro toxines A et E», et activée par des enzymes protéolytiques de la bactérie. Elle est en partie endocellulaire et passe secondairement dans le milieu extérieur lors de la lyse des bactéries.

La synthèse de la toxine se fait dans des milieux à base d'hydrolysats de caséine ou de bouillants VF (Viande-Foie) glucosés à 5% avec une température optimale comprise entre 30 et 37°C et elle sera inhibée en dessous de 10°C et pas par la température «ambiante» de 25°C.

La synthèse de la toxine, au moins pour les types C et D, est sous la dépendance des phages lysogènes. L'optimum de production dans les cultures se situe vers le 6^{ème} jour.

I-2. Propriétés :

La toxine est de nature protéique, le poids moléculaire est élevé allant de 141 KDa à 167 KDa. On distingue une chaîne lourde (100 KDa) et une chaîne légère (50 KDa) liées par un pont disulfure (figure 1).

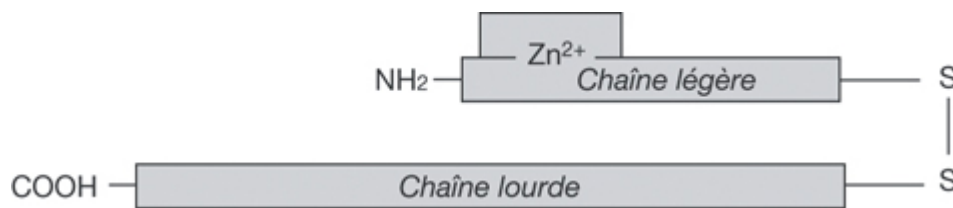


Figure 1 : Structure moléculaire schématique de la toxine botulique comprenant une chaîne légère unie à une chaîne lourde par un pont disulfure. La chaîne légère comporte une poche catalytique contenant un atome de zinc. [26]

La toxine est initialement synthétisée sous la forme d'une seule chaîne qui est ensuite scindée par une enzyme protéolytique d'origine endogène. Au sein du groupe C, on distingue une toxine majeure dite C1 et une seconde toxine dite C2 différente ayant une action sur la perméabilité vasculaire et une action létale. Pendant longtemps, on a pensé que les poids moléculaires étaient beaucoup plus élevés allant jusqu'à 900 KDa, mais les toxines existent sous-forme de polymères. La toxine a pu être obtenue sous-forme cristallisée. Les toxines sont riches en asparagine et en glutamine.

I-3. Toxicité : [25]

C'est la substance la plus active parmi les produits biologiques connus : 1 mg de toxine A cristallisée présente 31 millions de DMM (Dose Minimum Mortelle) souris et 1,2 millions de DMM cobaye. La toxicité dépend :

- De la voie d'administration. La voie orale est moins efficace. Sous forme déshydratée, le simple contact de toxine avec la conjonctive a provoqué le décès d'un chercheur.
- De l'animal, souris et cobaye sont très sensibles.

Le dosage de la toxine s'effectue par étude du pouvoir pathogène pour la souris (DMM, DL50), par hémagglutination passive, par précipitation (floculation initiale de Ramon)... Les toxines sont antigéniques, transformables en anatoxines par le formol et la chaleur.

I-4. Stabilité : [25]

Les toxines sont : thermolabiles détruites à 80°C EN 15 min, en 10 mn à 100°C, les toxines C et D sont les plus thermorésistantes, sensibles aux oxydants (eau de javel), à la lumière, stables à pH 3, et résistent donc à l'acidité gastrique chez l'homme, les vautours possèderaient des enzymes digestives détruisant la toxine contenue dans les cadavres.

I-5. Sérotypes : [25]

On connaît actuellement sept sérotypes distinguables par antigénicité et désignés par les lettres A à G, dont cinq présentent une activité pharmacologique chez l'homme (A, B, E, F, G) et deux sont inactives (C et D). Ces différentes neurotoxines sont identiques en taille et dans la structure de leurs sous-unités. Elles sont également similaires dans leur action pharmacologique. La répartition des sérotypes, l'habitat, la zone géographique de chaque sérotype, ainsi que la mortalité qui leur incombe figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les différents sérotypes de la toxine botulique. [25]

Sérotypes	Hôte le plus habituel	Aliments responsables	Répartition géographique	Mortalité
A	Bovin, ovins, rongeurs, volaille (oie)	Légumes : haricots, petits pois, viande	Etats-Unis	35% à 60%
B	Intestin du porc, bétail, volaille	Jambon, lard salé, confit d'oie, conserves de petits pois	France +++ Europe continentale	3% Environ 10% Environ 50%
C	Oiseaux	Pâté de campagne	Rare (Afrique, Amérique)	35%
D	Rat, chat, cheval, bovins, porc	Jambon (Tchad)	Affection exceptionnelle (Afrique, Australie)	
E	Poisson	Poisson (en saumure, fumé), laushi (condiment à base de poisson fermenté)	URSS, Japon, Canada, Etats-Unis	30% à 40%
F	Poisson	Crabe, poisson mer et rivière	Rare (Danemark)	
G			(Argentine)	Jamais chez l'homme

Chapitre II : Usage pratique de la toxine botulique

II-1. Mécanisme d'action :

Les toxines botuliques sont des endopeptidases zinc-dépendantes ; elles agissent en inhibant la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. L'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse ne déclenche plus la fusion des vésicules synaptiques, bloquant ainsi le passage de l'influx et la contraction musculaire.

L'action des toxines s'exerce en présynaptique suivant trois étapes : liaison à la membrane neuronale, internalisation dans la terminaison nerveuse, blocage de la libération du neuromédiateur. Toutes les étapes du mécanisme d'action des toxines ne sont pas élucidées.

La liaison de la toxine à la membrane présynaptique se ferait par l'intermédiaire de la synaptotagmine, protéine transmembranaire de la vésicule synaptique dont une partie est accessible dans la fente synaptique lors de la fusion. C'est la partie C terminale de la toxine qui correspond au domaine de liaison, et qui se fixe sur la synaptotagmine. La synaptotagmine est recyclée par endocytose ; elle entraînerait donc avec elle la toxine à l'intérieur de la vésicule.

L'étape suivante est la translocation de la chaîne légère dans le cytosol neuronal. Cette étape est assurée par la partie N terminale de la chaîne lourde.

La fusion de la vésicule présynaptique avec la membrane présynaptique de la terminaison neuronale fait intervenir des protéines dites SNARE (soluble NSF, *N-ethyl maleimide-sensitive factor, attachment receptors, proteins*

essential for regulated exocytosis) qui sont la synaptobrévine (ou *vesicule associated membrane protein* : VAMP2), la *synaptosomal associated protein* de 25 kDa (SNAP 25), et la syntaxine. Une synaptobrévine (membrane vésiculaire) s'associe avec une SNAP 25 et une syntaxine (membrane plasmique) pour former un complexe stabilisé par la synaptotagmine (membrane vésiculaire). La fusion de ces protéines entraîne une traction sur la membrane présynaptique, créant un trou au travers duquel passe l'acétylcholine.

L'action toxique est liée à la chaîne légère qui porte l'activité protéasique ; c'est une métalloprotéase à zinc. Les toxines botuliques A et E agissent en clivant la protéine SNAP 25, [14] les toxines B, D, F et G agissent en clivant la synaptobrévine, [111] la toxine botulique de type C agit sur la syntaxine. Le clivage de ces protéines va empêcher la formation du complexe et la vésicule va rester attachée à la membrane sans pouvoir libérer l'acétylcholine contenue dans les vésicules. Cette inhibition a lieu à un moment précis, après l'arrimage, mais avant la fusion.

L'importance de la paralysie dépend du nombre de sites de fusion bloqués ; s'ils le sont tous, la paralysie est totale.

Le blocage de la neurotransmission est transitoire et sa durée dépend du sérotype ; la A est celle qui a la plus longue durée d'action (6 à 12 semaines).

La dénervation chimique induite par la toxine botulique déclenche la poussée de nouvelles terminaisons nerveuses qui établissent des néosynapses fonctionnelles (*sprouting*) au-delà de la plaque motrice d'origine et qui rétablissent ainsi une transmission nerveuse, limitant l'effet paralysant de la toxine.

L'effet de la toxine est périphérique, mais il existe un transport axonal rétrograde de la toxine jusqu'à la moelle épinière. En plus de l'altération de la boucle gamma motrice, la toxine altère vraisemblablement la boucle sensorielle, ce qui crée un effet « pseudocentral ».

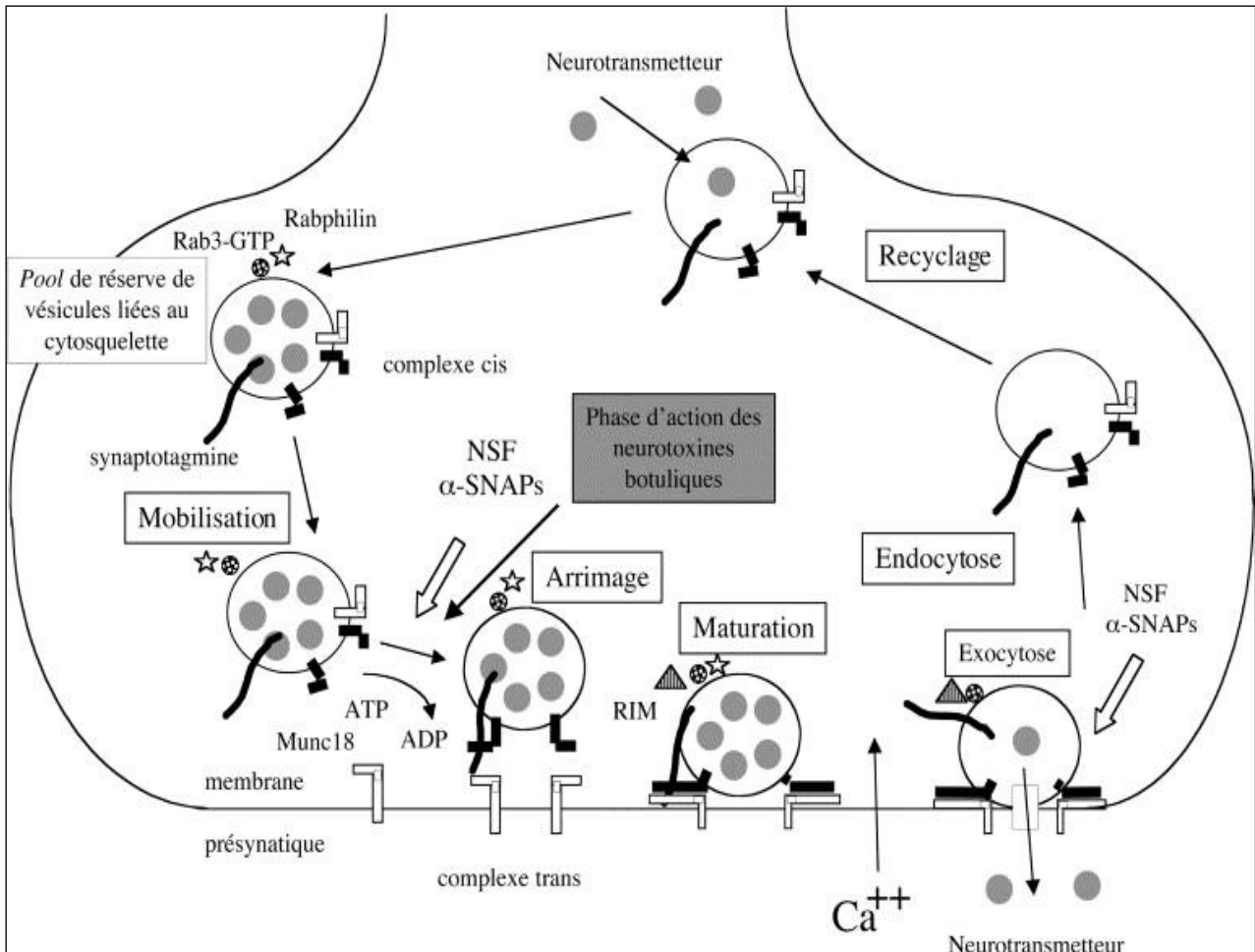


Figure 2 : Mécanisme d'action moléculaire des neurotoxines botuliques et téaniques. La chaîne légère des neurotoxines exerce le blocage de la libération de neuromédiateur par une activité protéolytique vis-à-vis d'une des trois protéines (synaptobrevine, SNAP25 et syntaxine) impliquées dans l'assemblage des complexes SNAREs, qui jouent un rôle essentiel dans le processus d'exocytose. La synaptobrevine ou VAMP est associée à la membrane des vésicules synaptiques, qui contiennent le neuromédiateur ; SNAP25 et syntaxine sont ancrées dans la membrane présynaptique. Cependant, des complexes SNAREs cis résultant de la phase de recyclage sont présents sur les membranes des vésicules synaptiques. Des facteurs solubles (NSF qui est une ATPase et α -SNAPs) dissocient les complexes cis et permet la formation de complexes trans entre les protéines SNAREs des membranes vésiculaires et présynaptiques. Au cours de cette phase, les protéines SNAREs, non assemblées en complexe, sont sensibles à l'activité protéasique des neurotoxines. Les complexes SNAREs permettent l'arrimage des vésicules synaptiques à la membrane présynaptique à proximité des canaux calciques. Un signal de dépolarisation entraîne une entrée de Ca^{++} , qui est capté par la protéine calcium-senseur (synaptotagmine). Celle-ci induirait un changement de conformation des complexes SNAREs, qui déclencherait le processus de fusion des membranes vésiculaire et présynaptique, ainsi que l'exocytose, dans un temps très bref (0,3-1 ms). Pour plus de simplicité, une seule des protéines SNAREs vésiculaire ou plasmatique est représentée. [144]

II-2. Action clinique :

La toxine botulique entraîne une parésie ou une paralysie du muscle dans lequel elle est injectée qui est fonction de la dose utilisée. Cette paralysie s'associe à une amyotrophie, proportionnelle au déficit. La toxine agit également sur les synapses cholinergiques du système nerveux autonome et entraîne une diminution des sécrétions, en particulier salivaires et sudoripares.

La durée d'action de la toxine est limitée dans le temps et il est nécessaire de refaire les injections tous les 3 à 4 mois. L'effet est plus durable sur les sécrétions, et les délais sont plutôt de 6 à 12 mois.

Afin d'éviter une immunisation contre la toxine qui rend le traitement inefficace, un délai minimum de 2 mois doit impérativement être respecté entre deux séances d'injections. Les risques d'immunisation sont plus importants si les injections sont rapprochées, la dose est importante et la toxine plus riche en protéines. Le dosage des anticorps anatoxines est possible, mais n'a pas réellement d'intérêt en pratique. La résistance à la toxine peut être objectivée, soit par un test sur le muscle frontal, l'absence de disparition des rides et la persistance d'une contraction du muscle sont en faveur d'une résistance ; on peut également mesurer le potentiel moteur du muscle pédieux des deux côtés, injecter de la toxine d'un côté et mesurer à nouveau les potentiels 1 mois après : l'absence de modification est également évocatrice de résistance. En cas de résistance à la toxine A, la toxine B peut être utilisée, mais une immunisation croisée peut survenir après quelques injections.

II-3. Dosage et activité spécifique :

L'activité biologique des toxines est exprimée en unité correspondant à la DL 50 chez la souris, c'est-à-dire la quantité de toxine qui, injectée en intrapéritonéal, tue la moitié d'un lot de souris. Dans un flacon de Botox[®], il y a 100 U Allergan ; dans un flacon de Dysport[®], il y a 500 U Speywood, sous forme de poudre pour solution injectable, qui doit donc être reconstituée en ajoutant dans le flacon du sérum physiologique. L'activité spécifique peut également être définie par le nombre d'unités contenues par nanogramme de protéine (complexe toxine-hémagglutinine). Botox[®] possède une activité spécifique de 2,5 U, alors que Dysport[®] montre une activité de 40 U. Cette différence provient de la technique de purification des protéines utilisée par Speywood qui obtient une activité pharmacologique plus puissante pour le même poids en protéine [60]. La toxine B est déjà reconstituée avec des flacons de 2 500, 5 000 et 10 000 unités.

Cas de la neurotoxine Xeomin : [146]

C'est une neurotoxine botulinique de type A (150KDa), injectable sans protéines complexantes qui existe depuis 2008.

Xeomin a été mis au point en vue de réduire le risque de formation d'anticorps neutralisants, qui peut entraîner un échec thérapeutique secondaire. Certaines publications d'études cliniques ont été citées (Jankovic et al, 2003, 2006, Barnes et al, 2005) pour étayer l'hypothèse selon laquelle le nombre d'anticorps est corrélé à la teneur en protéine clostridiale et donc confirmer que le risque de développer une non-réponse secondaire serait diminué chez les patients traités par Xeomin.

Reconstitution / dilution :

Xeomin est reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%, stérile et sans conservateur. La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon les bonnes pratiques, notamment dans le respect de l'asepsie.

Tableau 2 : dilutions recommandées pour Xeomin°

solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9%))	Dose obtenue (unités par 0.1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Indiquée pour le traitement symptomatique du blépharospasme et du torticolis spasmodique chez l'adulte, cette neurotoxine est administrée sous forme de solution reconstituée par voie intramusculaire.

Les protocoles d'injection pour ces deux indications seront traités dans les paragraphes correspondants.

II-4. Equivalences :

Il n'y a pas d'équivalence de dose entre les toxines A et B. Pour ce qui est des deux toxines A, plusieurs études ont permis de donner comme équivalence

un rapport de 1 à 3 entre les deux toxines. Une unité Allergan correspond à 3 unités Speywood.[79] [95] [99]

II-5. Modalités d'emploi des toxines :

En thérapeutique, deux types de toxines sont utilisées : la A et la B ; la F a été testée mais sa durée d'action étant trop courte, elle a été pour l'instant abandonnée.

Les toxines botuliques sont soumises à un régime de prescription restreint. La fourniture des spécialités pharmaceutiques est en réserve hospitalière, et ne peut avoir lieu que par l'intermédiaire d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé privé ou publique.

La conservation de la toxine botulique non reconstituée s'effectue au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

Non reconstituée (flacon fermé), Xeomin est conservée à une température ne dépassant pas 25°C.

Les toxines A sont sous-forme de lyophilisat. La toxine doit être reconstituée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%. Du volume utilisé dépendra la concentration du produit. Il est préconisé une dilution à 2,5 ml (20 U pour 0,1 ml) ou 1 ml (50 U pour 0,1 ml) ou 2 ml (5 U pour 0,1 ml). Les posologies de la toxine botulique sont variables selon l'indication, le volume du muscle, le nombre de muscles injectés. Chaque injecteur a ses techniques personnelles, et les dilutions sont variables. Afin d'éviter les erreurs, il vaut mieux toujours utiliser la même dilution.

Une fois reconstituée, la toxine doit être utilisée dans les 4 heures. Une étude faite par Sloop [119] sur des volontaires sains a montré la persistance de

l'activité 2 semaines après reconstitution et maintien au réfrigérateur ou au congélateur de la toxine Botox°. Xeomin, une fois reconstituée, est conservée au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8°C.

Les injections ciblent un muscle et peuvent se faire directement en intramusculaire ou bien en sous-cutané en regard du muscle, voire en intradermique pour certain muscles du visage.

Les injections se font au moyen d'une seringue à tuberculine de 1ml, munie d'une aiguille de 25 à 29 gauges (G).

Le matériel utilisé (flacon, seringue) doit être déposé dans un container pour être ensuite incinéré. En cas de projection de toxine, une solution d'hypochlorite de sodium est utilisée pour nettoyer.

II-6. Contre-indications :

La toxine botulique est contre-indiquée en cas de pathologie de la jonction neuromusculaire (myasthénie, syndrome de Lambert-Eaton) ainsi qu'en cas de grossesse et d'allaitement. Aucun cas n'a été rapporté de problème chez l'enfant de mères traitées pendant la grossesse [87]. Un cas de traitements par de fortes doses de toxine [88] pendant deux grossesses d'une même patiente n'a pas eu de conséquences sur le fœtus.

Il faut se méfier de l'interaction médicamenteuse produite par les curarisants ou les aminosides qui peuvent potentialiser l'effet paralysant de la toxine. On recommande de laisser 1 mois d'intervalle entre une anesthésie et l'injection de toxine.

**Seconde partie:
Principales
indications de
la
toxine botulique
en neurologie**



Chapitre I : DYSTONIES

Rappels : [145]

La dystonie se définit par la survenue de contractions musculaires involontaires, soutenues, responsables de postures ou de mouvements anormaux. Les dystonies se classent en fonction de leur âge de début, de leur distribution et de leur étiologie.

On parle de dystonie primaire lorsque la dystonie est le seul symptôme (seule la présence d'un tremblement est tolérée). Les dystonies primaires sont familiales ou idiopathiques. La génétique a révolutionné la classification de nombreuses affections neurologiques, et en particulier les dystonies ; de nombreux gènes ont été découverts qui sont nommés DYT. Le DYT1 correspond à la dystonie généralisée d'Oppenheim. Les dystonies focales de l'adulte, qui sont les indications de choix de la toxine, sont le plus souvent idiopathiques.

Les « dystonies-plus » sont des dystonies familiales auxquelles s'associent un syndrome parkinsonien dans la dystonie dopa-sensible, des myoclonies, dans la dystonie myoclonique.

Les formes secondaires sont dues à un accident néonatal, une encéphalite, un traumatisme, une hypoxie, une tumeur, une prise médicamenteuse ou toxique etc.

Les dystonies hérédodégénératives se rencontrent dans l'évolution d'une autre maladie : SCA3, atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, maladie de

Wilson ; maladie de Parkinson, maladie de Steele-Richardson, atrophie multisystématisée, dégénérescence corticobasale etc.

I-1. Blepharospasme :

Rappel Clinique :

Le blépharospasme est une dystonie focale de l'orbiculaire des yeux. Dans la grande majorité des cas, le blépharospasme est essentiel ou primitif. Néanmoins, des causes très diverses ont été rapportées : traumatismes obstétricaux, traumatismes cérébraux, encéphalites, maladie de Wilson, irritations oculaires [32]. Il s'agit d'une pathologie bilatérale (exceptionnellement unilatérale) qui se caractérise par des mouvements involontaires répétés en fermeture des yeux. L'âge de début se situe habituellement entre 50 et 60 ans. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes avec un rapport de trois pour deux. Il débute souvent par un clignement exagéré des paupières, une gêne, lorsque la luminosité est importante, à la conduite automobile ou pour regarder la télévision ; ces situations restent toujours des circonstances aggravantes du blépharospasme. La contraction de l'orbiculaire peut être faite d'une manière brève et clonique ; contraction et relaxation alternent de manière rapide. Elle peut également être prolongée et tonique réalisant une tension continue. Le spasme est bilatéral, mais la gêne peut être asymétrique. L'intensité du blépharospasme est variable d'un instant à l'autre, et d'un contexte circonstanciel à l'autre, ce qui est un élément sémiologique important. Les patients rapportent souvent des facteurs aggravants de la symptomatologie : l'émotion, la fatigue, la vision au loin, la lumière très lumineuse (neige), la télévision, la lecture, la conduite, le fait de parler ou tout facteur augmentant la concentration ou l'attention, la marche pouvant parfois être responsable de difficultés à sortir seul

dans la rue. L'incapacité fonctionnelle engendrée par le blépharospasme peut être importante, confinant à la cécité. Il est très fréquent que le patient n'ait aucun trouble au moment de la consultation et le diagnostic doit être fait par l'interrogatoire. On retrouve fréquemment un traumatisme (deuil, accident etc.). Le début est le plus souvent progressif mais peut être très brutal. La variabilité d'intensité, les circonstances déclenchantes (lumière, mouvement) sont en faveur de l'origine dystonique. Le blépharospasme est indolore, mais les patients rapportent fréquemment des brûlures oculaires qui peuvent être liées à un syndrome sec associé qui est à traiter parallèlement.

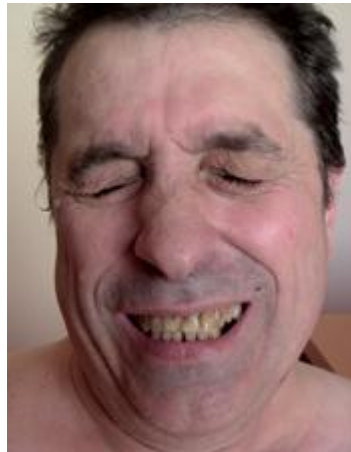


Figure 3 : blépharospasme. [145]

L'association d'un blépharospasme à une dystonie oromandibulaire constitue le syndrome de Meige, du nom du neurologue français qui décrit ce tableau clinique en 1910.[83]

La toxine botulique est le traitement de première intention du blépharospasme. Dans les formes cloniques, on peut proposer d'adjoindre du tétrazépam à faible dose (3 gouttes matin, midi et soir). Dans les formes sévères,

en particulier le syndrome de Meige, un traitement par anticholinergiques est associé. La tolérance est bonne à faible dose, et il n'est généralement pas nécessaire de monter au-delà de 6 mg.

Un abord chirurgical est préconisé par les ophtalmologistes, mais ne correspond pas à un traitement du blépharospasme.

Il est important que les patients sachent que le traitement du blépharospasme dystonique n'est pas chirurgical. Une résection de l'orbiculaire pré tarsal et préseptal peut être proposée néanmoins dans certains cas. En cas d'échec à la toxine, chez certains patients qui ont un excès de peau sur la paupière supérieure et chez lesquels la qualité d'ouverture de l'œil avec la toxine n'est pas satisfaisante, cette myectomie avec réduction palpébrale permet alors d'avoir une meilleure efficacité de la toxine. On peut également proposer une suspension palpébrale au muscle frontal.

Traitement par la toxine botulique (figure 4) :

Il n'existe pas une façon univoque d'injecter de la toxine botulique; on peut le constater lorsqu'on étudie les séries de la littérature ; chaque injecteur semble avoir sa technique et on adopte généralement celle de l'injecteur qui vous a initié.

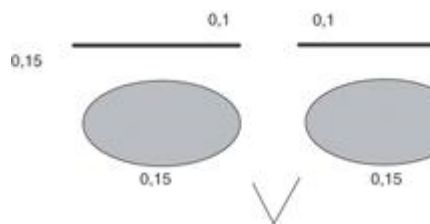


Figure 4 : Protocole d'injection pour un blépharospasme en ml de toxine. [145]

Pour les injections, on emploie une seringue type tuberculine ou insuline de 1 ml graduée de 0,1 ml en 0,1 ml, et des aiguilles de 25 G. On utilise une dilution à 2,5 ml de sérum salé isotonique pour la toxine anglaise Dysport[®] (soit 20 U/0,1 ml). Pour la toxine américaine Botox[®], On dilue à 1,5 ml de sérum salé isotonique à 0,9% (soit 7 U/0,1 ml). On prend un rapport de 1 U de toxine américaine égale 3 U de toxine anglaise. On injecte donc le même volume lorsque nous passons de la toxine anglaise Dysport[®] à la toxine américaine Botox[®]. L'injection de l'orbiculaire (figure 4) de l'œil peut se faire en deux à cinq points. On débute par trois points d'injection avec 0,1 ml de toxine par point. Les sourciliers sont souvent impliqués dans le blépharospasme et je les injecte facilement. Le patient est revu à 1 mois pour évaluer le bénéfice et éventuellement envisager les modifications à apporter au protocole en fonction des résultats obtenus.



Figure 5 : injection intraoculaire. [145]

Les échecs peuvent être dus à des doses insuffisantes, ou à l'existence d'une « apraxie d'ouverture des yeux ». Ce terme, incorrect puisqu'il ne s'agit pas d'une apraxie, correspond à un spasme de la portion pré-tarsale de l'orbiculaire des paupières. Les symptômes allégués par le patient sont une occlusion brutale des paupières, et l'impossibilité d'ouvrir les yeux pendant parfois plusieurs minutes.

Le patient utilise alors souvent un geste facilitateur (en tirant sur les paupières) afin d'essayer d'initier le mouvement. Il faut alors modifier les points d'injection en visant la portion pré-tarsale (**Figure 6 et 7**) au ras des cils.



Figure 6 : injection pré-tarsale. [145]

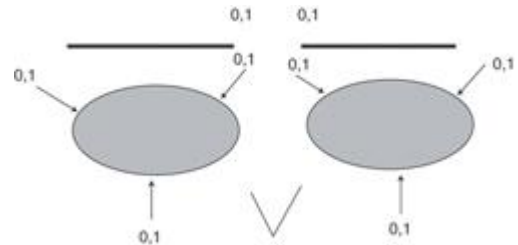


Figure 7 : Protocole d'injections pré-tarsales en ml de toxine. [145]

Concernant Xeomin: [146]

La solution de Xeomin reconstituée est injectée au moyen d'une aiguille stérile de taille appropriée (27 à 30 Gauge/0.30 à 0.40 mm). Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire. Un volume d'injection d'environ 0,05 à 0,1 ml est recommandé.

Xeomin est injecté dans la partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et dans la partie externe latérale du muscle orbiculaire de l'œil de la paupière inférieure. Le produit peut aussi être injecté dans d'autres sites de l'arcade sourcilière, de la partie latérale du muscle orbiculaire et de la zone faciale supérieure si des spasmes gênent la vision.

La dose initiale recommandée est de 1.25 à 2.5 unités (volume : 0.05 – 0.1 ml) dans chaque site. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil.

Pour le traitement du blépharospasme, la dose totale ne doit pas dépasser 100 unités toutes les 12 semaines.

Les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées pour réduire le risque de ptosis (chute de la paupière). Une diplopie peut se développer à la suite de la diffusion de la neurotoxine botulinique de type A dans le muscle oblique inférieur de l'œil. Le fait d'éviter les injections dans le muscle médian de la paupière inférieure permet de réduire ce risque.

L'effet des injections apparaît dans un délai médian de quatre jours suivant l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Le traitement peut être répété si nécessaire.

Lors des réinjections, la dose peut être augmentée jusqu'à deux fois si le résultat du traitement initial est considéré insuffisant (effet durant moins de deux mois). Cependant, l'injection de plus de 5.0 unités par site ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire. Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.

Effets secondaires :

Les effets secondaires (**Figure 8**) sont toujours transitoires, apparaissent vers le 10^e jour et durent généralement de 3 à 4 semaines. Les effets indésirables sont un ptosis, une diplopie. Ces derniers sont dus à la diffusion de la toxine après une injection à forte dose dans la paupière supérieure. Il est alors nécessaire de diminuer les doses à la séance suivante, après s'être assuré de la récupération motrice. Durant les premières semaines suivant le traitement, les

malades présentent souvent une vue brouillée, par excès de larmes et diminution du clignement. Parfois au contraire les patients ont les yeux secs ; il faut alors prescrire des larmes artificielles plusieurs fois par jour.

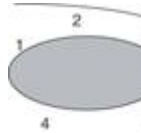


Figure 8 : Sites favorisant les effets secondaires. 1. Inocclusion ; 2. Ptosis ; 3. Diplopie ; 4. Larmolement. [69]

La toxine reste le traitement de choix du blépharospasme.

Une étude de 2003 [19] de 178 patients suivis sur 20 ans montre que 93% des patients sont satisfaits du traitement par toxine botulique A.

La toxine B a également été utilisée [Colosimo C., Chianese M., Giovannelli M., Contarino M.F., Bentivoglio A.R. *Botulinum toxin type B in blepharospasm and hemifacial spasm J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003 ; 74 : 687]. Elle semble avoir peu d'intérêt car sa durée d'action est moindre et les injections sont douloureuses (indolores après utilisation de la toxine A)

I-2. Torticolis spasmodique :

Rappel Clinique :

Le torticolis spasmodique est une dystonie focale touchant les muscles du cou, responsable d'une attitude anormale de la tête : torticolis (en rotation),

antérocolis (en flexion), rétrocolis (en extension), latérocolis (en inclinaison), procolis (en avant avec le menton relevé). Il existe des formes pures, mais le plus souvent plusieurs attitudes coexistent avec un mouvement complexe qui associe rotation, extension, inclinaison. Fréquemment s'associe une élévation ou une antépulsion de l'épaule, voire une modification de la statique du tronc. Cette attitude peut être intermittente ou permanente, accentuée à l'occasion du mouvement volontaire, du maintien postural ou de la marche.

Le handicap qu'il entraîne est important car il perturbe la position de la tête à la marche ou lors de l'écriture. Il est responsable de troubles esthétiques, sociaux et relationnels compromettant souvent l'activité professionnelle.

Le torticolis spasmodique est la plus fréquente des dystonies focales de l'adulte. Sa prévalence est de 57/million.

L'âge de début se situe habituellement vers la quarantaine, trois quarts des patients développant le torticolis dans la fourchette de 30 à 60 ans. Il existe une prédominance féminine.

La majorité des cas de torticolis spasmodique est idiopathique. On retrouve cependant dans 12% des cas une histoire familiale de dystonie [21]. Il existe une dystonie génétique débutant par un torticolis spasmodique. L'association à un tremblement essentiel se retrouve dans 25% des cas. Cela suggère un possible lien entre ce type de dystonie et le tremblement essentiel [61].

Environ 9 à 15% des patients signalent un traumatisme cervical dans l'année qui précède l'apparition du torticolis spasmodique [21]. Il est possible que certains traumatismes entraînent un déclenchement de la dystonie focale chez les patients génétiquement déterminés.

Les torticolis spasmodiques secondaires sont rares. Il faut rechercher une maladie de Wilson chez un sujet jeune et une cause médicamenteuse (neuroleptiques et dopaminergiques), surtout dans les rétrocolis.

Le diagnostic de torticolis spasmodique est souvent fait tardivement. Il s'écoule en moyenne 4 à 5 ans avant que le diagnostic ne soit posé. Le début est souvent insidieux, la posture anormale de la tête n'étant que temporaire ; elle n'occasionne pas de gêne, et c'est l'entourage qui le remarque. Il peut également être rapidement progressif, voire brutal après un stress ou un traumatisme.

Le mouvement anormal devient plus durable dans le temps et occasionne la gêne fonctionnelle. Le mouvement anormal est réductible, soit volontairement, soit à l'aide d'un geste conjuratoire ou « geste antagoniste ». La stimulation d'une zone cutanée (généralement la joue) permet de rétablir le contrôle.

Différents muscles participent à l'attitude dystonique.

- Le sterno-cléido-mastoïdien provoque un mouvement de rotation du côté opposé et d'inclinaison homolatérale de la tête et du cou. L'action simultanée des deux sterno-cléido-mastoïdiens provoque une flexion de la tête.
- Le splénius entraîne une rotation de la tête homolatérale et son inclinaison du même côté ; la contraction bilatérale entraîne une extension du cou.
- L'angulaire (levator scapulae) élève l'épaule et l'omoplate.
- Le trapèze provoque une inclinaison de la tête homolatérale et une élévation de l'épaule.
- Le groupe des scalènes entraîne une inclinaison homolatérale de la tête et du cou ; la contraction bilatérale fléchit le rachis cervical.

- Les muscles petit complexus et grand complexus (muscles profonds rétrovertébraux) entraînent une inclinaison homolatérale avec une extension du cou.

Ainsi, l'activité dystonique de ces différents muscles va entraîner des mouvements de la tête. Les muscles impliqués dans le torticolis sont le sterno-cléido-mastoïdien controlatéral, le splénius homolatéral. Pour le latérocolis, on retrouve le sterno-cléido-mastoïdien homolatéral, le trapèze et l'angulaire homolatéral, plus rarement les scalènes. Pour le rétrocolis sont concernés de manière bilatérale les splénius. Pour l'antérocolis sont concernés les deux sterno-cléido-mastoïdiens.

En dehors du sens de la rotation, d'autres variantes sémiologiques existent ; le torticolis peut se présenter sous forme de spasmes plus ou moins longs et fixés, de mouvements répétitifs plus ou moins rythmiques, à type de tremblements ou clonies. Des douleurs peuvent survenir, surtout dans les torticolis ayant des spasmes ou des positions très fixées, et essentiellement dans les muscles postérieurs (splénius et trapèze).

La majorité des patients décrit une aggravation dans les cinq premières années puis les symptômes ont tendance à se stabiliser avec souvent un début rapidement progressif [*Jahanshani M., Marion M.H., Marsden C.D. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis Arch. Neurol. 1990 ; 47 : 548-552*]. Des périodes d'aggravation et d'accalmie peuvent se succéder. Chez l'adulte, dans le cadre du torticolis spasmodique idiopathique, il peut y avoir une progression vers une dystonie segmentaire associant une crampe de l'écrivain ou une dystonie oromandibulaire associée.

Néanmoins, des rémissions spontanées sont possibles dans 6 à 12,5% des cas [*Jahanshani M., Marion M.H., Marsden C.D. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis Arch. Neurol. 1990 ; 47 : 548-552*]. Cette rémission peut durer quelques mois à quelques années, entraînant ensuite une réapparition du torticolis.

Les traitements médicamenteux par voie générale utilisés sont souvent mal tolérés, mais ils peuvent être utiles, dans les formes très évolutives ou répondant mal à la toxine, comme complément.

- Les anticholinergiques produisent une bonne réponse chez 40% des patients atteints d'un torticolis spasmodique idiopathique [46].
- Le clonazépan et les autres benzodiazépines sont efficaces dans 20% des torticolis [61]-[46].
- Le baclofène est efficace chez 10% des patients [46].

Traitement par la toxine botulique :

La toxine botulique doit être utilisée dès qu'il existe une gêne fonctionnelle. Elle doit être associée à une rééducation fonctionnelle ciblée. Le traitement par toxine nécessite une bonne connaissance anatomique et une bonne analyse du mouvement anormal.

Il n'est pas nécessaire d'injecter tous les muscles contractés ; il faut cibler les muscles qui sont responsables du mouvement initial et nommés « muscles inducteurs » par certains.

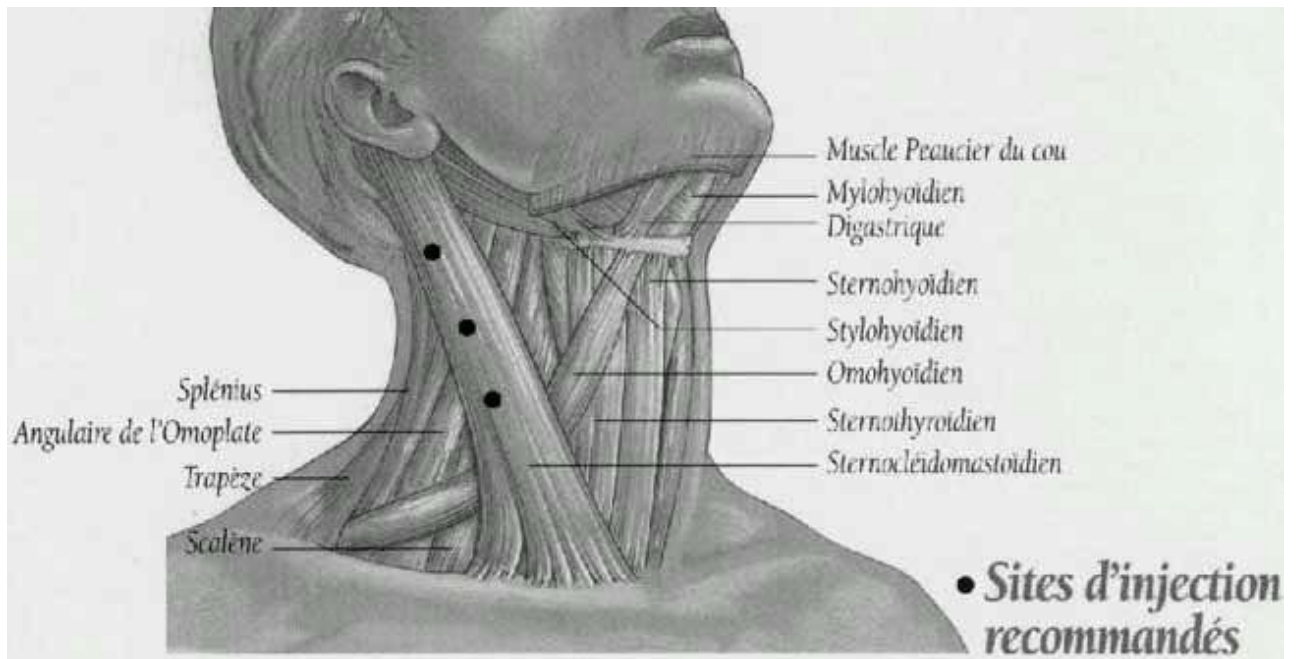


Figure 9 : Sites d'injection recommandés au niveau du sterno-cleido- mastoïdien. [142]

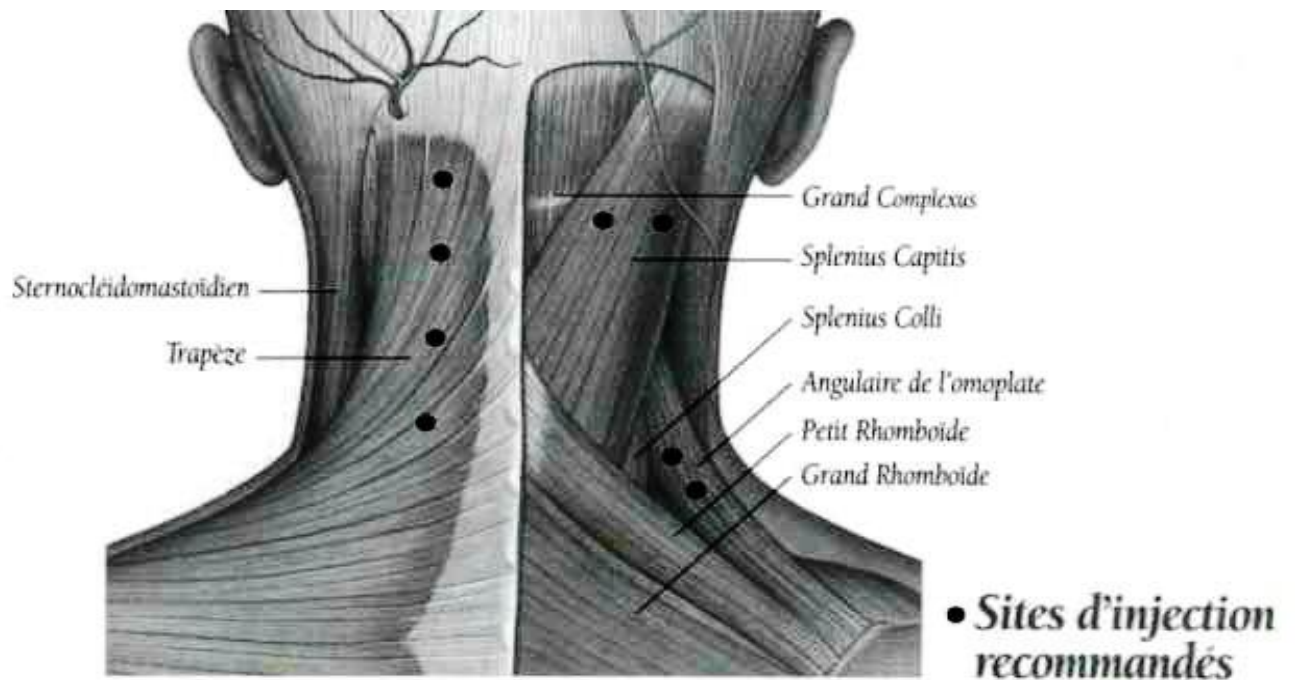


Figure 10 : Sites d'injections recommandés au niveau des muscles splénus, angulaire et trapèze. [142]

Le repérage électromyographique de ces muscles peut être utile en cas de finesse extrême des muscles comme chez les sujets âgés, ou au contraire en cas de cou court et charnu, et de muscles difficiles à repérer cliniquement. La plupart des équipes n'utilisent que la palpation pour le repérage des muscles du cou. La dose utilisée est en moyenne de 500 U en Dysport[®] et de 150 U en Botox[®].

Concernant les résultats de l'utilisation de la toxine botulique dans le torticollis spasmodique, plusieurs études en double aveugle contre placebo ont été publiées. Greene [*Greene P., Kang U., Fahn S., Brin M., Moskowitz C., Flaster E. Double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis Neurology 1990 ; 40 : 1213-1218*] a montré une amélioration subjective de 58% chez les patients traités par toxine, contre une amélioration de 4% chez les patients injectés avec le placebo. Il existe une amélioration de la possibilité de tourner la tête au repos et à la marche de façon significative par rapport au groupe placebo. La douleur est très nettement améliorée (de l'ordre de 41%) chez les patients recevant la toxine contre 0% chez les patients recevant un placebo. Dans son étude initiale de 1986, Tsui [127] montre qu'il existe une amélioration objective de l'ordre de 63% chez les patients injectés avec la toxine (35% pour le groupe placebo) et de 88% pour la douleur, contre 15% dans le groupe placebo.

Dans la série de Tsui portant sur 36 patients, 25% ont estimé être améliorés d'au moins 50%, 44% des patients s'estiment améliorés entre 50 et 75% et 17% des patients de plus de 75%. D'autres séries, comme celle de Lorentz [*Lorentz I.T., Subramaniam S.S., Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-*

three patients Mov. Disord. 1991 ; 6 : 145-150] portant sur 23 patients, rapportent une amélioration sur 87% des patients. Jankovic [63], sur une série de 477 patients, rapporte une amélioration chez 90% des patients.

À long terme sur 10 ans, Haussermann [50], sur 100 patients suivis, retrouve une amélioration persistante chez 60%.

La toxine B est également utilisée dans le torticolis spasmodique. Les études faites [*Brashear A., Lew M.F., Dykstra D.D., Comella C., Factor S.A., Rodnitzky R.L. , et al. Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia Neurology 1999 ; 53 : 1439-1446*]- [*Brin M.F., Lew M.F., Adle C.H., Comella C., Factor S.A., Jankovic J. , et al. Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia Neurology 1999 ; 53 : 1431-1438*] l'ont été chez des patients ayant déjà reçu de la toxine A ; certaines incluait des patients résistants. La durée d'amélioration était de 16 semaines avec une amélioration d'au moins 20%, la dose utilisée était 10 000 unités. Les effets secondaires étaient plus fréquents, à type de douleur au point d'injection et de bouche sèche.

Dans l'étude en double aveugle contre placebo menée par l'équipe de Greene [*Greene P., Kang U., Fahn S., Brin M., Moskowitz C., Flaster E. Double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis Neurology 1990 ; 40 : 1213-1218*], neuf patients sur 54 avaient des effets secondaires. Ceux-ci étaient à type de difficultés à la déglutition essentiellement, pendant 1 à 2 jours. Ces effets indésirables surviennent avec un délai de quelques jours, le maximum de durée de ces effets secondaires étant de 2 semaines. Dans la très grande majorité des cas, il y avait eu une injection à la partie basse du sterno-cléido-mastoïdien.

Dans la série de Jedynak [*Jedynak C.P., De Saint Victor J.F. Traitement du torticolis spasmodique par injections locales de toxine botulique Rev. Neurol. 1990 ; 146 : 440-443*] portant sur 36 patients, huit cas de dysphonie furent notés (22%) et huit cas de dysphagie (22%).

Parmi les autres effets secondaires, il est à noter une faiblesse locale, trois patients sur 36 soit 8%, les patients ayant une impression de mal tenir leur tête. On peut également noter une fatigue générale, quatre cas sur 36, soit 11% [*Jedynak C.P., De Saint Victor J.F. Traitement du torticolis spasmodique par injections locales de toxine botulique Rev. Neurol. 1990 ; 146 : 440-443*], et des nausées, voire des douleurs diffuses qui peuvent apparaître.

Les échecs sont plus rares que dans le traitement du blépharospasme. Les antérocolis et torticolis complexes répondent moins bien au traitement que les torticolis purs. Les échecs peuvent être dus à des doses de toxine insuffisantes, à des difficultés de repérage des muscles, l'implication de muscles profonds du cou, par exemple les muscles paravertébraux. Dans ces cas, le repérage électromyographique peut être d'une grande utilité. L'adjonction d'une kinésithérapie et surtout l'apprentissage d'autres positions, par exemple en évitant les positions de travail favorisant le mouvement électif du torticolis, semblent, dans la plupart des cas, indispensables. La prise en charge psychologique de ces patients est également très importante.

Concernant Xeomin :[146]

Pour le traitement du torticolis spasmodique, la dose de Xeomin doit être adaptée individuellement pour chaque patient selon l'orientation de la tête et du cou du patient, la localisation de la douleur éventuelle, l'hypertrophie du muscle, le poids du patient et sa réponse au traitement précédent. Une aiguille stérile de

taille appropriée (de 25 à 30 Gauge/0.30 à 0.50 mm) peut être utilisée pour l'injection des muscles superficiels et une aiguille de 22 Gauge/0.70 mm pour les injections dans les muscles plus profonds. Un volume d'injection d'environ 0.1 à 0.5 ml est recommandé.

Pour le traitement du torticolis spasmodique, Xeomin est généralement injecté dans le sterno-cléido-mastoïdien, le muscle angulaire de l'omoplate, les scalènes, le splénius, et/ou les trapèzes.

Cette liste n'est pas exhaustive car tous les muscles contrôlant la position de la tête peuvent être concernés et nécessiter un traitement. En cas de difficulté pour isoler les muscles, les injections doivent être faites sous guidage électromyographique. La masse musculaire et le degré d'hypertrophie ou d'atrophie sont des facteurs à prendre en considération dans le choix de la dose.

En pratique, la dose totale maximale est habituellement inférieure à 200 unités. Il est possible d'administrer jusqu'à 300 unités. Ne pas administrer plus de 50 unités par site.

Le choix de sites d'injection multiples permet une diffusion plus uniforme de Xeomin dans les zones innervées du muscle dystonique et s'avère particulièrement utiles dans les gros muscles.

Le nombre optimal de sites d'injection dépend de la taille des muscles à dénervé chimiquement.

Le sterno-cléido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale ni recevoir des doses supérieures à 100 unités, car cela augmente le risque d'événements indésirables (en particulier de dysphagie).

L'effet des injections apparaît dans un délai médian de sept jours suivant l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Les séances de traitement doivent être espacées d'au moins 10 semaines.

Chapitre II : Crampes des écrivains

II-1. Rappel clinique :

Les crampes des écrivains sont de simples anomalies posturales de l'avant-bras survenant après un temps d'écriture, elles peuvent faire suite à un syndrome de sur-utilisation musculaire dont la symptomatologie est essentiellement douloureuse, déclenchée par un effort musculaire intense. Elles se présentent comme des contractions musculaires anormales avec posture anormale du bras lors de l'écriture. Les patients peuvent également ressentir une lenteur de l'écriture, un blocage initial ou survenant au cours de l'écriture.

II-2. Etude clinique et électro-physiologique sur les injections de toxine botulique dans les crampes des écrivains :

Tableau 3 : principales études consacrées aux crampes des écrivains. [104]-[134]

Cohen et al.	1989	Amélioration clinique des crampes des écrivains après injection de TB en ouvert.
Rivest et al.	1991	Amélioration clinique des crampes des écrivains après injection de TB en ouvert.
Tsui et al.	1993	Amélioration clinique des crampes des écrivains après injection de TB, étude randomisée en double aveugle.
Karp et al.	1994	Persistance de l'amélioration clinique dans le suivi à long terme des crampes des écrivains injectés.
Wissel et al.	1996	Amélioration clinique des crampes des écrivains après injection de TB en ouvert et amélioration des paramètres chronométriques d'écriture.
Naumann et al.	1997	Amélioration électro-physiologique des paramètres anormaux dans la crampe des écrivains après injection de TB.

TB : toxine botulique.

II-3. Techniques d'injection :

Sélection des muscles à injecter

Les muscles sont choisis en fonction de la posture dystonique de l'écriture ou lors de la fonction déficiente, et de ce que le patient ressent. Les patients doivent être examinés au repos et en exécutant les tâches motrices qui leur sont difficiles.

Dans les dystonies en flexion, on injecte le plus fréquemment le grand palmaire, le cubital antérieur, les fléchisseurs du pouce, le rond pronateur.

Dans les dystonies en extension, on injecte le plus fréquemment le long extenseur du pouce, l'extenseur de l'index, le cubital postérieur, les radiaux, et il est parfois intéressant d'ajouter une injection au niveau d'un muscle fléchisseur, par exemple le grand palmaire s'il existe une dystonie associée sur les fléchisseurs.

Dans certaines dystonies très sévères et segmentaires, les muscles intrinsèques de la main peuvent être injectés.

La dose

La dose totale injectée sera fractionnée entre les différents muscles, et entre plusieurs points dans le muscle, de sorte qu'elle diffuse sur toute la longueur du muscle : deux à trois points à des hauteurs différentes du muscle, et éventuellement à des profondeurs différentes, selon la morphologie du patient.

La dose initiale injectée est souvent située entre 5 et 10 U par muscle, ceci pouvant varier selon la taille du muscle et l'intensité de la contraction

dystonique. Les femmes, les jeunes et les personnes âgées sont plus sensibles à la toxine botulique, et sont donc exposés à l'apparition d'une faiblesse après l'injection. Chez ces sujets, il est donc nécessaire de débiter avec de doses plus faibles.

Tableau 4 : dose à injecter par muscle. [134]

Muscles	Dose initiale	Dose optimale	Echelle de dose
Grand palmaire	15	25	10-30
Cubital antérieur	15	20	10 40
Fléchisseur com.superf.	12	20	5 30
Fléchisseur com. Profond	12	10	5 20
Long fléchisseur du pouce	10	10	5 20
Radiaux	10	20	-
Cubital postérieur	15	20	10 50
Ext.propre du pouce	5	10	5 10
Ext.propre de l'index	2,5	5	2,5 10
Extenseur com. Doigts	10	10	10 15
Court fléchisseur du pouce	5	5	2 5
Court abducteur du pouce	2	5	2 5
Rond pronateur	15	20	10 20
Long supinateur	15	15	10 20
Interosseux	5	10	5 10

Lombricaux	5	10	5 10
------------	---	----	------

Technique d'injection :

Le patient est en position allongée. L'injection est réalisée à l'aide d'une seringue raccordée à une aiguille d'injection téflonnée, dont l'extrémité est non téflonnée de façon à laisser passer le signal électrique musculaire. Le signal électro-physiologique est recueilli par un appareil d'électromyographie. Une fois l'aiguille correctement positionnée, on surveille l'absence de reflux sanguin, et on aspire de façon à être sûr de ne pas être dans un vaisseau. On injecte ensuite doucement pour éviter la douleur et le reflux de la toxine hors de l'aiguille. Après l'injection, on peut masser pour favoriser la diffusion et conseiller l'activité musculaire modérée du patient.

II-4. Evaluation de l'efficacité :

Il est nécessaire de revoir les patients un mois après l'injection, et de noter les effets secondaires (dont le plus fréquemment observé est la faiblesse musculaire du muscle injecté ou des muscles adjacents). Il faut aussi demander au patient de déterminer le pourcentage d'amélioration, en réalisant des enregistrements vidéo de l'écriture avant et après. L'interrogatoire recherchera la disparition des douleurs, des modifications de la position d'écriture.

Chapitre III : Autres mouvements anormaux

III-1. Tremblements :

III-1.1. Rappel clinique :

Les tremblements peuvent être classés selon différents critères, la classification retenue actuellement distingue :

- le tremblement de repos qui apparaît en l'absence d'activité musculaire volontaire ;
- le tremblement d'action qui est provoqué par une contraction musculaire volontaire incluant la posture, la contraction isométrique et le mouvement. Il comprend le tremblement d'attitude, le tremblement intentionnel, le tremblement kinétique ou d'action.

III-1.2. Quand utiliser la toxine ? [4]-[62]-[121]-[126]

La toxine botulique n'est pas un traitement de première intention des tremblements. Elle n'est utilisée que dans de rares cas, lorsque le traitement médical n'est plus suffisamment efficace et que le tremblement est très invalidant (tremblement d'action).

Le tremblement associé à la dystonie, répond aux injections de toxine qui sont faites sous contrôle électromyographique, avec des aiguilles unipolaires permettant la détection et l'injection dans le même temps.

A fin d'éviter les résistances secondaires, on ne réinjecte pas un patient à moins de trois mois d'intervalle.

III-2. Les tics :

III-2.1. Rappel clinique :

Le tic est un mouvement anormal bref intermittent de survenue brusque exécuté en dehors de toute activité motrice normale. Le tic moteur reproduit généralement un mouvement normal (clignement des yeux, haussement d'épaules) de façon stéréotypée et souvent par salves. Une fois réalisé, le tic laisse au patient une sensation d'apaisement transitoire. Le tic peut être temporairement contenu par la volonté, mais s'en suit souvent une salve de tics plus violente et explosive. On distingue les tics moteurs et les tics phonatoires. La plupart des muscles peuvent être intéressés avec une prédilection pour la face, les muscles cervicaux et scapulaires.

III-2.2. Quand utiliser la toxine ?

Les injections de toxine ne seront envisagées que lorsqu'il existe une plainte du patient. Il s'agit le plus souvent d'une gêne sociale ou esthétique car le tic moteur n'entraîne généralement pas de gêne fonctionnelle pour le tiqueur. Il peut avoir des clignements d'yeux qui paraissent incessants mais le tiqueur peut lire ou regarder la télévision, contrairement à un patient atteint de blépharospasme qui est très gêné dans ses activités quotidiennes. Dans les cas où une réelle gêne existe, il s'agit plutôt de tics dystoniques et la toxine peut améliorer une partie des symptômes [*Marras C., Sime E.A., Andrews F., Lang A.E. Botulinum toxin injections for simple motor tics; a randomised, placebo-controlled trial. Neurol 2000 ; 54 (7, suppl 3) : A49*].

III-3. Les myoclonies :

III-3.1. Rappel clinique :

Les myoclonies sont des mouvements involontaires brusques, rapides causés par une contraction musculaire. Les myoclonies ont des étiologies multiples, elles peuvent être classées selon de très nombreux critères tels que : leur localisation (focales, segmentaires, multifocales ou généralisées), leurs circonstances de survenue, le caractère rythmique ou irrégulier.

Les explorations neurophysiologiques permettent de distinguer :

- les myoclonies d'origine corticale : sont généralement focales distales des membres, présentes à l'action et déclenchées par un stimulus sensitif
- les myoclonies d'origine spinale : sont focales ou segmentaires spontanées, rythmiques apparaissant au repos et persistant durant le sommeil
- les myoclonies d'origine sous-corticale ou périphérique : sont également focales ou segmentaires, fréquemment associées à des troubles végétatifs, des douleurs, des troubles sensitifs.

Enfin, les myoclonies peuvent être symptomatiques d'une affection ou bien essentielles.

III-3.2. Quand utiliser la toxine ?

Les myoclonies en tant que contractions musculaires anormales peuvent être une indication de la toxine botulique. Pour envisager un traitement par la toxine, il faut que les myoclonies soient focales ou segmentaires. Les études sur ce sujet n'existent pas. Il y a simplement quelques cas publiés [*Polo K.B.*,

Jabbari B. Effectiveness of botulinum toxin type A against painful limb myoclonus of spinal cord origin. Mov Disord 1994 ; 9 : 233-235]-
[Slawek J. Propriospinal myoclonus-video accompanied case report with improvement after BTX-A injection into rectus abdominalis muscle (abstract). Mov Disord 2000 ; 15 (suppl 3) : 775 p308]

Tableau 5 : revue de la littérature dans les myoclonies. [3]-[78]

Année	Nbre de patients	Indications	Critères	Dose de la toxine	Résultats
1994	Une jeune fille de 16 ans	Myoclonies continues, rythmiques et douloureuses.	Myoclonies focales de la région quadricipitale.	280 U Botox° dans le quadriceps	Contrôle de la douleur, diminution des mouvements durant 5 mois.
1999	Une femme de 40 ans	Myoclonies segmentaires de l'épaule.	Mouvement violent et douloureux.	100 U Botox° dans le trapèze.	Disparition du mouvement 10 j après et durant 4mois.
1999	9 enfants	Myoclonies focales.	Résistance au traitement.	300 à 200 U Botox°	Tous améliorés sauf un qui a arrêté le traitement.
2000	Une femme de 68 ans	Myoclonies propriospinales	Flexion du tronc entravant marche, parole et respiration.	400 U Dysport°.	Amélioration partielle à 2 semaines.

III-4. Dystonies du parkinsonien :

III-4.1. Rappel clinique :

La symptomatologie dystonique dans la maladie de parkinson peut se rencontrer dans deux circonstances : soit comme signe inaugural de la maladie, soit comme complication de la dopathérapie qui survient globalement chez 50% des patients après cinq ans de traitement.

III-4.2. Quand utiliser la toxine ?

Deux points importants avant d'envisager un traitement par la toxine botulique :

- il faut classer correctement le type de dystonie
- il faut également avoir optimisé le traitement antiparkinsonien.

Tableau 6 : Revue de la littérature dans les dystonies du parkinsonien. [89]-[39]

Auteurs	Année	Nbre de patients	Indications	Critères	Doses de toxine	Résultats
Pachetti	1995	30 malades de parkin-son	Dystonie douloureuse	Dystonie du membre inf résistante au changement thérapeutique	30 à 40 U Botox Par muscle (tibial ant et post, jumeaux, extenseur et fléchisseur commun des orteils). 70 U par patient.	21 disparitions des douleurs, 7 améliorations de la posture du pied à la marche. Modification de la perception de la dystonie.
Giladi	1994	3 dont 2 avec maladie de Parkin-son	Dystonie focale durable	Dystonie en extension des orteils, douloureuse gênant la marche.	50 à 70 U Botox° dans l'extenseur propre du gros orteil	80 à 90% d'amélioration subjective
Giladi	1997	Une femme de 72 ans ayant 15 ans de Parkin-son	Dystonie d'un membre inférieur	Dystonie permanente douloureuse invalidante	50 U Botox° propre du gros orteil, 125 U triceps sural	80% d'amélioration subjective sur la dystonie, 70% sur les douleurs avec amélioration des phénomènes de freezing

Chapitre IV : Spasticité chez l'enfant infirme moteur cérébral (IMC)

IV-1. Rappel clinique :

Décrite pour la première fois en 1861 par William Little, l'infirmité motrice cérébrale (IMC) résulte d'une lésion touchant l'encéphale à un moment donné de son développement durant les périodes pré, péri ou post-natales. Cette lésion permanente mais non progressive, génère des troubles fonctionnels touchant la posture et le mouvement, se modifiant dans le temps, le plus souvent majorés au cours de la croissance. Le tableau clinique observé est très protéiforme, associant à des degrés divers des troubles pyramidaux, extrapyramidaux, praxiques... au premier rang desquels on retrouve la spasticité associée à un syndrome ataxique. Avec la composante dystonique responsable de mouvements involontaires et /ou de contractions prolongées, la spasticité, envisagée selon les divers aspects de sa définition, représente l'élément clinique majeur. Chez la plupart des hémiplégiques infantiles, chez les enfants diplégiques ou tétraplégiques, l'accentuation phasique ou tonique du réflexe d'étirement prédomine.

IV-2. Utilisation pratique de la toxine :

L'utilisation de la toxine botulique chez l'enfant IMC ne remonte qu'à une dizaine d'années et les premières études publiées datent de 1994 par Cosgrove et al. [*COSGROVE AP, CORRY IS, GRAHAM HK: Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology, 1994, 36, 386-396*].

Matériel et dispositifs médicaux:

1. aiguilles pour injection intramusculaire, seringue de 2,5 ou 5 ml, chlorure de sodium 0,9%
2. aseptie cutanée (alcool, Bétadine^o), seringue de 1ml, aiguille d'injection avec voie d'électrostimulation jetable, type (myoject) avec câble de connexion compatible de différente longueur : 25mm, 37mm, 50mm. Quand il est nécessaire d'atteindre le muscle psoas par voie lombaire, on utilise des aiguilles Braun Stimuplex^o de 100mm.
3. matériel d'enregistrement électromyographique permettant aussi l'électrostimulation.
4. présence d'un anesthésiste ou d'un personnel médical compétent pour la réalisation de l'analgésie (pour les actes douloureux chez les enfants).

Muscles à injecter :

Leur sélection est en fonction d'une évaluation (globale) de l'enfant, avec des objectifs selon qu'on s'adresse au membre inférieur ou supérieur. Les plus souvent traités sont listés dans le tableau 7, avec les doses utilisées.

**Tableau 7 : voies d'administration et les doses de toxine botulique A utilisée
par muscle. [44]**

Muscles injectés	nbre de sites	Voie d'administration	Doses moyennes: U/Kg Maximum	
			Botox ^o	Dysport ^o
Grand pectoral	2-3	Ventrale, faisceaux claviculaire sterno-costal	2-3	8+/-2
Grand dorsal	2	Dorso-latérale, bras en abduction	2-3	8+/-2
Grand rond	1	Dorso-latérale, en dessous du triangle scapulo-huméral	1-2	6
Biceps brachial	2	Ventrale, long et court chefs	2-3	8+/-2
Brachial	1	Ventrale, transfixiant le biceps	2	6-8
Brachio-radial	1	Ventrale, au pli du coude	2-3	8+/-2
Rond pronateur	1	Ventrale, oblique en glissant le long du bord latéral du fléch. radial du carpe	2-3	8+/-2
Carré pronateur	1	Dorsale, trans-membrane interosseuse	1	3
Fléch. superficiel des doigts	2-3	Ventrale	2-3	8+/-2
Fléch. profond des doigts	1-3plans	Médiale, rasant la face ventrale de l'ulna	2-3	8+/-2
Long fléch. du pouce	1	Latérale, rasant la face ventrale du radius	2	2-4
Fléch. radial du carpe	1-2	Ventrale	2-3	8+/-2

Muscles injectés	nbre de sites	Voie d'administration	Doses moyennes: U/Kg Maximum	
			Botox°	Dysport°
Fléch. ulnaire du carpe	1	Médiane	2-3	8+/-2
Petits muscles de la main	1	Ventrale (interosseux, lombricaux) Latérale 1 ère commissure	0,5-1	2+/-1
Psoas	2	Dorsale, lombaire	3+/-1	8-10
Droit fémoral	2	Ventrale	2-3	8+/-2
Ischio-jambiers internes	2-3	Dorsale	3-4	10-12
Adducteurs : masse commune	2	Médiale	3-4	10 12
faisceau inférieur	1-2	Dorsale, en dedans des ischiojambiers	2-3	8+/-2
Gastrocnémien médial, latéral	1	Dorsale	2-3	8+/-2
Solériane	2-3	Dorsale	3-4	10-12
Long fléch. des orteils	1-2	Médiale, rasant la face dorsale du tibia	2-3	8+/-2
Tibial postérieur	2	Id.	2-3	8+/-2
Long fléch. de l'hallux	1	Latérale, rasant la face dorsale de la fibula	2-3	8+/-2
Tibial antérieur	1-2	Ventrale	2+/-1	6+/-2
Long extenseur de l'hallux	1	Ventrale, entre tibial antérieur et long extenseur des orteils	2+/-1	6+/-2

Périodicité des injections :

Les trois mois d'intervalle conseillés officiellement entre deux injections sont toujours respectés et même largement dépassés, ils varient avec le type anatomo-physiologique. C'est 9 mois pour les hémiplésiques, 4-5 mois pour les diplésiques, 5-7 mois pour les tétraplésiques.

IV-3. Traitements associés :

Les injections de toxine botulique ne peuvent être un traitement isolé. Leur cible ne correspond qu'à un des éléments contribuant à la faiblesse du contrôle moteur. Le résultat attendu est une diminution des phénomènes spastiques. Après injection, la réalité des rétractions se dévoile, les schémas moteurs se modifient, les entraves orthopédiques apparaissent plus correctement. Au-delà de la prise en charge rééducative générale, des modifications d'orientation de traitement, directement induites par le résultat des injections, doivent être proposées, ce qui souligne bien la nécessité de pouvoir collaborer et intervenir dans le programme thérapeutique habituel de l'enfant en s'intégrant dans un suivi régulier.

• La rééducation passive :

Les rétractions sont les conséquences de contractions irrépressibles durant plusieurs mois d'un ou plusieurs ensembles musculo-tendineux en situation de brièveté.

1. une kinésithérapie passive faite d'étirements est intensifiée pendant la durée de la diminution de l'hypertonie résultant de l'infiltration.

2. des orthèses de posture, luttent contre le raccourcissement et limitent l'organisation de la brièveté musculo-tendineuse.
3. les plâtres successifs d'étirement sont effectués une semaine après l'injection, si les rétractions sont neurologiquement ou fonctionnellement gênantes.

- **la rééducation active :**

Son objectif est l'amélioration des contrôles moteurs. Fréquemment, après injections de toxine, les schémas moteurs se modifient.

- **Traitements médicamenteux :**

Ils ont peu de place chez les enfants IMC bénéficiant d'indication aux injections de toxine botulique. Les médecins prescrivent exceptionnellement en complément du baclofène ou quelques gouttes de benzodiazépines.

- **La chirurgie :**

Généralement, elle est secondaire au traitement par la toxine botulique qui est aussi susceptible de guider les neurotomies. Elle intervient lorsque la rétraction est rebelle aux autres modalités thérapeutiques

Chapitre V : Spasticité chez l'adulte

V-1. Rappel clinique :

La spasticité est un terme dérivé du grec spasticos et spaon. Il est employé depuis les travaux de Little en 1843. C'est une manifestation clinique rencontrée dans les lésions cérébrales et médullaires par atteinte du premier neurone moteur, et selon la définition de Lance : « la spasticité est un trouble moteur caractérisé par une augmentation de la vitesse dépendante du réflexe tendineux, liée à l'hyperexcitabilité de l'arc réflexe myotatique ».

V-2. Quand utiliser la toxine ?

Conditions nécessaires :

L'utilisation de la toxine botulique dans la spasticité de l'adulte est indiquée à condition :

- Que la spasticité ne soit pas généralisée. Pour un simple problème de distribution de dose de toxine botulique, l'indication ne doit être réservée qu'aux spasticités focales ou à des objectifs focaux dans une spasticité généralisée.
- Que les traitements conventionnels (physiothérapie et médicaments) aient été inactifs ou insuffisamment actifs.
- Que les objectifs personnalisés aient été bien définis par le patient et l'équipe le prenant en charge.

- Que la spasticité ne soit pas associée à des rétractions musculotendineuses fixées. L'injection permet parfois de faire la part entre rétraction et spasticité, et constitue un test thérapeutique.

Conditions particulières :

Certaines indications d'utilisation de la toxine botulique sont ciblées :

- Faciliter certaines activités quotidiennes par le patient ou une tierce personne : chaussage, habillage, transfert...
- Faciliter les soins d'hygiène par le patient ou une tierce personne : cette prise en charge permet de limiter les problèmes de macération cutanée, de mycoses, de coupage des ongles.
- Réduire les accès de spasmes et de trépidations qui peuvent être traumatisants ou limiter certaines activités.
- Lutter contre les douleurs secondaires aux spasmes et contractures.
- Réduire des postures inesthétiques qui peuvent être le facteur principal d'une mauvaise qualité de vie, exemple : l'abduction, rétropulsion et rotation du bras à la marche.
- Améliorer la fonction de vie.
- Retarder le moment de la chirurgie.

V-3. Utilisation dans la spasticité de l'hémiplégie vasculaire :

V-3-1. Utilisation dans la spasticité du membre inférieur après AVC :

Une analyse de la littérature à partir des bases de données Medline et Reeduc, concernant 7 études contrôlées dont principalement 2 études vs placebo et une étude vs phéno, 7 études ouvertes ou séries de cas consacrées à ce sujet et 4 études ouvertes non exclusives de ce sujet.

Nous proposons une synthèse simplifiée de ces études :

Principales indications :

- L'équinovarus :

Ou *spastic drop foot* fait l'objet des plus nombreuses publications. Il y est défini comme l'absence d'appui du talon au sol lors de la phase d'attaque ou durant tout le cycle de marche [52]-[53]-[100]-[103], certains enregistrant l'activité EMG prématurée du triceps [64]. Le terme d'équinovarus peut être préféré à celui de varus-équin car la composante d'équin domine le plus souvent. Il est essentiellement lié à l'hyperactivité du triceps et parfois à celle du LFO et du TP. Le varus a souvent plusieurs composantes : parfois TA prédominant, le plus souvent TP avec contribution du triceps, LFO et LEH. Les traitements proposés comportaient habituellement l'injection des 2 GM, du Sol, du TP voire des LFO et LEH. Dans une étude comparant 2 sites d'injection pour les GM, le résultat semblait identique, que l'injection soit faite à proximité des insertions ou à distance, en plein corps musculaire [*Childers M.K., Stacy M., Cooke D.L., Stonnington H.H. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. Am J Phys Med Rehabil 1996 ; 75 : 462-469*]. Pourtant, le triceps est un gros muscle et particulièrement le soléaire, séparé de

cloisons aponévrotiques, qui justifie plusieurs sites d'injection [92]. Dans les études qui détaillent les doses [12]-[52]-[54]-[64]-[67]-[96]-[100]-[103]-[138] celles-ci ont été : pour chaque GM, de 85 à 180 U Botox ou 200 à 500 U Dysport ; pour le Sol de 100 U Botox ou 500 U Dysport ; pour le TP de 90 à 100 U Botox ou 400 à 500 U Dysport.

Les résultats positifs portent sur la diminution du score d'Ashworth [12]-[52]-[54]-[67]-[100], la diminution de l'activité prématurée du triceps à la marche [54], l'augmentation des amplitudes articulaires passives ou actives [12]-[100], la satisfaction du patient [12]-[54]. Toutefois, BTX seule n'a pas toujours été efficace [53] et l'amélioration des paramètres temporospatiaux de la marche en particulier de la vitesse [54]-[67]-[100] n'est pas toujours constatée [12]. Un clonus gênant est parfois l'objectif principal, le plus souvent atteint [54]-[138].

N.B. :

LFO : long fléchisseur des orteils

TP / TA : tibial postérieur / tibial antérieur

LEH : long extenseur de l'hallux

LFH : long fléchisseur de l'hallux

GM : gastrocnémiens

Sol : soléaire

Score d'ashworth : (1964). Consiste à mesurer la résistance à l'étirement lors de la mobilisation d'un segment de membre :

0. Pas d'hypertonie. Tonus musculaire normal.

1. Légère hypertonie avec sensation d'accrochage ou résistance minime lorsque le segment de membre est mobilisé.
2. Hypertonie marquée mais le segment de membre est facilement fléchi (mobilisé).
3. Hypertonie considérable, le mouvement passif est difficile.
4. Hypertonie majeure, le segment est totalement rigide, le mouvement passif est impossible.

- Griffe des orteils :

Parfois présente dès le repos, elle apparaît lors de la mise debout, ou au cours de la marche. Elle provoque des douleurs, conflits de chaussage et peut contribuer au varus-équin. Le LFO est principalement impliqué, avec ou sans le LFH et parfois le *court fléchisseur des orteils* (CFO) ou Le long extenseur des orteils (LEO). La griffe peut être le symptôme principal, ou être associée à une hyperactivité du TA et/ou du TP dans un pied varus prédominant ou encore associée au triceps et/ou le TP dans un pied équin prédominant. Suputtitادا [122] en rapporte 13 cas parmi 14 AVC, traités par injection dans le LFO (50 à 75 U Botox) et le LFH (50 à 95 U Botox) avec une bonne efficacité, maximum à 8 semaines.

- Hyperextension du gros orteil :

Dystonie ou Babinski permanent, elle peut gêner le chaussage, être douloureuse et contribuer au varus. Quelques traitements isolés ont été rapportés parmi d'autres [28]-[96]. Suputtitادا en rapporte 1 cas parmi 14 AVC (75 U Botox) et 5 traumatisés crâniens [122]. En 1999, Yelnik A et al. [140] ont rapporté 11 patients traités par un total de 18 injections, avec des doses de 66 à

100 U Botox, selon que d'autres muscles étaient également traités ou non. Les résultats jugés sur le déclenchement du symptôme, la douleur et la gêne fonctionnelle étaient excellents à 15 j pour 10 patients, particulièrement lorsque le symptôme était isolé ou prédominant.

- Hyperactivité du quadriceps :

Elle gêne souvent la marche [137] mais son traitement local est rarement proposé, par crainte de provoquer une faiblesse musculaire préjudiciable. La BTX a été ponctuellement utilisée : dans le vaste latéral (60 U Botox) et le *rectus femoris* (30 U Botox), [48] ou dans les 2 quadriceps (55 et 60 U Botox) sans précision sur les chefs injectés [24].

- Les autres indications possibles :

Elles ne sont que ponctuellement citées : *tibialis anterior* [96]-[139], adducteurs [29]-[98] et ischiojambiers [98] en particulier.

Choix des doses :

Nous avons vu qu'il n'y a pas de règle générale pour le choix de la dose la plus adaptée. Différents choix ont été faits par les auteurs : dose fixe globale mais répartie différemment selon les groupes musculaires [12], dose fixe par muscle [52]-[54]-[64]-[67], ajustée au score d'Ashworth [122], au score d'Ashworth [122] associé à la taille du muscle [64]-[96] ou au degré d'implication du muscle évalué cliniquement [29]-[103]-[138]-[140]. On l'adaptera à l'effet recherché, connaissant l'effet dose sur l'intensité du résultat montré dans d'autres indications.

Durée d'efficacité :

L'efficacité maximale est observée entre la deuxième et la quatrième semaine. À 3 mois, la spasticité sur l'échelle d'Ashworth tend à revenir, sans l'atteindre, à son niveau antérieur [67]-[100]-[122] alors que l'amélioration des autres critères, notamment la gêne fonctionnelle, persiste. À 4 mois, les résultats observés par Burbaud dans le groupe traité par toxine dès J0 se sont maintenus [12]. Au sixième mois, Yelnik et al. [138] ont constaté que 57% des résultats positifs se maintenaient, chiffre atteignant 86% chez les patients dont le résultat initial était le meilleur. L'effet prolongé au-delà de 1 voire 2 ans est signalé pour quelques patients [96]-[122]. On peut supposer que cette longue durée d'efficacité par rapport à la durée théorique de 3 mois liée au mécanisme d'action de la toxine, s'explique en partie au moins par un véritable effet sur la plasticité cérébrale, l'atténuation d'un mouvement anormal ayant permis le « réveil » des antagonistes [132] et ainsi le développement durable d'une motricité plus adaptée.

Effets secondaires :

Le plus souvent aucun effet secondaire n'est rapporté, une douleur transitoire au point d'injection est parfois citée [12]-[67]-[100]. Une parésie vésicale a été observée avec une dose de 2000 U Dysport [53]. Une faiblesse musculaire est parfois signalée [28]-[52]-[54] sans retentissement fonctionnel.

V-3-2. Utilisation dans la spasticité du membre supérieur après AVC :

Quarante articles ont été revus incluant 11 études contrôlées en double insu contre placebo, 25 études ouvertes ou études de cas cliniques, trois revues et un compte rendu de consensus. Toutes les études concernaient la toxine botulique

A (Botox[®] et Dysport[®]). Une seule concerne la toxine B [18], étude ouverte de dix patients en faveur de l'efficacité de la toxine B.

L'emploi de la toxine botulique pour traiter la spasticité après AVC est relativement récent et les études sur ce sujet ont été publiées après que la toxine ait été utilisée dans l'infirmité motrice cérébrale et chez l'adulte dans les dystonies essentielles. Quelques patients après AVC avaient été inclus dans des séries plus générales [10]-[29]-[96] et la première étude contre placebo a été publiée en 1995, mais n'incluait que 12 patients post-AVC et parmi eux, seulement deux membres supérieurs [48].

Dans la plupart des études, l'efficacité de la toxine botulique A pour réduire la spasticité du membre supérieur après AVC était démontrée, bien que de nombreuses questions demeurent non résolues, la principale d'entre elles étant le réel effet de la toxine A sur la motricité et les déficiences fonctionnelles.

Tableau 8 : Toxine botulique et spasticité du membre supérieur post-AVC (Principales études contrôlées en double insu contre placebo) [118]-[6]-[17]

Auteurs	Nbre de sujets	Doses	Résultats
Simpson et al (année : 1996)	39 sujets	75, 150 ou 300 unités Botox ^o vs placebo	Une diminution du tonus musculaire au coude et au poignet était observée à la deuxième, quatrième et sixième semaine
Bakheit et al (année : 2000)	82 patients	500, 1000, 1500 U Dysport ^o vs placebo	Une diminution significative du tonus musculaire a été observée à la 4ème semaine, quelle que soit la dose de toxine par rapport au placebo. Elle se maintenait pendant les 16 semaines de suivi pour le coude et le poignet quelle que soit la dose, et pour les doigts uniquement dans le groupe ayant reçu 1000 unités.
Brashear et al. (année : 2002)	122 sujets	200 à 240 U Botox ^o vs placebo	Une diminution significative du tonus musculaire suivait le traitement par toxine et persistait pendant les douze semaines de suivi.

N.B. : L'appréciation de la diminution de la spasticité a été, dans toutes ces études, fondée sur l'échelle d'hypertonie d'Ashworth, ou l'échelle d'Ashworth modifiée, associée le plus souvent à la modification des amplitudes articulaires passives.

Dose et dilution :

Le choix de la bonne dose par muscle demeure une difficulté. Des études chez l'animal et quelques études chez l'homme, ont montré que l'importance de la dénervation est en rapport avec la dose de la toxine [35], mais la bonne dose ne ressort pas clairement des essais cliniques. Trois études contrôlées ont comparé différents dosages. Deux d'entre elles concernant différentes doses de Dysport [6]-[120] n'ont montré aucune différence significative de résultats pour 500, 1000 ou 1500 U, bien qu'il y ait une tendance pour des résultats meilleurs avec 1000 [6] ou 1500 [120] U. Dans l'étude concernant Botox [118], la réduction de la spasticité n'était observée qu'avec la dose la plus élevée (total 300 U) mais l'évaluation globale par le thérapeute et l'évaluation subjective par le patient montraient une amélioration significative, autant pour 300 que pour 75 U, mais pas pour 150 U. Enfin, certains auteurs ont suggéré que des doses relativement faibles comme un total de 100 U Botox sont suffisamment efficaces [129].

La dilution de la toxine semble jouer un rôle important. Francisco et al. (2002) ont comparé l'efficacité de deux dilutions habituelles fréquemment utilisées de toxine A : 100 U Botox dans 1 ou 2 ml de sérum physiologique. 13 patients présentant une spasticité sévère au moins un mois après un AVC ou un traumatisme crânien ont terminé l'étude randomisée sur 12 semaines, ayant reçu une moyenne de 417 U dans le groupe de haut volume et 432 U dans le groupe

de petit volume. La spasticité était diminuée sans différence significative entre les deux groupes mais avec une tendance pour des résultats meilleurs dans le groupe de grande dilution (2 ml). Gracies et al. (2003) ont montré chez 21 patients qu'une préparation de (Botox) à large volume et haute dilution était plus efficace pour réduire la spasticité du biceps brachial qu'une préparation à petit volume et basse dilution [43]. Le choix de la dose nécessaire doit être guidé par l'expérience clinique qui permet le plus souvent d'apprécier les principaux muscles concernés. Ceci inclus l'examen clinique, l'interrogatoire du patient et des soignants, beaucoup plus rarement l'électromyographie.

Une des principales questions demeurant, concerne les différents moyens d'améliorer l'efficacité locale de la toxine: dosage, dilution, nombre et sites des injections.

Toutefois, réduire le tonus musculaire ainsi qu'il est mesuré par l'échelle d'Ashworth ou les amplitudes articulaires passives ne peut résumer l'objectif de traitement et n'a guère d'importance en soi pour le patient. Le traitement doit être évalué sur la base d'amélioration motrice et fonctionnelle. Or, la véritable difficulté est de mesurer l'impact précis du traitement sur la motricité et les activités fonctionnelles.

V-3-2 a. Efficacité de la toxine botulique pour l'amélioration de la motricité et des capacités fonctionnelles :

Les échelles d'évaluation globale comme la mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF) ou l'index de Barthel se sont révélées incapables de montrer des changements après traitement en raison de leur insuffisante sensibilité [6]-[9]-[109]. La motricité du membre supérieur peut être mesurée de diverses façons : par la force musculaire, certaines taches motrices standardisées,

certaines échelles standard de motricité ou encore par des objectifs fonctionnels spécifiques.

- Force musculaire :

La toxine botulique peut évidemment induire une faiblesse du muscle traité ainsi que cela était observé par Bhakta et al. (1996) [10] pour la force de préhension après traitement des fléchisseurs de doigts. Pourtant une élévation de la force de muscles tels que flexor digitorum profundus (FDP) ou superficialis (FDS), situés près de muscles traités avec de petites doses de toxine comme le flexor carpi radialis (FCR) et le flexor carpi ulnaris (FCU) a été observée [118], Simpson et al. (1996) suggérant ainsi qu'une dose relativement faible de toxine peut induire une diminution suffisante du tonus sur certains groupes musculaires pour démasquer la fonction d'autres groupes proches. Pandyan et al.(2002) ont également observé une élévation moyenne de la force de préhension après traitement des fléchisseurs de coude et du « flexor digitorum longus ». Inversement, une amélioration de la force des muscles antagonistes peut être espérée. Ainsi une tendance à l'augmentation de la force des extenseurs de coude et une amélioration significative de la force des extenseurs de poignet et de coude ont été notées [86]-[109]-[133]. Rodriguez et al. (2000) ont quant à eux, observé une augmentation significative de la force d'extension des doigts chez 14 patients présentant une hémiplégie chronique traités par 50 U Botox dans chacun des FDP et FDS [105]. Bakheit et al. (2000) quant à eux, ont observé un effet similaire sur l'extension des doigts chez 21 patients du groupe ayant reçu la plus forte dose, mais également une diminution chez 15% d'entre eux.

- Les taches motrices :

Le Nine Hole Peg Test, le seul test standard utilisé dans les études analysées, n'a pas permis de montrer d'amélioration en dépit de la réduction de la spasticité [103]-[109]. Bien que le travail de Hurvitz et al. [56] concerne les enfants, il est à ce point de vue particulièrement intéressant. Ces auteurs ont testé quatre mouvements : le pointage devant, les mouvements rythmiques bilatéraux, la force de pince pouce-index et le « tapotement de la main » jusqu'à 24 semaines après le traitement chez neuf patients porteurs d'une infirmité motrice cérébrale ou après AVC [56]. Une amélioration apparaissait précocement pour les mouvements les moins complexes comme la pince et le tapotement, amélioration maximale entre la deuxième et la sixième semaine. Pour les mouvements les plus complexes l'amélioration apparaissait plus tardivement, au-delà de la 12^e semaine.

- Les échelles standard de motricité

Utilisant l'échelle de Fugl Meyer, Simpson et al. (1996) n'ont pas observé d'amélioration significative. Avec le Frenchay Arm Test, certains n'ont pas observé d'amélioration [120], d'autres ont noté une amélioration, particulièrement sur les fléchisseurs de poignet et des doigts, un mois après un traitement avec la dose maximale de 150 U Botox [110]. Avec le *Rivermead Motor Assessment* , Rousseaux et al. [109] ont observé une amélioration significative chez 20 patients, mais Bakheit et al. (2000) ainsi que Richardson et al. (2000) n'ont pas observé une telle amélioration.

- Objectifs fonctionnels spécifiques

Il est important, comme cela était souligné par de nombreux auteurs, d'identifier les objectifs de traitements spécifiques par patient et ainsi d'évaluer les résultats du traitement sur des outils plus spécifiques. Ainsi tous les auteurs qui ont voulu étudier avec plus de précision les incapacités individuelles ont utilisé comme base minimum d'évaluation : toilette de la paume, coupe des ongles de la main déficiente et capacité à enfiler une manche. Toutes ces études sauf une ont ainsi montré un impact positif de réduction de la spasticité. Rousseaux et al. (2002) [109] ont étudié l'utilisation de la main déficiente dans les activités domestiques au moyen d'une échelle s'intéressant à 19 items (de la préhension globale à des manipulations complexes) et certains de ces items ont permis d'observer une amélioration après traitement. Une échelle d'incapacité à huit items évalués par le patient et les soignants a été utilisée par Bhakta et al. (2000) [11] montrant ainsi une amélioration significative des incapacités du patient à la 6^e et 12^e semaine et de la charge en soins à la 6^e semaine. Panizza et al. (2000) [91] ont observé une amélioration fonctionnelle à l'aide d'un questionnaire à 15 items. Enfin Brashear et al. ont utilisé la *Disability Assessment Scale* qui inclut quatre domaines d'incapacité : hygiène, habillage, position du membre supérieur et douleur, observant une amélioration significative dans la réalisation des objectifs de traitement qui se maintenait pendant les quatre semaines de l'étude. Il s'agit de la première étude qui a utilisé une échelle d'incapacité comme critère principal d'évaluation de l'efficacité de la toxine.

Enfin, de nombreux auteurs ont utilisé une évaluation subjective globale, dans laquelle le clinicien et/ou le patient ou les soignants sont interrogés sur leur

impression subjective de modification après traitement de la spasticité, au moyen d'une échelle allant de quatre à huit points. L'amélioration significative observée à la sixième semaine persistait à la douzième pour certains auteurs mais pas pour d'autres. Notons que dans l'étude de Francisco [35], le score d'évaluation globale à la 8^e et 12^e semaine tendait à être en faveur du groupe ayant reçu la plus grande dilution de toxine.

V-3-2-a. Efficacité de la toxine sur la douleur :

Il y a peu d'informations concernant la douleur dans les études revues ici. La douleur est l'une des quatre composantes du *Disability Assessment Scale* utilisé par Brashear et al. [17] mais n'était pas la cible principale du traitement. Trois autres études mentionnent l'absence de réduction significative de la douleur. Dans une autre série, la toxine semblait soulager la douleur mais aucun détail n'est donné. Pourtant la spasticité peut conduire à différentes formes de douleur et en particulier contribuer à la douleur d'épaule de l'hémiplégique. Cette douleur peut être soulagée en traitant la spasticité du muscle sous scapulaire comme cela avait été proposé avec le phénol et plus récemment avec la toxine (250 U Dysport) [139].

V-3-2-b. Durée d'efficacité et répétition des traitements :

Le blocage de la libération d'acétylcholine par la toxine botulique n'est que transitoire. De nouvelles terminaisons nerveuses apparaissent, fonctionnelles en quelques jours à quelques semaines, par un phénomène de bourgeonnement à partir de la plaque motrice empoisonnée. Les terminaisons nerveuses originelles restent empoisonnées plusieurs mois puis retrouvent leur fonctionnalité et les terminaisons néoformées se rétractent. La paralysie dure en principe de quelques semaines à quelques mois, mais la durée clinique de l'effet peut être différente.

Les patients étaient habituellement suivis pendant 12 ou 16 semaines, parfois plus (5 mois). La spasticité évaluée sur l'échelle d'Ashworth et les amplitudes passives revient habituellement à la ligne de base après 10 à 12 semaines mais parfois se maintient jusqu'à la douzième ou seizième semaine. Il est intéressant d'observer qu'en dépit de cette efficacité probablement limitée de la toxine sur le tonus musculaire lui-même, l'amélioration fonctionnelle peut persister plus longtemps : plus de trois mois, quatre mois ou cinq mois encore que ceci n'ait pas toujours été observé. L'étude ouverte menée par Lagalla et al. [73] est particulièrement intéressante, dans laquelle 28 patients après AVC ont été traités tous les trois à cinq mois pendant deux ans ou plus. L'efficacité évaluée sur l'échelle modifiée d'Ashworth, les amplitudes passives et les activités de la vie quotidienne, était inchangée en dépit d'intervalles moyens s'allongeant entre les injections. Enfin les résultats préliminaires rapportés par Gordon et al. [41] concernant le suivi de 111 des patients étudiés par Brashear et al. [17] sont également intéressants. Ces patients ont reçu jusqu'à trois injections de 200 à 240 U Botox avec un intervalle d'au moins 12 semaines entre chacune. Le traitement était toujours considéré efficace sans diminution. L'amélioration du tonus se maintenait ou s'accroissait ainsi que l'amélioration des incapacités.

Ceci soulève la question du moment approprié pour le traitement, qui mérite d'autres études pour évaluer la possibilité d'effets différents selon le délai écoulé depuis l'AVC et ainsi la possible influence de la toxine sur la récupération. Il est possible que la réduction de la spasticité ait un effet positif sur la récupération neurologique et la plasticité neuronale, autorisant ainsi un effet permanent de la toxine botulique. Ceci est une question majeure qui mérite des investigations ultérieures précocement après AVC. Bien qu'il soit plus facile

d'évaluer l'efficacité de la toxine chez des patients dont la spasticité est considérée comme stable, il est probablement beaucoup plus important de traiter une spasticité le plus précocement pour obtenir le maximum de récupération motrice.

V-3-2-c. Quels sont les muscles qui doivent être traités ?

Les fléchisseurs de coude, de poignet et des doigts sont les cibles habituelles du traitement dans la plupart des études. À l'épaule, le traitement du muscle pectoralis major est parfois mentionné. Yelnik et al. [139] ont récemment utilisé la toxine pour traiter la spasticité du muscle sous scapulaire chez trois patients avec un bon résultat sur les douleurs, les amplitudes passives et le confort des soignants. Le traitement du triceps brachial n'est rapporté que dans une étude [56]. Concernant la main spastique, Palmer et al. [90] ont rapporté le traitement des muscles lombricaux chez un patient après traumatisme crânien.

V-3-2-d. Quel type d'hyperactivité musculaire peut être traitée ?

Bien que la spasticité soit la cible habituelle du traitement par toxine après AVC, les schémas moteurs anormaux observés peuvent être traités comme les dystonies ou les syncinésies. Van Kuijk (2002) [128] déplorait le fait que la spasticité était rarement bien définie dans les études analysées et que l'échelle d'Ashworth ne soit pas une mesure spécifique de la spasticité. Ceci est exact mais en évaluation clinique quotidienne, il n'est souvent pas facile de distinguer entre spasticité et d'autres schémas moteurs anormaux. Ainsi le terme d'hyperactivité musculaire est souvent préféré et la toxine peut probablement être considérée comme un traitement potentiel de tous les types d'hyperactivité musculaire post-AVC. Ainsi Bakheit et al. [5] rapportent huit patients chez qui

une simple injection de 500 U Dysport dans le biceps brachial ont permis de réduire une réaction syncinétique du membre supérieur (flexion du coude, abduction et élévation de l'épaule) avec un bon impact sur la marche chez sept sur huit des patients.

V-3-2-e. Place de la kinésithérapie et de l'ergothérapie :

Deux objectifs différents pour la kinésithérapie après injection de toxine doivent être clairement distingués :

Le premier est d'augmenter les résultats du traitement en facilitant la diffusion de la toxine. Hesse et al. [55] qui ont publié la seule étude sur ce sujet, ont montré que la stimulation électrique musculaire, trois fois par jour pendant trois jours après l'injection des muscles traités, augmentait significativement l'effet de la toxine. Dans les autres études, étirements et renforcement musculaire sont parfois mentionnés comme associés au traitement mais n'ont pas été spécifiquement évalués.

Le deuxième objectif de la kinésithérapie est d'augmenter l'efficacité motrice et les capacités fonctionnelles. Dans ce but, différentes options thérapeutiques doivent être considérées : étirements et mobilisations, programme de postures, facilitation des muscles antagonistes et de voisinage, ergothérapie ainsi que l'éducation du patient avec des programmes d'exercices à domicile. Un tel traitement doit être adapté aux objectifs du traitement par toxine, qui sont évidemment différents selon qu'il s'agisse d'augmenter les amplitudes passives pour améliorer la charge en soins ou qu'il s'agisse d'augmenter la motricité et les capacités fonctionnelles.

Une conférence européenne récente [131] a certes, défini que « avant l'utilisation de toxine, l'équipe doit s'assurer qu'un programme approprié de rééducation est en place et utilisable après l'injection » mais un tel programme n'a jamais été évalué. Inversement, il semble que la toxine associée à la physiothérapie réduise significativement plus la spasticité que la physiothérapie seule pour un coût additionnel faible.

En marge de toutes ces études, les auteurs d'une étude intéressante et originale menée chez des enfants IMC et des traumatisés crâniens montrent que la réduction de la spasticité après injection de toxine botulique peut augmenter la réponse normale des potentiels évoqués somesthésiques après stimulation des nerfs tibial ou médian [93]. Ce lien possible entre spasticité et sensibilité est intéressant.

V-4. Utilisation dans la spasticité de la sclérose en plaque :

L'utilisation de la toxine botulique dans la SEP est courante et documenté dans la littérature ([13]-[15]-[27]-[57]-[125]). L'objectif thérapeutique est de réduire le handicap induit par la spasticité.

Le problème thérapeutique posé par la spasticité dans la SEP doit tenir compte du handicap global bien sûr, mais aussi de la qualité de la fonction motrice sous jacente. La spasticité peut effectivement masquer un déficit musculaire massif, elle sera alors utile, notamment lors des transferts avec un verrouillage quadricipital spastique. La place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité concerne la spasticité focalisée avec comme principales indications :

- Amélioration de la qualité de la marche, lors d'une spasticité focalisée, notamment lors de la spasticité du triceps sural responsable d'un équin et entraînant un accrochage du pied.
- Traitement de confort dans le cadre d'une spasticité diffuse dans le but d'améliorer le positionnement au fauteuil et les soins de nursing avec une indication intéressante au niveau des adducteurs de hanche au membre inférieur ou au niveau des fléchisseurs du coude et des adducteurs d'épaule au membre supérieur.

Différents cas de figure peuvent être envisagés.

Le premier concerne les patients présentant un handicap modéré avec des performances de marche largement conservées. Le problème thérapeutique sera bien celui d'une spasticité focale gênante sur le plan fonctionnel en l'occurrence la marche. Les muscles le plus souvent concernés sont ceux de la loge postérieure (triceps sural, fléchisseurs des orteils ...). L'objectif thérapeutique est alors clair, et l'indication est sans ambiguïté. Aucune étude de dose n'a été réalisée dans ce contexte, il faut donc se référer aux études précédentes concernant des muscles similaires mais dans un contexte pathologique différent comme pour l'hémiplégie vasculaire ou l'infirme moteur cérébral.

Le deuxième cas de figure est celui des personnes lourdement handicapées, confinées au fauteuil. Certains bénéficieront d'un traitement général avec un bon résultat, d'autres seront gênés par des éléments focaux. Au premier rang de cette spasticité focale se trouve la spasticité des adducteurs qui pose problème pour les soins de nursing et la station assise. Les ischio-jambiers, fléchisseurs du genou, peuvent également être concernés. Au membre supérieur l'injection des fléchisseurs de coude peut faciliter l'habillage et améliorer le confort.

La dernière situation concerne les personnes avec un handicap intermédiaire, et donc un périmètre de marche réduit à quelques mètres. Le déficit musculaire est souvent important, masqué par la spasticité. Cette dernière est donc fonctionnellement utile et doit être respectée car elle permet une petite autonomie de déplacement debout et favorise les transferts. Un traitement général par voie orale ou par pompe de baclofène risque d'être un échec sur le plan de la station debout et de la déambulation avec une perte d'autonomie. Après une analyse clinique précise une injection de toxine sur un groupe musculaire ciblé peut permettre une amélioration du confort en limitant la perte d'autonomie.

Au total, la toxine botulique a une place à part entière dans le traitement de la spasticité chez les patients atteints de SEP. Deux situations particulières sont à souligner : l'indication dans la spasticité focale qui ne se discute pas, et le traitement d'un groupe musculaire ciblé dans un contexte de spasticité diffuse pour à la fois améliorer la qualité de vie et préserver la spasticité utile.

V-5. Place dans le traitement de l'hyperactivité vésicale :

L'utilisation de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale est récente mais d'emblée est apparue comme une avancée majeure pour traiter les fuites urinaires rebelles des malades neurologiques.

L'hyperactivité vésicale est le terme qui a remplacé depuis 2002 celui d'instabilité vésicale dont l'usage était réservé aux vessies non neurogènes. Selon l'International Continence Society [1], l'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique défini par des urgences mictionnelles, avec ou sans incontinence par urgence, habituellement associées à une pollakiurie et une nycturie. Ces urgences mictionnelles ou impériosités sont définies par un besoin soudain et

impérieux d'uriner ; leur étiologie peut être neurogène ou non neurogène mais exclut la cystite infectieuse banale. Lorsque des anomalies urodynamiques à type de contractions vésicales précoces et désinhibées sont observées, le terme devient une hyperactivité du détrusor.

Les vessies neurogènes centrales par paratétraplégie traumatique ou par sclérose en plaques entraînent très fréquemment des anomalies urodynamiques et cliniques alors que dans le cas d'une hyperactivité non neurogène, les anomalies urodynamiques ne sont retrouvées que dans 70% des cas et sans corrélation avec la réponse aux anticholinergiques.

Pour les vessies neurologiques, le traitement anticholinergique est associé le plus souvent à des autosondages intermittents compte tenu d'une rétention par dyssynergie sphinctérienne. Ces autosondages rendent possible tout procédé qui paralyse le détrusor. Le mode de vidange vésical sera inchangé mais les fuites par hyperactivité du détrusor entre les sondages vont disparaître.

Dans le cadre des hyperactivités non neurogènes, le traitement par anticholinergique permet d'obtenir une continence dans 50% ; un traitement rééducatif et comportemental est souvent associé. Ces malades vident bien leur vessie et ne sont pas prêts à s'autosonder, ce qui rend plus prudent l'indication de la toxine et la recherche de la dose minimale efficace.

Quel que soit le produit, les anticholinergiques ont des effets secondaires fréquents principalement à type de sécheresse buccale, constipation, vertiges, somnolence.

Leur mauvaise tolérance ou leur absence d'efficacité a fait proposer les instillations intravésicales d'antagonistes des récepteurs vanilloïdes (capsaïcine,

résinifératoxine), mais ces drogues ne sont pas disponibles en clinique. Leur mode d'action se situe au niveau des récepteurs de fibres C des voies sensibles. Il n'y a pas de rétention induite mais l'efficacité de la capsaïcine est inférieure à celle de la toxine avec une durée d'action moyenne inférieure, de l'ordre de 1 à 6 mois. Ces données ont été confirmées par une étude prospective randomisée [38] résinifératoxine versus toxine.

La neuromodulation des racines sacrées est une technique coûteuse qui nécessite l'implantation d'une électrode et d'un stimulateur ; les résultats sont inconstants dans les vessies neurogènes.

La chirurgie d'agrandissement vésical par patch iléal est une alternative qui doit être envisagée en dernier, compte tenu de la morbidité de ce procédé qui restaure une continence dans 80% des cas mais entraîne une fois sur quatre des résidus nécessitant des autosondages.

Ainsi la place de la toxine intervient dans un algorithme de décision thérapeutique (**Figure 11**) après les anticholinergiques compte tenu de son caractère faiblement invasif.

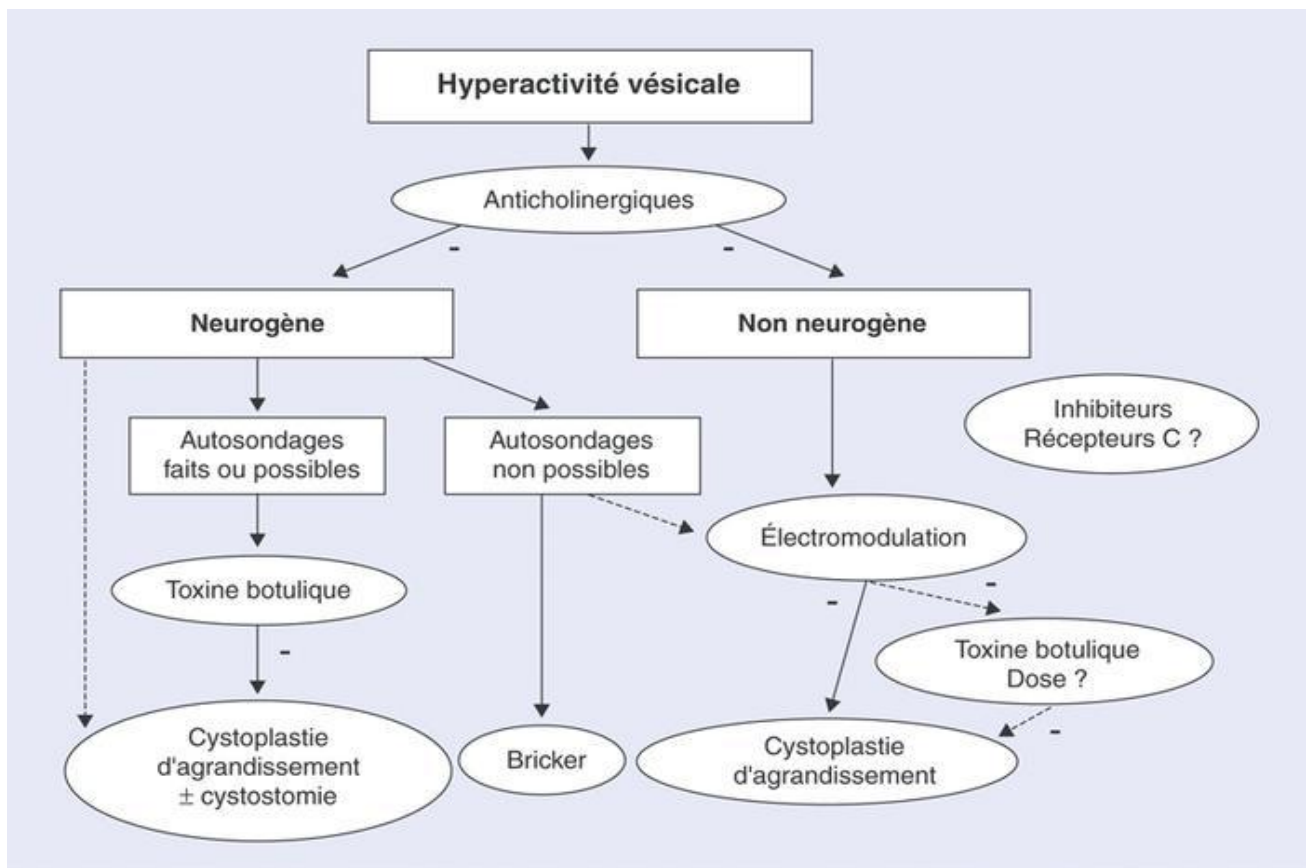


Figure 11: Algorithme de décisions thérapeutiques en présence d'une hyperactivité vésicale selon l'étiologie neurogène centrale ou non neurogène. Le signe - signifie : absence d'efficacité clinique. [143]

Le mécanisme d'action de la toxine botulique est illustré dans la figure 12 :

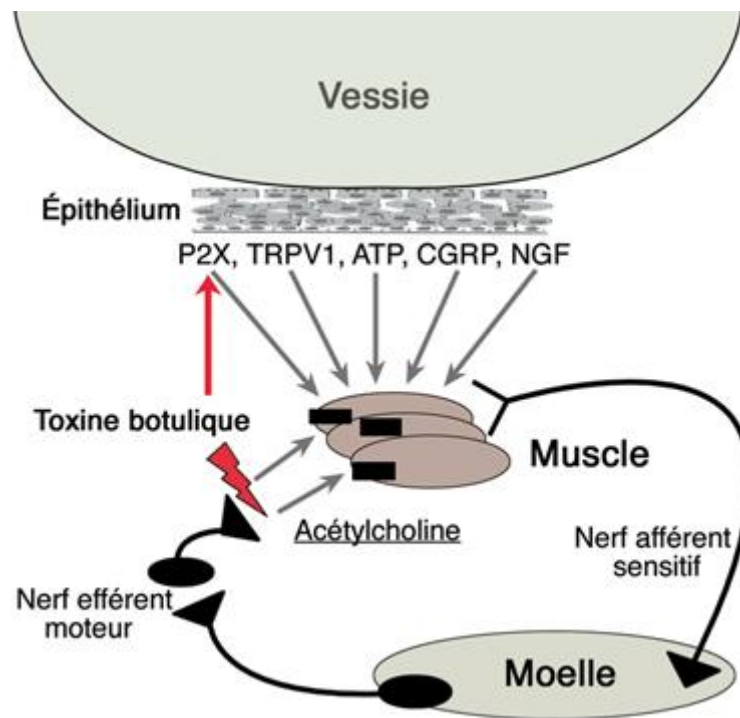


Figure 12: Mécanisme d'action de la toxine botulique. Blocage par la toxine de la transmission neuromusculaire par inhibition de la libération quantique d'acétylcholine. Action de la toxine au niveau des peptides de la couche sous-épithéliale du détrusor. ATP : adénosine triphosphate ; CGRP: *calcitonin gene-related peptide* ; NGF : *nerve growth factor* . [143]

V-4-1. Injection de la toxine :

Les injections intravésicales de la toxine botulique sont réalisées en ambulatoire ou en hospitalisation de jour.

L'uroculture préopératoire doit être stérile. Une antibioprophylaxie juste avant l'injection est optionnelle, par prise per os de fluoroquinolone ou céphalosporine. L'anesthésie locale se fait par instillation intravésicale de 40 ml de lidocaïne à 2% maintenue pendant 20 minutes puis évacuation par sondage. Chez les patients conservant une sensibilité viscérale et périnéale, ou par préférence des malades, une neuroleptanalgie ou anesthésie générale sera proposée.

Les patients à haut risque de présenter des manifestations d'hyperréflexivité autonome (HRA) lors des manoeuvres endo-urétrales, et notamment les patients blessés médullaires de niveau supérieur ou égal à T6, ont un contrôle tensionnel continu.

Technique d'injection de la toxine botulique : (figure 10)

Les injections sont réalisées en milieu urologique sous contrôle endoscopique (figure 10) et après remplissage vésical avec 100 ml de sérum physiologique. L'injection sera réalisée par l'intermédiaire d'une aiguille souple 23 G, 35 cm de long, lors d'une cystoscopie (plus facile avec cystoscope rigide qu'avec un fibroscope souple). Le détrusor est injecté en 20 à 30 sites selon les auteurs, épargnant la région trigonale, respectivement 4 à 6 points dans les zones suivantes : face postérieure, supérieure, latérales. Les injections sont réalisées dans la partie superficielle du muscle détrusor. Chaque seringue sera reconnectée à la suivante en prenant soin de garder l'aiguille dans le muscle pour éviter un reflux du sérum intravésical dans la tubulure. Il n'est pas laissé de sonde dans la vessie et le malade peut reprendre ses mictions spontanées ou par autosondage.

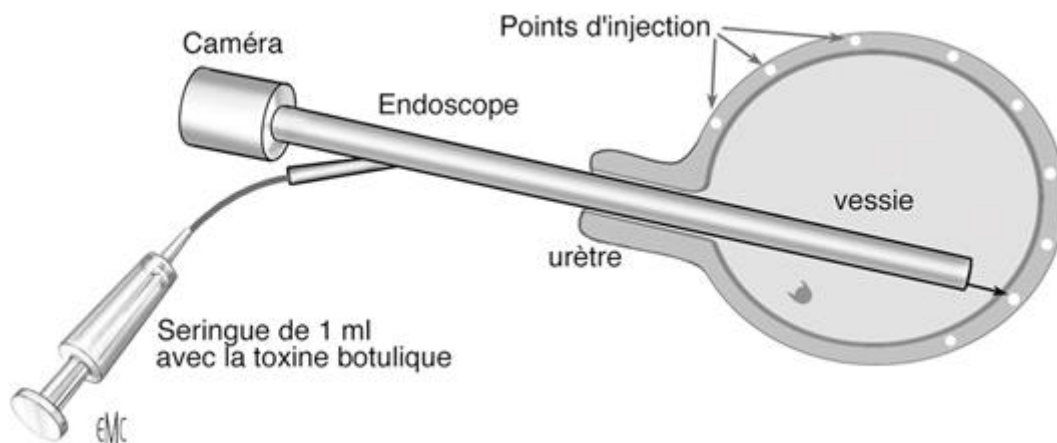


Figure 13 : Technique d'injection de la toxine botulique. Une cystoscopie permet de repérer successivement les points d'injections dans la musculature superficielle. Les sites sont : les faces latérales, la face supérieure et la face postérieure rétrotrigonale. L'aiguille est insérée sous contrôle visuel. La tubulure de l'aiguille est reliée à une seringue de 1 ml remplie de toxine botulique diluée. [143]

La dose injectée à chaque ponction est le plus souvent 1 ml pour Botox[®], 0,25 ml pour Dysport[®]. Les injections ont été décrites initialement [113] en intramusculaire par assimilation aux autres indications dans le muscle strié.

Toutefois, Flynn [34] a montré que des injections dans la couche sous-épithéliale apportaient une efficacité, ce qui pourrait amener à reconsidérer la technique d'injection. Ces injections plus superficielles sont bien adaptées à une procédure par un fibroscope souple qui est moins douloureuse que par une cystoscopie rigide. Par ailleurs, les données récentes sur un mode d'action au niveau des neuromédiateurs sous-épithéliaux sont aussi en faveur de cette modalité.

Il sera nécessaire d'établir la valeur respective et les indications préférentielles des différentes modalités techniques concernant le nombre total de points injectés, le volume injecté par point, les zones injectées, la profondeur de l'injection.

V-4-2. Résultats dans l'hyperactivité neurogène :

La première description d'injection intradétrusor a été rapportée par Schuch [113] avec la toxine botulique de type A (Botox[®]) chez des patients ayant une incontinence urinaire par vessie neurogène centrale hyperactive post-traumatisme médullaire ; cette incontinence persistait en dépit des traitements anticholinergiques et des autosondages. Une continence complète a été obtenue dans 17 cas sur 19 évalués et a permis un arrêt complet des anticholinergiques ou une diminution du traitement. Sur le plan urodynamique, la capacité vésicale maximale a été significativement augmentée (passant en moyenne de 296 ml à 480 ml) ainsi que le volume réflexe d'apparition de la première contraction (de 215 à 415 ml) et le résidu postmictionnel (de 261 à 490 ml). La pression maximale permictionnelle du détrusor a été significativement diminuée (de 66 à 35 cmH₂ O).

La toxine botulique A (Botox[®]) à la dose de 300 unités a été plus efficace que 250 unités utilisées sur les premiers patients. Les injections du détrusor ont été réalisées dans le muscle superficiel par voie cystoscopique, réparties sur 30 points (1 ml par point), en excluant le trigone. Aucun effet secondaire ni complication n'a été rapporté ; la durée moyenne de la paralysie vésicale a été de 9 mois. Ces résultats ont été confirmés par Schulte-Baukloh [114] chez 20 enfants porteurs d'une vessie neurogène dont 16 par myéloméningocèle.

Une étude multicentrique européenne [102] portant sur 200 cas avec 300 unités de Botox[®] a révélé que 4,5% seulement ont été non répondeurs. Les répondeurs ont été continents à 3 mois dans 73% des cas, améliorés pour les autres. Ce taux de continence fut retrouvé à 9 mois. Parallèlement, il existait une amélioration statistiquement significative à 3 mois des paramètres urodynamiques, y compris de la compliànce vésicale. Aucun effet secondaire de la toxine n'a été observé et 27% des malades ont pu arrêter les anticholinergiques.

Dans une étude prospective randomisée contre placebo, la toxine a montré sa supériorité clinique et urodynamique à la dose de 200 et 300 unités de Botox[®] [115] sur 6 mois.

La toxine Dysport[®] à 750 et 1 000 unités a montré également une efficacité mais les séries rapportées sont peu nombreuses [49] avec un nombre limité de malades. Quelques cas de faiblesse musculaire sont survenus pour une dose de 1 000 unités ; aussi, une dose de 500 à 750 unités est recommandée. La durée et l'efficacité de la toxine Dysport[®] versus Botox[®] n'ont pas fait l'objet d'étude comparative randomisée.

La répétition des doses de toxine A apporte un effet clinique et urodynamique [49] mais aucune étude n'a rapporté avec précision le taux d'efficacité ainsi que la durée d'efficacité en fonction du nombre et de la répétition des injections.

Toutes les études ont été rapportées avec l'association initiale d'anticholinergiques et de toxine, ce qui laisse présager que la toxine seule a un effet bénéfique moindre. Les critères de sélection des malades qui nécessitent cette association ne sont pas connus.

V-4-3. Résultats dans l'hyperactivité non neurogène :

L'utilisation de la toxine dans cette indication est apparue plus récemment mais son évaluation est beaucoup plus difficile car les symptômes sont hétérogènes et l'incontinence inconstante. Les anomalies physiopathologiques sont également mal connues et font intervenir des facteurs psychogènes associés.

Les doses décrites sont variables, tantôt proches des doses des cas neurologiques, tantôt inférieures pour éviter le risque de rétention et la nécessité d'autosondage pour un sujet qui vidait jusqu'alors bien sa vessie. Une réponse clinique bonne ou très bonne a été rapportée dans 60 à 80% des cas avec des doses de 100 à 300 unités de Botox[®] [112]-[72]. Les données urodynamiques ont montré à 6 semaines pour Schmid [112] une amélioration de la capacité vésicale (261 à 2 426 ml) et un premier besoin plus tardif (152 à 256 cmH₂ O). Les rétentions ont été peu fréquentes (deux sur 40 patients) et transitoires. La durée d'efficacité fut de 5 à 9 mois.

Dans l'hyperactivité vésicale postobstruction sous-vésicale de l'homme, Kuo [72] a rapporté huit améliorations sur dix cas.

Une injection sous-épithéliale avec 150 unités de Botox[®] en zone rétrotrigonale apporterait une amélioration du score symptomatique de 50% pour Flynn [34] mais sur seulement sept patients. C'est une perspective qui demande à être étudiée sur une série plus large et comparative.

V-4-4. Cas particulier de la toxine B :

Peu d'études ont été rapportées. L'efficacité dans la vessie neurogène centrale a permis une continence complète pendant 4 mois dans un cas de sclérose en plaques [30] ; ce bénéfice a été confirmé dans deux autres cas [101]-[97] chez des sujets devenus résistants à la toxine A. Dans l'hyperactivité non neurogène, une étude d'escalade de doses [31] a établi qu'une durée d'action de 3 mois était obtenue avec une dose de 10 000 à 15 000 unités. Compte tenu de la durée d'action plus courte de la toxine botulique B, il est préférable de ne pas l'utiliser d'emblée mais de la réserver aux cas de résistance primaire ou secondaire à la toxine A. La sélectivité sérotypique des anticorps et la sélectivité sérotypique d'action sur les protéines de stockage expliquent ce type de réponse indépendante entre les deux toxines.

Chapitre VI : Toxine botulique et traumatisme crânien

VI-1. Rappel clinique :

L'origine de l'hypertonie observée chez le patient traumatisé crânien ne peut pas être considérée comme uniquement spastique, en particulier durant la phase initiale. Les lésions du système nerveux central sont disséminées, corticales et sous-corticales, de mécanisme primaire macrolésionnel (hémorragie, contusions) ou microlésionnel (lésions axonales diffuses). Elles peuvent également être secondaires, en rapport avec un oedème cérébral, des anomalies métaboliques, ou bien encore des phénomènes ischémiques [23]. L'ensemble des systèmes moteurs effecteurs et de contrôle cortical et sous-cortical peut être concerné et entraîner des troubles complexes du tonus. La souffrance du tronc cérébral liée à l'ébranlement mécanique par décélération brutale, à la pression exercée par un engagement temporal ou axial mésencéphalique, ou encore à des lésions ischémiques peut être à l'origine d'importantes réactions neurovégétatives s'accompagnant de spasmes en flexion et/ou extension suivant la localisation des lésions. Quand ces éléments perdurent durant une phase d'éveil prolongée ou stagnante, les désordres toniques, moteurs et posturaux qu'ils engendrent sont source de douleurs et de rétractions, susceptibles d'amputer le capital orthopédique du patient [8]-[77]-[81]. Des dystonies précoces, réputées plus rares, peuvent également enrichir la séméiologie des troubles moteurs du traumatisé crânien.

VI-2. Utilisation de la toxine botulique chez les patients traumatisés crâniens :

La TB du fait de son innocuité, de son caractère réversible, de son mode d'administration simple et de son effet potentiellement antalgique [135] peut représenter une alternative intéressante à l'utilisation des antalgiques et antispasmodiques oraux employés pour lutter contre les phénomènes hypertoniques, mais pouvant avoir des effets secondaires particulièrement néfastes sur l'état de vigilance de ces patients.

Son utilisation est d'autant plus justifiée que l'hypertonie en cause est suffisamment localisée et retentissante sur le confort du patient.

On peut se demander si ce traitement, en libérant précocement une partie de la motricité résiduelle fonctionnelle, notamment au niveau des membres supérieurs, ne pourrait pas avoir un rôle favorable sur la qualité de l'éveil. Des travaux récents [93] ont déjà montré des modifications des réponses corticales (PES par stimulation des nerfs médian et tibial postérieur) après injection de TB au niveau des membres d'enfants infirmes moteurs cérébraux et de traumatisés crâniens.

Tableau 9 : Revue de la littérature dans les traumatismes crâniens [94]-[136]-[66]-[132]

Auteurs	Indications	Résultats
Pavesi et al. (année : 1998)	Spasticité du membre supérieur chez 6 patients traumatisés crâniens sévères (GCS < 8)	Après évaluation clinique à 1 semaine, 1, 3,6 et 12 mois : <ul style="list-style-type: none"> • 5/6 patients ont obtenu une réduction de l'hypertonie spastique mesurée par le score d'Ashworth et une amélioration des amplitudes articulaires. • 2 patients ont pu à nouveau écrire. • Contrôle des phénomènes douloureux liés à l'hypertonie dans tous les cas. • Un patient en état végétatif chronique n'a pas obtenu d'amélioration.
Yablon et al. (année : 1996)	Spasticité des fléch. du poignet de 21 patients traumatisés crâniens (spasticité sévère et résistante aux traitements habituels).	2 à 4 semaines après l'injection : réduction de l'hypertonie spastique et amélioration significative des amplitudes articulaires, quel que soit le délai post-traumatique.
Keren et al. (année : 2001)	Traumatisme crânien sévère chez un jeune homme de 22 ans (GCS initial à 3)	Après un éveil qui fut lent (cognitif et moteur) et la mise en place d'un programme d'injection de TB intéressant successivement les fléch. du poignet et des doigts gauches, le SCM et le trapèze gauches, et enfin le biceps, le triceps et les extenseurs du carpe droit : <ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de préhension usuelle, de prise alimentaire et d'écriture. • Amélioration de l'équilibre debout. • Diminution d'un tremblement du membre supérieur droit.
Wilson et al. (année : 1997)	Hémiparésie gauche chez un patient traumatisé crânien	A 1 et 4 semaines post-injection de TB dans le triceps sural gauche : réduction de l'asymétrie des pas et amélioration de la vitesse de marche.

Chapitre VII : Toxine botulique et céphalées

L'utilisation de la toxine botulique dans les céphalées est une technique récente. De plus en plus d'études lui sont consacrées. Cependant, malgré le nombre important d'études publiées, les résultats restent contradictoires. Il est en effet difficile de conclure à l'efficacité ou l'absence d'efficacité de cette technique actuellement étant donnée la disparité des études cliniques. Malgré tout, certains résultats sont encourageants et des études portant sur de grandes séries de patients doivent être entreprises.

L'effet antalgique de la toxine botulique est apparu assez tôt dans l'utilisation de ce produit dans les essais sur la dystonie cervicale ou l'effet antalgique apparaissait de façon particulièrement précoce et intense. Cet effet était attribué à l'effet myorelaxant du produit. L'effet antalgique de la toxine a ensuite été testé dans des syndromes douloureux tels les douleurs myofaciales, le syndrome du défilé thoracique ou les douleurs dorsales, ainsi que dans les céphalées primitives (céphalées de tension, migraine, algie vasculaire de la face et céphalées cervicogéniques).

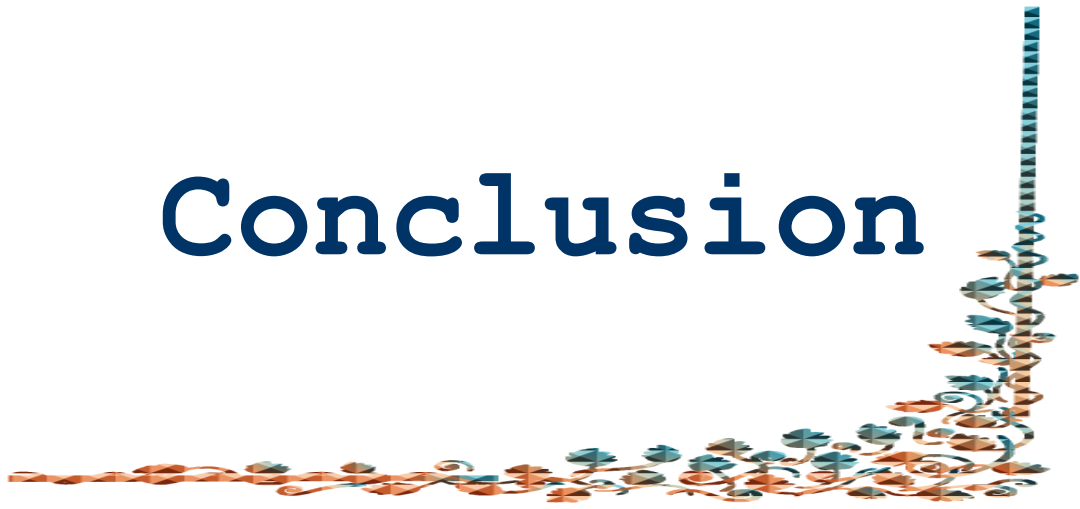
Etudes cliniques :

Tableau 10 : Principales études réalisées à propos de l'utilisation de la toxine botulique dans les céphalées [117]-[108]-[37]-[106]

Indications	Auteurs	Nbre de patients	Doses de TB	Résultats
MIGRAINES	Silberstein et al. (année : 2000)	123 patients avec 2 à 8 crises de migraines/ mois	25 ou 75 U de Botox ^o ou placebo	Diminution de la fréquence des crises au 3 ^{ème} mois, et de l'intensité des douleurs aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} mois dans le groupe recevant 25 U vs le groupe placebo. Aucune différence n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe recevant 75 U.
CEPHALEES DE TENSION	Rollnik et al (année : 2000)	21 patients -	200 UI de Botox ^o ou placebo 500 UI de Dysport ^o vs placebo	Après 4, 8 et 12 semaines, aucune différence n'avait été observée dans les 2 groupes. Réduction significative de l'activité électromyographique dans différents muscles de la face et du cou, mais aucun effet sur les céphalées.
CEPHALEES CERVICOGENI- QUES	Freund et Schwartz (année : 2000)	30 patients	100 UI de Botox ^o ou de placebo	L'examen de contrôle après 4 semaines montrait une réduction significative de la douleur dans le groupe Botox ^o
ALGIES VASCULAIRES DE LA FACE	Robbins (année : 2000)	4 patients avec des AVF chroniques et 2 patients avec des AVF épisodi-ques	24 UI de Botox ^o	Deux patients ont observé un soulagement total des douleurs, 2 patients ont ressenti un effet modéré avec une réduction de la fréquence des céphalées et 2 patients n'ont ressenti aucun effet.

Dans le traitement de ces céphalées, l'utilisation systématique de ce traitement n'est pas encore d'actualité.

Conclusion



L'efficacité du traitement par la toxine botulique est actuellement bien établie dans certaines affections. En neurologie, il y a un effet bénéfique dans environ 90% des blépharospasmes, 70% des dystonies oro-mandibulaires et des torticolis spasmodiques, 50% des dystonies des extrémités. Les résultats sont moins bons dans la crampe de l'écrivain. L'effet peut être important sur la douleur qui accompagne certaines dystonies focales, comme le torticolis spasmodique. Le traitement est simple et peut être pratiqué ambulatoirement. En règle générale, l'effet du traitement apparaît après 1 à 7 jours, il atteint son efficacité maximale après 7 à 15 jours et dure de 60 à 100 jours.

Les effets secondaires indésirables sont la faiblesse, voire la paralysie qui peut survenir chez des patients particulièrement sensibles, avec un ptosis et parfois même une diplopie à la suite d'injections périorbiculaires ou une paralysie faciale. Ces effets non souhaités imposent la prudence lors de l'initiation des traitements, en particulier lorsqu'ils visent la musculature du cou et du pharynx. Ils peuvent en effet s'accompagner transitoirement d'une dysphonie et de troubles de la déglutition.

L'efficacité au long cours du traitement par la toxine n'est pas encore connue avec précision. Il convient pour l'heure actuelle d'utiliser les doses minimales efficaces et d'espacer autant que possible les injections. Lorsque le traitement s'avère inefficace, le recours à d'autres traitements médicamenteux ou chirurgicaux peut être envisagé.

En général, la toxine botulique est un traitement en pleine expansion, aux perspectives multiples. Les études futures devront préciser les risques toxiques à long terme, l'effet à long terme et la tolérance des patients par rapport aux

injections répétées, la place de la toxine par rapport à la chirurgie (neurotomie en particulier), ainsi que le cout des injections en comparaison avec les autres techniques.

Résumés



Résumé

La toxine botulique, une neurotoxine connue pour son action paralysante suite à une toxi-infection alimentaire, utilisée actuellement pour des fins thérapeutiques dans la mesure de réduire l'activité des muscles hyperactifs, offrant ainsi une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique employé spécialement en neurologie, mais aussi en plusieurs autres spécialités.

L'objectif de notre travail était de mettre le point sur les différentes utilisations thérapeutiques de la toxine botulique en neurologie, précisant pour chaque affection, la durée du traitement, les modalités d'administration du produit et le degré d'efficacité.

En général, l'effet apparaît 1 à 7 jours suivant l'injection du médicament, et la modalité du traitement est fonction de l'affection à traiter et aussi fonction du patient.

Des effets indésirables peuvent apparaître comme avec les autres médicaments, de même qu'il y a un risque toxique à long terme qu'il faut considérer pour trouver la meilleure modalité du traitement efficace à chaque patient.

Les études réalisées dans ce sens indiquent, en effet, que la toxine botulique trouve amplement sa place dans le traitement d'un certain nombre d'affections neurologiques et que les résultats sont encourageants, pourvu qu'on tienne compte des effets indésirables, de la dose optimale et des modalités d'administration du médicament pour chaque patient.

Les meilleurs résultats sont obtenus pour les blépharospasmes et les dystonies oro-mandibulaires, suivis par le torticolis spasmodique et les dystonies des extrémités.

Le bénéfice obtenu est représenté aussi bien par la réduction de la spasticité et de la douleur dans certaines affections, que par une amélioration considérable des capacités fonctionnelles.

L'utilisation de la toxine botulique dans le traitement de la dystonie focale s'avère être une perspective d'avenir intéressante, tout en gardant à l'esprit que le recours à d'autres traitements médicamenteux ou à la chirurgie peut être inclus dans la stratégie thérapeutique globale.

Summary

Botulinum toxin, a neurotoxin known for his crippling effect after a food poisoning, currently used for therapeutic purposes to the extent of reducing the activity of hyperactive muscles, providing an option more in the therapeutic arsenal used especially in neurology, and also in many other specialties.

The objective of our work was to review the various therapeutic uses of botulinum toxin in neurology, specifying for each condition, the duration of treatment, the administration of the product and the degree of efficiency.

In general, the effect appears 1 to 7 days after injection of the drug, and the modality of treatment depends on the condition to be treated and also depending on the patient.

Side effects may occur as with other drugs, even there is a toxic risk in the long term should be considered to find the best effective treatment modality for each patient.

The realized studies in this direction indicate, in fact, that the botulinic toxin finds fully his place in the treatment of a number of neurological affections and that the results are encouraging, provided that one takes account of the undesirable effects, optimum dose and methods of administration of the medicine for every patient.

The better results are obtained for blepharospasms and oro-mandibular dystonia, follow by spasmodic stiff neck and the extremities' dystonia. The obtained profit is represented just as well by the reduction of the spasticity and

pain in certain affections, that by a considerable improvement of the functional capacities.

The use of the botulinic toxin in the treatment of focal dystonia proves itself to be an interesting perspective for the future, all while keeping to the spirit that the recourse to other medicinal treatments or to surgery can be included in the global therapeutic strategy.

ملخص

السمين البخصي مادة معروفة بمفعولها المؤدي إلى الشلل تبعا للتسمم الغدائي، يستعمل حاليا لأهداف علاجية وذلك بتقليل النشاط الحركي لعضلات في عدة إختصاصات.

نهدف من خلال هذا البحث تسليط الضوء على الاستعمالات العلاجية المتعددة للسمين البخصي مع توضيح لكل داء، مدة العلاج، طريقة الاستعمال ودرجة فعاليته.

على العموم يظهر المفعول من يوم إلى سبعة أيام بعد حقن الدواء، مع أن طريقة الاستعمال رهينة باسم الدواء المستعمل، بالداء المعالج و كذلك بالمريض المعني.

نتائج سلبية قد تظهر كما هو الشأن بالنسبة لباقي الأدوية، بالإضافة إلى التعرض لخطر التسمم على المدى البعيد الذي يجب أن يأخذ بعين الإعتبار بهدف إيجاد الطريقة المثلى للعلاج الفعال لكل مريض.

إن استعمال السمين البخصي كعلاج للتشنج الموضعي يعني أمالا مهمة بالنسبة للمستقبل دون أن نغفل أن اللجوء إلى علاجات طبية أخرى أو إلى الجراحة يظل قائما.

Bibliographie



- [1] **ABRAMS P., CARDOZO L., FALL M., GRIFFITHS D., ROSIER P., ULMSTEN U., ET AL.**
The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society *Neurol. Urodyn.* 2002 ; 21 : 167-178
- [2] **ALLERGAN FRANCE S**
Botox: dossier scientifique (2001)
- [3] **AWAAD Y, TAYEM H ELGAMAL A, COYNE M.F**
Treatment of childhood myoclonus with botulinum toxin A
J. child. Neurol. 1999, 14, 781-786.
- [4] **BAKAR M, ZARIFOGLU M, BORA I, TURAN F, SEN C, OGUL E**
Treatment of heridity trembling chin with botulinum toxin
Mov.Disord. ; 1998, vol. 13, n°5, pp. 858-863
- [5] **BAKHEIT A.M.O., SAWYER J.**
The effects of botulinum toxin treatment on associated reactions of the upper limb on hemiplegic gait - a pilot study *Disability and rehabilitation* 2002 ; 24 : 519-522

- [6] **BAKHEIT A.M.O., THILMANN A.F., WARD A.B., POEWE W., WISSEL J., MULLER J., ET AL.**
A randomized double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of Botulinum Toxin Type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke *Stroke* 2000; 31 : 2402-2406
- [7] **BAKHEIT A.M., PITTOCK S., MOORE A.P., WURKER M., OTTO S., ERBGUTH F., COXON L.**
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke *Eur J Neurol* 2001 ; 8 : 559-565
- [8] **BARAT M., MAZAUX J.M., DAVERAT P., GAUJARD E.**
Aspects cliniques du traumatisé crânien en rééducation. **J Pélissier, M Barat, J.M Mazaux** Traumatisme crânien grave et médecine de rééducation Paris Masson: 1991; 101-110.
- [9] **BARNES M.P.**
Experience of botulinum toxin in the management of spasticity *Eur J Neurology* 1997 ; 4 : S33-S36
- [10] **BHAKTA B.B., COZENS J.A., BAMFORD J.M., CHAMBERLAIN M.A.**
Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 61 : 30-35

- [11] **BHAKTA B.B., COZENS J.A., CHAMBERLAIN M.A., BAMFORD J.M.**
Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomized double blind placebo controlled trial *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 217-221
- [12] **BURBAUD P., WIART L, DUBOS J.L., GAUJARD E., DEBELLEIX X., JOSEPH P.A., MAZAUX J.M., BIOULAC B., BARAT M., LAGUENY A.**
A randomized double blind placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiplegic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 61 : 265-269
- [13] **BIANCHI I, MONALDI F, PAOLUCCI S, IANI C, LAQUANITI F.**
Quantitative analysis of the pendulum test : application to multiple sclerosis patients treated with botulinum toxin. *Funkt neurol* 1999; 14 : 79-92
- [14] **BLASI J., CHAPMAN E.R., LINK E., BINZ T., YAMASAKI S., DE CAMILLI P. , ET AL.**
Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25 *Nature* 1993 ; 365 : 160-163
- [15] **BORG-STEIN J, PINE ZM, MILLER JR, BRIN MF.**
Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. New observations. *Am J Phys Med Rehab* 1993, 72 : 364-368

- [16] **BOYRD R, GRAHAM H.K**
Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome.
Eur J Neurol 1997, 4, S15-22.
- [17] **BRASHEAR A., GORDON M. F., ELOVIC E., KASSICIEH D., MARCINIAK C., DO M., LEE C.H., JENKINS S., TURKEL C.**
Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 395-400
- [18] **BRASHEAR A., MC AFEE A.L., KUHN E.R., AMBROSIUS W.T.**
Treatment with botulinum toxin type B for upper-limb spasticity *Arch Phys Med Rehabil* 2003 ; 84 : 103-107
- [19] **CALACE P., CORTESE G., PISCOPO R., DELLE VOLPE G., GAGLIARDI V., MAGLI A. ET AL.**
Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin A: long-term results *Eur. J. Ophthalmol.* 2003 ; 13 : 331-336
- [20] **CAPERAN A, SOULAYROL S, PENOT-RRAYON C, BEAULIEU J.P**
Traitements par injections locales de la toxine botulique en neurologie (indications et résultats).
La presse médicale 5 juin 1993,22, n°20 : 957-963

- [21] **CHAN J., BRIN M.F., FAHN S.**
Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics *Mov. Disord.* 1991 ;
6: 119-126
- [22] **CHUANG Y.C., YOSHIMURA N., HUANG C.C., CHIANG P.H.,
CHANCELLOR M.B.**
Intravesical botulinum toxin A administration produces analgesia against
acetic acid induced bladder pain responses in rats *J. Urol.* 2004 ;
172 (4Pt1) : 1529-1532
- [23] **COHADON F.**
Biomécanique et physiopathologie des lésions traumatiques à la phase
aiguë. **J Pélissier, M Barat, J.M Mazaux** Traumatisme crânien grave et
médecine de rééducation Paris Masson: 1991; 24-38.
- [24] **CROMWELL S.J., PAQUETTE V.L.**
The Effect of Botulinum Toxin A on the Function of a Person With
Poststroke Quadriplegia. *Phys Ther* 1996 ; 76 : 395-402
- [25] **DABERNAT H, DENIS F, MONEIL H**
Bactériologie Clinique 2ème édition
J. Neurol. Avril, 1992, 338-349

[26] DASGUPTA BR.

Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on crystalline type A toxin. In: Jankovic J, Hallet M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 3-13.

[27] DAVIS EC, BAENS MP.

Botulinum toxin and spasticity. *J Neurol Neurosurg Psy* 2000;69 : 143-149

[28] DENGLER R., NEYER U., WOHLFARTH K., BETTIG U., JANZIK H.H.

Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1992 ; 239 : 375-378

[29] DUNNE J.W., HEYE N., DUNNE S.L.

Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 232-235

[30] DYSKRA D.D., PRYOR J., GOLDISH G.

Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003 ; 84 : 1399-1400

[31] DYSKRA D., ENRIQUEZ A., VALLEY M.

Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 ; 14 : 424-426

- [32] **FAHN S., MARSDEN C.D., CALNE D.B.**
Classification and investigation of dystonia *Movement disorders*
2 London: Butterworth; 1987. 332-352
- [33] **FEVE A**
La toxine botulique
Kinesithérapie scientifique 1993, 319 : 13-14
- [34] **FLYNN M.K., WEBSTER G.D., AMUNDSEN C.L.**
The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary
incontinence *J. Urol.* 2004 ; 172 : 2316-2320
- [35] **FRANCISCO G.E., BOAKE C., VAUGHN A.**
Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury. A
randomized trial comparing dilution techniques *Am J Phys Med
Rehabil* 2002 ; 81 : 355-363
- [36] **FREIDMAN A, DIAMOND M, DAFFNER C**
Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with
cerebral palsy.
Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2000, 79 (1), 53-59.
- [37] **FREUND B.J., SCHWARTZ M.**
Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin
A: a pilot study. *Headache* 2000 ; 40 : 231-236

- [38] **GIANNANTONI A., DI STASI S.M., STEPHEN R.L., BINI V., COSTANTINI E., PORENA M.**
Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study *J. Urol.* 2004 ; 172 : 240-243
- [39] **GILADI N, HONIGMAN S,**
Botulinum toxin injections to one leg alleviate freezing of gait in patient with Parkinson disease.
Mov. Disord. ; 1997, vol. 12, n°6, pp. 1085-1086.
- [40] **GIRLANDA P., QUARTARONE A., SINICROPI S., NICOLOSI C., ROBERTO M.L., PICCIOLO G., ET AL.**
Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles *NeuroReport* 1997 ; 8 : 3039-3044
- [41] **GORDON M.F., BRASHEAR A., ELOVIC E., KASSICIEH D., MARCINIAK C., GONZAGA-CAMFIELD R., ET AL.**
A multicenter, open-label study of the safety and efficacy of repeated botulinum toxin type A doses in poststroke, focal, upper limb spasticity *Neurology* 2002 ; 58 (7) : A221
- [42] **GOODNOUGH M.C., JOHNSON E.**
Stabilization of botulinum toxin type A during lyophilization *Appl. Environ. Microbiol.* 1992 ; 58 : 3426-3428

- [43] **GRACIES J.M., FLANAGAN S., WEISZ D.J., YANG B.Y., SIMPSON D.**
Haute dilution de toxine botulique et ciblage de la plaque motrice dans la spasticité au membre supérieur. Étude en double insu. Com Congrès SOFMER *Ann Readapt Med Phys* 2003 ; 46 : 428
- [44] **GRAHAM H.M, AOKI K R, BOYD N, DELGADO M.R, ET AL.**
Recommandations for the use of botulinum toxin A in the management of cerebral palsy.
Gait and posture, 2000, 11, 67-79.
- [45] **GRANDAS F., ELSTON J., QUINN N., MARSDEN C.D.**
Blepharospasm: a review of 264 patients *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51 : 767-772
- [46] **GREENE P., SHALE H., FAHN S.**
Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs *Mov. Disord.* 1988 ; 3 : 46-60
- [47] **GURY CH**
Utilisation et critères de choix de la toxine botulique de type A
Thérapeutique et pratique hospitalières, n°37-5, vol 6. 1995
- [48] **GRAZKO M.A., POLO K.B., JABBARI B.**
Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity.
Neurology 1995 ; 45 : 712-717

- [49] **GROSSE J.O., KRAMER A.E., LÖCHNER-ERNEST D., STÖHER M.**
Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence *Eur. Urol.* 2003; 2 (suppl) : 141
- [50] **HAUSSERMANN P., MARCZOCH S., KLINGER C., LANDGREBE M., CONRAD B., CEBALLOS-BAUMAN A.**
Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A *Mov. Disord.* 2004 ; 19 : 303-308.
- [51] **HECHT J.S.**
Subscapular nerve block in the painful hemiplegic shoulder *Arch Phys Med Rehabil* 1992 ; 73 : 1036-1039
- [52] **HESSE S., LUCKE D., MELEZIC M., BERTELT C., FRIEDRICH H., GREGORIC M., MAURITZ K.H.**
Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 1321-1324
- [53] **HESSE S., JAHNKE M.T., LUECKE D., MAURITZ K.H.**
Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neuroscience Letters* 1995 ; 201 : 37-40

- [54] **HESSE S., KRAJNIK J., LUECKE D., JAHNKE M.T., GREGORIC M., MAURITZ K.H.**
Ankle Muscle Activity Before and After Botulinum Toxin Therapy for Lower Limb Extensor Spasticity in Chronic Hemiparetic Patients. *Stroke* 1996 ; 27 : 455-460
- [55] **HESSE S., REITER F., KONRAD M., JAHNKE M.T.**
Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Clin Rehabil* 1998 ; 12 : 381-388
- [56] **HURVITZ A.E., CONTI G.E., BROWN S.H.**
Changes in movement characteristics of spastic upper extremity after botulinum toxin injection *Arch Phys Med Rehabil* 2003 ; 84 : 444-454
- [57] **HYMAN N, BARNES M, BHAKTA ET AL.**
Botulinum toxin (dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis : a prospective, randomised, double blind, placebo controlled dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psy* 2000, 68 : 707-712
- [58] **IPSEN BIOTECH**
Dysport^o : dossier scientifique (2002)
- [59] **JANKOVIC J**
Botulinum toxin in treatment of dystonic tics.
Mov. Disord, 1994, 9, 3, 347

[60] JANKOVIC J., BRIN M.F.

Therapeutic uses of botulinum toxin *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 324 : 1186-1194

[61] JANKOVIC J., LEDER S., WARNER D., SCHWARTZ K.

Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders
Neurology 1991 ; 41 : 1088-1091

[62] JANKOVIC J., SCHWARTZ K

Botulinum toxin treatment of tremors
Neurology, 1991, 41, 1185-1188

[63] JANKOVIC J., SCHWARTZ K., DONOVAN D.T.

Botulinum toxin treatment of cranial cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990 ; 53 : 633-639

[64] JOHNSON C.A., WOOD D.E., SWAIN I.D., TROMANS A.M., STRIKE P., BURRIDGE J.H.

A Pilot Study to Investigate the Combined Use of Botulinum Neurotoxin Type A and Functional Electrical Stimulation with Physiotherapy in the Treatment of Spastic Dropped Foot in Subacute Stroke. *Artif Organs* 2002 ; 26 : 263-266

- [65] **JOSEPH GHIKA, THIERRY KUNTZER, FRANCO REGLI**
Indication neurologique de la toxine botulique
Revue médicale de la suisse romande 1994, 114, 551-555
- [66] **KEREN O., REZNIK J., GROSWASSER Z.**
Combined motor disturbances following severe traumatic brain injury: an integrative long-term treatment approach. *Brain Inj* 2001 ; 15 (7) : 633-638
- [67] **KIRAZLI Y., ON A.Y., KISMALI B., AKSIT R.**
Comparison of phenol block and botulinum toxin type a in the treatment of spastic foot after stroke. A randomized, double-blind trial *Arch Phys Med Rehabil* 1998 ; 77 : 510-515
- [68] **KOMAN L.A, MOONEY J.FIII, SMITH B.P, LEON J.M**
Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy.
J. Pediatr. Ortho. 2000, 20 (1), 108-115
- [69] **KRACK P., MARION M.H.**
“Apraxia of lid opening” a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients *Mov. Disord.* 1994 ; 9 : 610-615

- [70] **KRAUSS J.K., MOHADJER M., BRAUS D.F., WAKLHOO A.K., NOBBE F., MUNDINGER F.**
Dystonia following head trauma: a report of 9 patients and review of the literature. *Mov Disord* 1992 ; 7 (3) : 263-272
- [71] **KRAUSS J.K., TRANKLE R., KOPP K.H.**
Post-traumatic movement disorders in survivors of severe head injury. *Neurology* 1996 ; 47 (6) : 1488-1492
- [72] **KUO H.C.**
Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents
Urology 2004 ; 63 : 868-872
- [73] **LAGALLA G., DANNI M., REITER F., CERAVOLO M.G., PROVINCIALI L.**
Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb *Am J Phys Med Rehabil* 2000 ; 79 : 377-384
- [74] **LEE M.S., RINNE J.O., CEBALLOS-BAUMANN A., THOMPSON P.D., MARSDEN C.D.**
Dystonia after head injury. *Neurology* 1994 ; 44 (8) : 1374-1378

[75] LE LOUARN C

Toxine botulique et rides faciales : une nouvelle procédure d'injection
Annale de chirurgie plastique, esthétique volume 43, n° 5, octobre 1998 :
526-533.

[76] LESPARGOT A, MARION MH, KLAP P

La toxine botulique a-t-elle une place dans le traitement de l'IMC?
Motricité cérébrale 1994-15, 45-55

[77] LION J., MATHE J.F., LE GUIET J.L.

Bilan moteur et fonctionnel de prise en charge et de surveillance des
traumatisés crâniens sévères. J Péliissier, M Barat, J.M Mazaux
Traumatisme crânien grave et médecine de rééducation Paris
Masson: 1991; 110-115.

[78] MARION MH, PROPOS RECUEILLIS PAR SCHMITT

Emploi thérapeutique de la toxine botulique
Le concours médical année Avril 1990, 112-113

[79] MARION M.H., SHEEHY M., SANGLA S., SOULAYROL S.

Dose standardisation of botulinum toxin *J. Neurol. Neurosurg.
Psychiatry* 1995 ; 58 : 102-103

[80] MARSDEN C.D, SCHEEHY M.P

Writer's cramp.
TINS, 1990, 13, 148-153

- [81] **MAZAUX J.M., DE SÈZE M., JOSEPH P.A., BARAT M.**
Early rehabilitation after severe brain injury: a french perspective. *J Rehab M* 2001 ; 33 : 99-109
- [82] **MC GUIRE J.R.**
Effective use of chemodenervation and chemical neurolysis in the management of post stroke spasticity *Topics in Stroke Rehabilitation* : (2001). 47-55 Spring.
- [83] **MEIGE H.**
Les convulsions de la face, une forme clinique de convulsion faciale bilatérale et médiane *Rev. Neurol.* 1910 ; 21 : 437-443
- [84] **MERIN B, POLLAK P, PENET J**
Toxine botulique en rééducation : intérêt et limites
Annales de réadaptation et médecine physique (1993) 36 ; n° 2 : 141-145
- [85] **MILANOV I., GEORGIEN D.**
Mechanisms of Tizanidine action on spasticity *Acta Neurol Scand* 1994 ; 89 : 274-279
- [86] **MISCIO G., DEL CONTE C., PIANCE D., COLOMBO R., PANIZZA M., SCHIEPPATI M., PISANO F.**
Botulinum toxin in post-stroke patients: stiffness modifications and clinical implications *J Neurol* 2004 ; 25 : 189-196

- [87] **MOOSER E., LIGON K.M., SINGER C., SETHI K.D.**
Botulinum toxin A (Botox[®]) therapy during pregnancy *Neurology* 1997 ;
48 (suppl) : 399
- [88] **NEWMAN W.J., DAVIS T.L., PADALIYA B.B., COVINGTON C.D.,
GILL C.E. ABRAMOVITCH AL, ET AL.**
Botulinum toxin type A therapy during pregnancy *Mov Disord* 2004 ; 19 :
1384-1385
- [89] **PACHETTI C, ALBANI G, MARTIGNONI E, GODI L**
«off» painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum
toxin
Mov. Disord. 1995, 10, 333-336
- [90] **PALMER D.T., HORN L.J., HARMON R.L.**
Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity *Am J Phys Med
Rehabil* 1998; 77 : 348-350
- [91] **PANIZZA M., CASTAGNA M., DI SUMMA A., SAIBENE L.,
GRIONI G., NILSON J.**
Functional and clinical changes in upper limb spastic patients treated with
botulinum toxin (BTX) *Funct Neurol* 2000 ; 15 : 147-155

- [92] **PARATTE B., TATU L., VUILLIER F., DIOP M., MONNIER G.**
Intramuscular distribution of nerves in the human triceps surae muscle: anatomical bases for treatment of spastic drop foot with botulinum toxin. *Surg Radiol Anat* 2002 ; 24 : 91-96
- [93] **PARK E.S., PARK C.I., KIM D.Y., KIM Y.R.**
The effect of spasticity on cortical somatosensory-evoked potentials after botulinum toxin type A injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2002 ; 83 : 1592-1596
- [94] **PAVESI G., BRIANTI R., MEDICI D., MAMMI P., MAZZUCHI A., MANCIA D.**
Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 (3) : 419-420
- [95] **PICKETT A.M., HAMBLETON P.**
Dose standardisation of botulinum toxin *Lancet* 1994 ; 344 : 474-475
- [96] **PIERSON S.H., KATZ D.I., TARSY D.**
Botulinum Toxin A in the Treatment of Spasticity: Functional Implications and Patient Selection. *Arch Phys Med Rehabil* 1996 ; 77 : 717-721

- [97] **PISTOLESI D., SELLI C., ROSSI B., STAMPACCHIA G.**
Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity *J. Urol.* 2004 ; 171 (2Pt1) : 802-803
- [98] **PULLMAN L., GREENE P., FAHN S., PEDERSEN S.F.**
Approach to the Treatment of limb Disorders With Botulinum Toxin A. *Arch Neurol* 1996 ; 53 : 617-624
- [99] **RANOUX D., GURY C., FONDARAI J., MAS J.L., ZUBER M.**
Respective potencies of Botox[®] and Dysport[®]: a double-blind, randomised, crossover study in cervical dystonia *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002 ; 72 : 459-462
- [100] **REITER F., DANNI M., LAGALLA G., CERAVOLO G., PROVINCIALI L.**
Low-Dose Botulinum Toxin With Ankle Taping for the Treatment of Spastic Equinovarus Foot After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998 ; 79 : 532-535
- [101] **REITZ A., SCHURCH B.**
Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity *J. Urol.* 2004 ; 171 (2Pt1) : 804-805

[102] REITZ A., STÖHRER M., KRAMER G., DEL POPOLO G., CHARTIER-KASTLER E., PANNEK J. , ET AL.

European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity *Eur. Urol.* 2004 ; 45 : 510-515

[103] RICHARDSON D., SHEEAN G., WERRING D., DESAI M., EDWARDS S., GREENWOOD R., THOMPSON A.

Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 499-506

[104] RIVEST J, LEES A.J, MARSDEN C.D

Writer's cramp : treatment by botulinum toxin injections.

Movement Dis. 1991, 6, 55-59

[105] RODRIQUEZ A.A., MCGINN M., CHAPPELL R.

Botulinum toxin injection of spastic finger flexors in hemiplegic patients
Am J Phys Med Rehabil 2000 ; 79 : 44-47

[106] ROBBINS L.

Botulinum toxin A (Botox) for cluster headache: 6 cases. *Cephalalgia* 2000 ; 21 : 499-500

[107] ROLLNIK J.D., KARST M., FINK M., DENGLER R.

Botulinum toxin type A and EMG: a key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache* 2002 ; 41 : 985-989

[108] ROLLNIK J.D., TANNEBERGER O., SCHUBERT M., SCHNEIDER U., DENGLER R.

Treatment of tension-type headache with botulinum toxin A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000 ; 40 : 300-305

[109] ROUSSEAUX M., KOZLOWZI O., FROGER J.

Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients *J Neurol* 2002 ; 249 : 76-84

[110] SAMPAIO C., FERREIRA J.J., PINTO A.A., CRESPO M., FERRO J.M., CASTRO-CALDAS A.

Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients *Clin rehabil* 1997 ; 11 : 3-7

[111] SCHIAVO G., BENFENATI F., POULAIN B., ROSSETTO O., POLVERINI DE LAURETO P., DASGUPTA B.R. , ET AL.

Tetanus and botulinum B neurotoxin block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin *Nature* 1992 ; 359 : 832-835

[112] SCHMID DM, SCHUCH B, JOHN H, HAURI D.

Botulinum toxin injections to treat overactive bladder [abstract 516]. *Eur Urol [suppl]* 2004;**3**:131.

[113] **SCHUCH B., STÖHRER M., KRAMER G., SCHMID D.M., GAUL G., HAURI D.**

Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results *J. Urol.* 2000 ; 164 (3Pt1) : 692-697

[114] **SCHULTE-BAUKLOH H., MICHAEL T., SCHOBERT J., STOLZE T., KNISPEL H.**

Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results *Urology* 2002 ; 59 : 325-328

[115] **SCHURCH B., DE SEZE M., DENYS P., CHARTIER-KASTLER E., ISMAEL S., HAAB F., ET AL.**

Botulinum toxin A (Botox[®]) in neurogenic urinary incontinence: results from a multicentre randomised, controlled trial *Neurolo Urodyn* 2004 ; 23: 609-610

[116] **SCHURCH B., HAURI D., RODIC B., CURT A., MEYER M., ROSSIER A.B.**

Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients *J. Urol.* 1996 ; 155 : 1023-1029

[117] **SILBERSTEIN S., MATHEW N., SAPER J., JENKINS S.**

Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000 ; 40 : 445-450

[118] SIMPSON D.M., ALEXANDER D.N., O'BRIEN C.F., TAGLIATI M., ASWAD A.S., LEON J.M. , ET AL.

Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Neurology* 1996 ; 46 : 1306-1310

[119] SLOOP R.R., COLE B.A., ESCUTIN R.O.

Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for two weeks before use *Neurology* 1997 ; 48 : 249-253

[120] SMITH S.J., ELLIS E., WHITE S., MOORE A.P.

A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury *Clinical Rehabilitation* 2000 ; 14 : 5-13

[121] SOULAYROL S, CAPERAN A, PENOT-RAGON C, RAGON C, BEAULIEU J.P, GASTAUT J.L

Traitement par injections locales de toxine botulique en neurologie, indications et résultats.

La presse médicale 5 juin 1993, 22, n°20

[122] SUPUTTITADA A.

Local Botulinum Toxin Type A Injections in the Treatment of Spastic Toes. *Am J Phys Med Rehabil* 2002 ; 81 : 770-775

- [123] **SILBERSTEIN S., MATHEW N., SAPER J., JENKINS S.**
Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000 ; 40 : 445-450
- [124] **SILVER J.K., LUX W.E.**
Early onset dystonia following traumatic head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 ; 75 (8) : 885-888
- [125] **SNOW BJ, TSUI JK, BHATT MH, VARELA M, HASHIMOTO SA, CALNE DB.**
Treatment of spasticity with botulinum toxin : a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28 : 512-515
- [126] **TROSCH R.M, PULLMAN S.L**
Botulinum toxin A injections for treatment of hand tremor.
Mov. Disord, 1994, 9, 601-609
- [127] **TSUI J.K., EISEN A., STOESSL A.J., CALNE S., CALNE D.B.**
Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis
Lancet 1986 ; 2 : 245-247
- [128] **VAN KUIJK A.A., GEURTS A.C.H., BEVAART B.J.W., VAN LIMBEEK J.**
Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature
J Rehabil Med 2002 ; 34 : 51-61

- [129] **VIRIYAVEJAKUL A., VACHALATHITI R., POUNGVARIN N.**
Botulinum treatment for post-stroke spasticity : low dose regime *J.Med Assoc Thai* 1998 ; 81 : 413-422
- [130] **WANG H.C., HSIEH L.F., CHI W.C., LOU S.M.**
Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients *Am J phys Med Rehabil* 2002 ; 81 : 272-278
- [131] **WARD A.B., AGUILAR M., DE BEYL Z., GEDIN S., KANOVSKY P., MOLTENI F., WISSEL J., YAKOVLEFF A.**
Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity - A European consensus statement *J Rehabil Med* 2003 ; 35 : 98-99
- [132] **WILSON D.J., CHILDERS M.K., COOKE D.L., SMITH B.K.**
Kinematic changes following botulinum toxin injection after traumatic brain injury. *Brain Injury* 1997 ; 11 (3) : 157-167
- [133] **WOLDAG H., HUMMELSHEIM H.**
Is the reduction of spasticity by botulinum toxin a beneficial for the recovery of motor function of arm and hand in stroke patients? *Eur Neurol* 2003 ; 50 : 165-171
- [134] **WISSEL J, KABUS C, WENZEL R, ET AL.**
Botulinum toxin in writer's cramp : objective reponse evaluation in 31 patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1996, 61, 172-175.

[135] YABLON S.A.

Botulinum neurotoxin intramuscular chemodenervation. Role in the management of spastic hypertonia and related motor disorders *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001 ; 12 (4) : 833-874

[136] YABLON S.A., AGANA B.T., IVANHOE C.B., BOAKE C.

Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labeled trial. *Neurology* 1996 ; 47 (4): 939-944

[137] YELNIK A., ALBERT T., BONAN I., LAFFONT I.

A clinical guide to assess the role of lower limb extensor overactivity in hemiplegic gait disorders. *Stroke* 1999 ; 30 : 580-585

[138] YELNIK A., COLLE F., BONAN I., BRADAI N.

Efficacité à 6 mois de la toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité musculaire du membre inférieur après accident vasculaire cérébral. *Ann Readaptation Med Phys* 2002 ; 45 : 159-165

[139] 139.YELNIK A.P., COLLE F.M.C., BONAN I.V.

Treatment of pain and limited movement of the shoulder in hemiplegic patients with Botulinum toxin A in the subscapular muscle. Case reports *Eur Neurol* 2003 ; 50 : 91-93

[140] YELNIK A., COLLE F., BONAN I., LAMOTTE D.

Disabling Overactivity of the Extensor Hallucis Longus After Stroke: Clinical Expression and Efficacy of Botulinum Toxin Type A. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84 : 147-149

[141] ZERMANN D., ISHIGOOKA M., SCHUBERT J., SCHMIDT R.A.

Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur. Urol.* 2000 ; 38 : 393-399

[142] www.amadys.dystonies.free.fr

[143] www.em-consulte.com

Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale

[144] www.em-consulte.com

Le botulisme agent, mode d'action des neurotoxines botuliques, formes d'acquisition, traitement et prévention

[145] www.em-consulte.com

Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie

[146] www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/xeomin/xeomin_annex.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

التطبيقات العلاجية للسمين البخصي
في أمراض الجهاز العصبي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

السيد : شريف الوعدودي
المزاد في: 10 أبريل 1981 بالدار البيضاء
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السمين البخصي – خلل التوتر – تشنج – تشنج الجفن – التواء العنق التشنجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: شرقي حيمر
أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: حميد وهابي
مشرف

أستاذ في الجهاز العصبي

السيد: أحمد عامر

أستاذ المسالك البولية

السيد: أحمد بزا

أستاذ في أمراض الرثية

السيد: فؤاد بنعريبة

أستاذ مبرز في جراحة الأنف، الأذن والحنجرة

أعضاء