

ANNEE 2006

N°72

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**  
**Stéphanie LEPRETRE**

*Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2006*

**LA TOXINE BOTULIQUE**  
**EN MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION:**  
A PROPOS D'UN AN D'EVALUATION DE LA TOXINE BOTULIQUE  
AU SEIN DU SERVICE DE NEUROLOGIE DE MPR  
DU CHU DE NANTES

**Président:** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie

**Membres du jury:** Mme Brigitte PERROUIN-VERBE, Praticien Hospitalier

Mme Christine BOBIN-DUBIGEON,

Maître de Conférence de Pharmacologie

Mme Corinne CALAIS, Pharmacien

## TABLE DES MATIERES

Introduction.....	9
1 ère partie: .....	10
De <i>Clostridium botulinum</i> au traitement de la spasticite.....	10
• Chapitre 1 – <i>Clostridium botulinum</i> et ses neurotoxines	11
I – Historique .....	11
II – Epidémiologie.....	12
III – Habitat.....	13
A - Le milieu extérieur.....	13
B – Autres habitats .....	13
IV – Caractéristiques bactériologiques .....	14
A – Morphologie .....	14
B – Culture.....	14
C – Les spores .....	14
V – Pouvoir pathogène.....	15
VI – La toxine botulique.....	15
A - Origine des toxines .....	15
B – Structure.....	15
C - Stabilité .....	16
D – Mécanisme d'action de la toxine botulique .....	17
VII –Toxicité .....	21
• Chapitre 2 - La toxine botulique en thérapeutique	22
I – Historique .....	22
II – Préparation des médicaments.....	24
III – Présentation des spécialités.....	24
A – Le BOTOX®.....	26
B - Le DYSPORT®.....	27
C – Le NEUROBLOC®.....	28
D – Le VISTABEL® .....	28
IV – Données pharmacologiques .....	29
A – Propriétés pharmacocinétiques .....	29
B – Toxicité.....	30
V – Indications de la toxine botulique .....	32
A – La dystonie.....	32
B – Le Spasme Hémifacial .....	34
C – La spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs de l'adulte .....	34
D - La déformation dynamique du pied équin chez l'enfant infirme moteur cérébral .....	34
E – Les troubles oculomoteurs .....	35

F – L'hyperhydrose axillaire.....	35
G – Les rides verticales intersourcilières.....	35
H – Indications hors AMM.....	36
VII – Précaution d'emploi.....	37
A – Précautions d'emploi générales.....	37
B – Précautions d'emploi spécifiques aux spécialités de toxine botulique.....	37
VIII – Interactions médicamenteuses.....	38
IX – Effets indésirables.....	38
A – Indépendants du site d'injection.....	38
B – Dépendants du site d'injection.....	39
X – CONTRE INDICATIONS.....	40
• Chapitre 3 – La spasticité.....	41
I – Définition.....	41
II - Le mécanisme de la spasticité.....	42
A – L'augmentation du réflexe tonique d'étirement.....	42
B – Modification des propriétés mécaniques des fibres musculaires.....	42
III – Manifestation clinique de la spasticité.....	43
IV – Indications thérapeutiques.....	44
A – Spasticité diffuse fonctionnellement gênante.....	45
B – Spasticité focale fonctionnellement gênante.....	45
V – Intérêt de la toxine botulique.....	46
2 ème partie:.....	47
Les objectifs de notre travail.....	47
• Chapitre 1 - Objectifs de ce travail.....	48
• Chapitre 2 – Matériel et méthode.....	49
• Chapitre 3 – Présentation d'une consultation de toxine botulique.....	51
I – Evaluation pré et post injection.....	51
A – Evaluation des déficiences.....	51
B – Evaluation des incapacités.....	52
C – Evaluation de la qualité de vie.....	53
II – L'injection.....	53
A – Injection.....	53
B – Recommandations concernant l'élimination du matériel.....	56
C - Recommandations lors d'un incident.....	56
III – Prise en charge post injection(s).....	57

3 ème partie:.....	58
Résultats de notre étude .....	58
• Chapitre 1 – Population étudiée	59
I – Etiologies.....	59
II – Injections .....	60
• Chapitre 2 – Dystonies cervicales	61
• Chapitre 3 – Membres supérieurs	63
I – Adduction de l'épaule .....	64
II – Hypertonies et/ou Dystonies en flexion du membre supérieur .....	64
A – Objectif de confort .....	65
B – Objectif fonctionnel.....	70
C – Comparaison du traitement dans un objectif de confort et dans un objectif fonctionnel .....	73
III – Extension de l'avant-bras .....	74
• Chapitre 4 – Membres inférieurs	76
I – Marche en adduction rotation interne.....	77
II – Equin, varus et griffe des orteils .....	78
III – Extension de l'hallux.....	81
• Chapitre 5 – Efficacité du traitement	82
• Chapitre 6 – Effets indésirables	82
• Chapitre 7 – Précautions d'emploi	82
4 ème partie :.....	83
Discussion .....	83
• Chapitre 1 – Discussion de nos résultats	84
I – Efficacité du traitement.....	84
II – Dystonies cervicales.....	85
III – Membres supérieurs.....	86
A – Flexion de l'avant-bras sur le bras .....	86
B – La flexion du carpe .....	86
C – Injections concomitantes.....	86

IV – Membres inférieurs .....	88
A – La marche en adduction rotation interne.....	88
B – Le pied équin.....	88
C – Le pied varus .....	88
D – La griffe des orteils.....	89
E – L'hyperextension de l'hallux .....	89
F – Injections concomitantes .....	89
V - Effets secondaires .....	90
VI - Coûts .....	93
• Chapitre 2 - Place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité .....	94
I – La prévention .....	94
II – Les traitements physiques.....	94
III – Les traitements adjuvants .....	95
IV – Les moyens pharmacologiques per os .....	95
V – Les moyens pharmacologiques locaux.....	97
VI – Les techniques chirurgicales.....	98
A – Spasticité focale fonctionnellement gênante.....	98
B – Spasticité diffuse fonctionnellement gênante.....	98
VII – Place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité .....	100
CONCLUSION.....	102
BIBLIOGRAPHIE.....	103

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## 1. FIGURES

Figure 1 : Structure tertiaire de la toxine botulique	17
Figure 2 : Internalisation de la toxine botulique (30)	18
Figure 3 : Cibles protéiques des différentes toxines botuliques. (30).....	19
Figure 4 : Schéma de la repousse axonale (30).....	21
Figure 5 : Matériel d'injection (68) .....	54
Figure 6 : Points d'injection de la toxine botulique au niveau du cou (10).....	61
Figure 7 : Points d'injection au membre supérieur (10).....	64
Figure 8 : Points d'injection de la toxine botulique aux membres inférieurs (10) .....	77

## 2. GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des étiologies .....	59
Graphique 2 : Etiologies aux membres supérieurs.....	63
Graphique 3 : Etiologies des atteintes des membres inférieurs .....	76

## 3. TABLEAUX

Tableau 1 : Echelle d'Ashworth .....	46
Tableau 2 : Nombre d'injections par muscle.....	60
Tableau 3 : Toxine botulique dans le traitement des dystonies cervicales.....	61
Tableau 4 : Injections associées aux muscles responsables de dystonies cervicales .....	62
Tableau 5 : Toxine botulique et adduction de l'épaule .....	64
Tableau 6 : Toxine botulique et attitudes en flexion du membre supérieur, dans un objectif de confort... 66	66
Tableau 7 : Injections concomitantes dans un but de confort .....	68
Tableau 8 : Toxine botulique et attitudes en flexion du membre supérieur, dans un but fonctionnel..... 70	70
Tableau 9 : Injections concomitantes dans un objectif fonctionnel.....	72
Tableau 10 : Doses moyennes de BOTOX®, DYSPORT® et objectifs du traitement .....	73
Tableau 11 : Toxine botulique dans le traitement de l'extension de l'avant bras .....	74
Tableau 12 : Injections associées à une extension de l'avant-bras.....	75
Tableau 13 : Toxine botulique dans le traitement de la marche en adduction rotation interne .....	77
Tableau 14 : Equin, varus, griffe des orteils et toxine botulique .....	78
Tableau 15 : Injections concomitantes à un équin, un varus, une griffe des orteils .....	79
Tableau 16 : Toxine botulique dans le traitement de l'extension de l'hallux.....	81
Tableau 17 : Place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité (71) (80) .....	101

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN: Acide Désoxyribonucléique
- AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
- ATP: Adénosine Triphosphate
- ATU: Autorisation Temporaire d'utilisation
- AVC: Accident Vasculaire Cérébral
- AVK: Anti Vitamine K
- BB: Biceps Brachii
- BM: Blessure Médullaire
- BR: Brachioradialis
- BZD: Benzodiazépine
- DLM: Dose Létal Mortelle
- DMM: Dose Minimale Mortelle
- DSENO: Dose Sans Effet Nocif Observé
- EDB: Extensor Digitorum Brevis
- EHL: Extensor Hallux Longus
- EMG: Electromyographe
- EPPI: Eau Pour Préparations Injectables
- EVA: Echelle Visuelle Analogique
- FCR: Flexor Carpi Radialis
- FCU: Flexor Carpi Ulnaris
- FDA: Food and Drug Administration
- FDL: Flexor Digitorum Longus
- FDP: Flexor Digitorum Profundis
- FDS: Flexor Digitorum Superficialis
- FHL: Flexor Hallux Longus
- FPB: Flexor Pollicis Brevis
- FPL: Flexor Pollicis Longus
- GABA: Acide Gamma Amino Butyrique
- HBPM: Héparine de Bas Poids Moléculaire
- IMC: Infirmité Motrice Cérébrale
- KDa: Kilo Daltons
- LCR: Liquide Céphalorachidien

- MPR: Médecine Physique et Réadaptation
- mU: mouse Unit
- Nb: Nombre
- OP: Opponens Pollicis
- PAM: Potentiel d'Action Musculaire
- PL: Palmaris Longus
- PT: Pronator Teres
- RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
- ROT: Réflexes Ostéotendineux
- SCM: Sternocleidomastoïdeus
- SEF: Stimulation Electrique Fonctionnelle
- SEP: Sclérose En Plaques
- SNAP: Symptosomal Associated Protein
- SNC: Système Nerveux Central
- TAA ou T2A: Tarification A l'Acte
- TB: Triceps Brachii
- TC: Traumatisme Crânien
- TS: Triceps Surae
- TP: Tibialis Posterior
- UI: Unités Internationales
- VAMP: Vesicular Associated Membrane Protein

## INTRODUCTION

La toxine botulique est une neurotoxine (la plus puissante des neurotoxines connues) qui crée un bloc synaptique durable au niveau des plaques motrices. Elle est naturellement produite par *Clostridium botulinum*, un groupe de bactéries anaérobies. Il existe sept sérotypes de cette neurotoxine, nommés de A à G. (1) (2) (3) (4). Associées à des protéines non toxiques, les neurotoxines forment un complexe appelé toxine botulique. Parmi elles, seules les toxines A et B sont employées en thérapeutique.

Ces différents types déterminent chez l'Homme (types: A, B, E, exceptionnellement D) et chez l'animal (C, D) une maladie nommée Botulisme dont l'ensemble des manifestations est dû à la toxine botulique. Les symptômes de cette pathologie ainsi que le mécanisme d'action de la toxine sont à l'origine de son emploi en thérapeutique, notamment en Médecine Physique et Réadaptation (MPR) dans le traitement de la spasticité. La toxine botulique est la première protéine toxique, issue de cultures bactériennes, à être utilisée en thérapeutique.

Les neurotoxines botuliques sont reconnues comme les poisons biologiques les plus puissants et sont considérées comme cinq fois plus actives que la toxine tétanique. En effet, après ingestion, la dose létale pour l'homme est estimée entre 0,1 et 1 microgramme, pour la toxine A (5). Du fait de cette extrême toxicité, les toxines botuliques peuvent constituer des armes biologiques. (6)

Les différentes utilisations de la toxine botulique en thérapeutique ont motivé la réalisation de cette étude.

1 ERE PARTIE:

DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM

AU TRAITEMENT DE LA SPASTICITE

## CHAPITRE 1 – *CLOSTRIDIUM BOTULINUM* ET SES NEUROTOXINES

### I – HISTORIQUE

Le nom de botulisme donné à la maladie provient des fréquentes intoxications dues à la consommation de boudins ou saucisses. (7) (8)

L'étude scientifique de la maladie ne débuta qu'en 1896, lorsqu'il survint, en Belgique, un foyer impliquant trente-quatre personnes ayant mangé du jambon cru. Le jambon incriminé ainsi que la rate de l'un des patients décédés permirent à VAN ERMENGEM de mettre en évidence une bactérie, anaérobie, sporulée, responsable d'empoisonnement alimentaire ainsi qu'une neurotoxine. Il nomma la bactérie "Bacillus botulinus". (9)

En 1904, en Allemagne, LANDMAN isola la bactérie responsable d'un foyer survenu après la consommation de conserves de haricots blancs. (7)

C'est en 1910 que LEUCHS mis en évidence, pour la première fois l'existence de toxines distinctes selon les souches de Bacillus botulinus. En comparant les souches de LANDMAN et de VAN ERMENGEM, il découvrit des différences de caractères biochimiques et constata que les anti-sérums préparés contre ces toxines ne neutralisaient que la toxine homologue. Le type isolé par LANDMAN fut appelé type A, celui découvert par VAN ERMENGEM type B. (10)

Le sérotype C fut identifié simultanément aux Etats-Unis et en Australie, en 1922. (10)

DUTOIT et ROBINSON découvrirent la toxine D, en 1927, lors d'un foyer de botulisme bovin en Afrique du sud. (7)

L'étude d'une épidémie apparue en Ukraine, en 1936 - 1937, et causée par du poisson permit à GUERISSON, GUMMINGS et MEYER d'isoler le type E. (7)

Le sérotype F fut extrait, en 1960, par MOLLER et SCHEIBEL, d'un pâté de préparation familiale, à l'origine d'un foyer sur une île danoise. (7)

En 1970, les recherches systématiques de *Clostridium botulinum* dans le sol en Argentine permirent d'isoler la toxine G. La bactérie productrice de cette toxine est nommée *Clostridium argentinense*. (10)

## *II – EPIDEMIOLOGIE*

*Clostridium botulinum* est présent dans le tractus digestif de nombreux animaux: vertébrés et invertébrés (crabes, diptères). Du fait de la résistance de sa spore, la bactérie est largement représentée dans l'environnement (sols, eaux, sédiments aquatiques). (11)

Le botulisme humain est une maladie devant faire l'objet d'une déclaration obligatoire de données individuelles aux autorités sanitaires (Décret 99-363 du 6 mai 1959) et d'une déclaration individualisée indépendante des déclarations de toxi-infections alimentaires collectives.

Jusqu'au milieu des années 1990, les conserves de préparations familiales constituaient une source importante de botulisme: conserves de légumes (asperges, champignons...) ou de viande (en boîtes, bocaux...). Ceci explique que la maladie survenait sous forme de petites épidémies. (11) (12) Depuis 1996, ces cas sont en régression au profit du botulisme secondaire à l'ingestion des aliments du commerce.

En France, entre 1956 et 2000, 737 foyers de botulisme, impliquant 1532 individus et ayant provoqué la mort de cinquante personnes, ont été recensés. La toxine B est le toxinotype le plus fréquemment mis en cause. (7) (13). Le jambon est l'aliment le plus souvent incriminé; cependant les formes mortelles sont dues à d'autres nutriments et toxines. (13)

La toxine A, ainsi que la B, sont les plus souvent rencontrées au Canada et aux Etats-Unis, bien que le botulisme de type E prédomine dans la région des Grands lacs et au sein de la population esquimau du Canada. Celle-ci se contamine en mangeant du poisson ou des mammifères marins. (12) (13)

Le botulisme de type E prédomine au Japon (consommation de poissons crus) et en Iran où les poissons sont conservés dans de la saumure, sans éviscération préalable ce qui favorise la persistance des spores. (13) (14)

### III – HABITAT

*Clostridium botulinum* est un germe tellurique très répandu dans la nature. Il est présent sous forme de spores dans l'eau, les sédiments aquatiques, les végétaux, le contenu intestinal des vertébrés et invertébrés. (15) (16)

#### A - Le milieu extérieur

Les souches productrices de toxines A sont préférentiellement isolées des sols pauvres en matières organiques d'Amérique du Sud, des Etats-Unis, de Nouvelle Zélande, d'Australie et de Chine.

Les bactéries synthétisant la toxine B sont localisées en Europe, dans le sud-est de l'Afrique, en Indonésie, Chine et aux Etats-Unis. Elles sont abondantes dans les sols légèrement acides (6.5), cultivés et peuvent être présentes dans l'eau et les sédiments aquatiques.

Les types C et D sont isolés des sols riches en matières organiques des régions tropicales et tempérées. On les trouve en Amérique de Sud, Afrique, Australie, Nouvelle Zélande, Chine, Asie du sud-est et au Japon.

Enfin, les souches synthétisant la toxine E ont été mises en évidence dans des sédiments aquatiques au Brésil, Vénézuéla et en Indonésie. Quant à *Clostridium argentinense*, il est uniquement tellurique. (17) (18) (19)

#### B – Autres habitats

Les poissons et les animaux aquatiques peuvent être contaminés (type E) par l'intermédiaire de boues. (17) (20) (21)

Les porcins, bovins et volailles peuvent héberger dans leurs intestins des spores du bacille botulique de façon asymptomatique. La viande, quant à elle, peut être contaminée, lorsque l'abattage est effectué en période de digestion, par souillure de la carcasse avec le contenu intestinal. (17) (20) (21)

Les végétaux, fruits et légumes sont souillés par les spores présentes dans la terre. Le type A (Californie) et B (Europe) sont les deux formes concernées. (20) (21)

## IV – CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES

### A – Morphologie

*Clostridium botulinum* est un bacille, Gram positif (faible), droit ou légèrement incurvé, de 2 à 10 centimètres de long et 0,1 micromètre de large, mobile par ciliature péritriche (6 à 20 cils). Les formes jeunes peuvent présenter de courtes chaînettes tandis que des formes d'involution vacuolaire et des spores sont observées chez les bactéries plus anciennes. (22) (23) (24)

### B – Culture

Il s'agit d'un germe anaérobie stricte. Sa température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C à l'exception du type E pour lequel elle est de 30°C; la température minimale est, quant à elle, de 10°C. En outre, un pH inférieur à 4.5 inhibe son développement. Enfin, la concentration en chlorure de sodium, les nitrites, les antioxydants phénoliques, les polyphosphates, les lactates et l'EDTA bloquent sa croissance. (25) (26) (27)

### C – Les spores

Elles sont ovoïdes, déformantes, subterminales et thermorésistantes. En effet, 95% d'entre elles sont tuées après une exposition de huit minutes à 115°C, les 5% restant survivent cinq minutes à 120°C. (17)

Leur germination est optimale pour une température de l'ordre de 37°C et un pH de 7.

Elles résistent également aux radiations. Il s'agit d'une caractéristique importante à considérer en raison de l'utilisation des radiations pour la stérilisation des aliments. Elles sont inactivées par lésion de leur ADN (mécanisme direct) ou par formation de radicaux libres.

D'autre part, les spores présentent une résistance à divers agents bactéricides tels que les ultra violets, l'alcool, les hypochlorites, les ammoniums quaternaires, le formaldéhyde et les oxydes d'éthylène et de propylène. (7)(17)

Le chlorure de sodium, les nitrites à des concentrations supérieures à celles autorisées et certains agents et substances antibiotiques peuvent inhiber la germination. (17) (26) (27)

## *V – POUVOIR PATHOGENE*

Cette maladie se manifeste chez l'homme sous quatre formes différentes.

Tout d'abord, le botulisme transmis par les aliments ou intoxication botulique est consécutif à l'ingestion de toxines préformées dans un aliment contaminé; le bacille botulique étant incapable de se multiplier dans l'organisme. C'est la manifestation la plus connue de la maladie et l'une des plus fréquentes. (14) (16) (17)

Ensuite, la toxi-infection botulique ou le botulisme infantile représente la forme la plus fréquente de la maladie et se manifeste chez des enfants de quinze jours à six mois. Les principaux types en cause sont les toxinotypes A, B, E, F. (28) (29)

Le botulisme par blessure est la forme la plus rare de la maladie. Les types A et B en sont responsables.(15)

Enfin, des cas de botulisme indéterminé ont été mis en évidence chez l'enfant (à partir de un an) et chez l'adulte. (17) (28)

## *VI – LA TOXINE BOTULIQUE*

### *A - Origine des toxines*

Les neurotoxines botuliques sont sécrétées par la bactérie en phase de croissance. Elles sont en parties endocellulaires et passent dans le milieu extérieur durant la lyse du bacille; lyse se produisant spontanément au cour du vieillissement cellulaire. Elles sont sécrétées sous forme d'une monochaîne polypeptidique inactive (pro toxine) et activées par des enzymes protéolytiques.

Leur synthèse est optimale entre 30 et 37°C et est inhibée en dessous de 10°C (5°C pour E). (7)

### *B – Structure*

Les neurotoxines sont des protéines bicaténaires, d'environ 1300 acides aminés, d'un poids moléculaire compris entre 140 et 160 kiloDaltons (KDa) et constituées de trois domaines : un domaine catalytique (extrémité NH<sub>2</sub>), un domaine de translocation, un sous domaine de liaison (extrémité COOH).

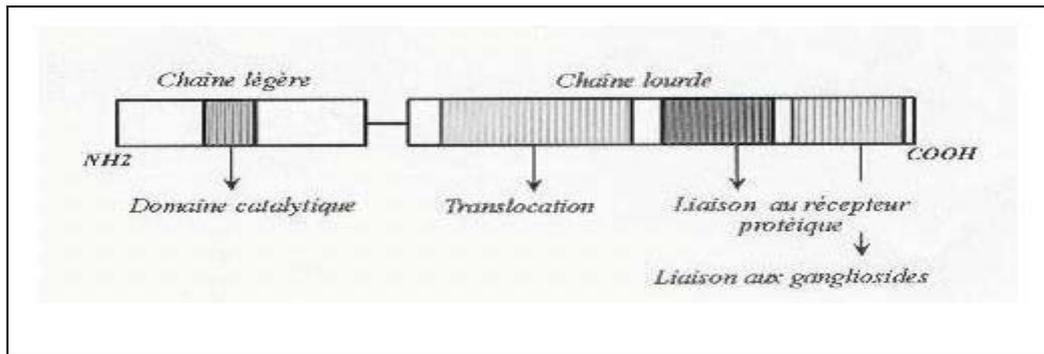


Figure 1: Structure tertiaire de la toxine botulique (30)

Pour être activée, la protoxine doit être scindée en deux sous-unités (H et L) par une protéase produite par la bactérie ou par l'action de la trypsine. Ce clivage intervient au niveau de l'extrémité NH<sub>2</sub> terminale de la protéine (domaine catalytique). La forme active ainsi générée se compose d'une chaîne lourde, nommée H (100 KDa) et d'une chaîne légère, L (50 KDa), reliées par un pont disulfure. La rupture de cette liaison, par la chaleur, entraîne la séparation des sous-unités, qui séparées sont atoxiques. La toxicité résulte donc de l'association de H et L.

La chaîne L possède un site d'environ vingt acides aminés, contenant le motif His-Glu-X-X-His et comportant un atome de zinc, qui forme une poche catalytique caractéristique des endopeptidases à zinc. Elle porte l'activité toxinique tandis que la chaîne H est responsable de la spécificité de chaque type. (11) (30)

Les neurotoxines botuliques sont associées, de manières non covalentes, à des protéines non toxiques, inactives et pour certaines hémagglutinantes. (hémagglutinines) Le complexe ainsi obtenu (300 à 900 KDa), nommé toxine botulique, est plus résistant à l'acidité gastrique et aux protéases que la neurotoxine seule. (30) C'est la raison pour laquelle la toxine botulique est employée en thérapeutique et non la neurotoxine.

### C - Stabilité

Les toxines botuliques sont thermolabiles, détruites en quinze minutes à 80°C, en dix à 100°C; les toxines des types C et D sont plus résistantes. Elles sont sensibles aux oxydants: eau de javel, permanganate de potassium, peroxyde d'hydrogène et à la lumière. Elles pourraient être inactivées par une exposition solaire de une à deux heures, par l'air et l'obscurité en douze heures. La chloration, utilisée pour le traitement des eaux potables, détruirait 84% des toxines en vingt minutes.

Elles sont stables à 4°C, à pH légèrement acide (6,5). (7) (18)

## D – Mécanisme d'action de la toxine botulique

### 1 – Mécanisme moléculaire

Les neurotoxines agissent en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice, de la jonction neuromusculaire, provoquant ainsi une dégénérescence de la terminaison nerveuse. Il en résulte ainsi une paralysie périphérique. L'activité des neurotoxines se manifeste au niveau des muscles lisses mais, la musculature striée, innervée par des fibres adrénériques, peut être concernée. Il faut noter que les toxines n'agissent que sur la libération du neuromédiateur sans affecter les autres modes de libération que sont le transport membranaire et la libération calcique dépendante. Trois étapes sont nécessaires:

- la liaison de la toxine à la membrane présynaptique,
- l'internalisation
- l'inhibition de la libération du neuromédiateur.

Les trois grands domaines fonctionnels des neurotoxines correspondent à ces trois étapes. Cette organisation modulaire a été confirmée par la résolution cristallographique de la toxine A et B. (8) (31) (32)

#### a – La liaison

La liaison de la toxine aux fibres axonales, terminales et amyéliniques des nerfs moteurs est assurée par l'extrémité C-Terminale de la chaîne lourde ou fragment C. Cette étape implique des gangliosides et des protéines. Les gangliosides permettent, par leur charge négative, une première liaison de la toxine à la membrane, liaison renforcée par la présence d'acide sialique. La toxine s'attache ensuite spécifiquement sur les récepteurs glycoprotéiques. La chaîne H est donc responsable de la reconnaissance et de la liaison au récepteur.

Cette étape ne requiert pas d'énergie, ni de calcium. Un sérum antitoxinotique spécifique peut y mettre un terme. (14) (30) (33)

#### b – L'internalisation du complexe neurotoxine botulique - récepteur

Cette étape, également nommée translocation de la toxine, passe par un mécanisme d'endocytose de la toxine botulique à partir de sa liaison au récepteur membranaire synaptique. La toxine se trouve alors encapsulée dans un endosome migrant dans le cytoplasme du neurone. Pour être libérée dans le cytoplasme, elle doit traverser la membrane endosomique.

Cette étape est facilitée par l'acidification du contenu de l'endosome, par l'intermédiaire d'une pompe à proton. L'acidification révèle les régions lipophiles de la chaîne lourde (extrémité NH<sub>2</sub>) qui réalisent alors des pores dans la bicouche lipidique, permettant à la toxine de traverser la paroi endosomique et de gagner le cytoplasme neuronal, tout en restant liée à la chaîne légère dans un premier temps. Les deux chaînes se séparent lors de l'insertion dans la membrane vésiculique. Puis, la chaîne L subit une translocation. Ce processus nécessite de l'énergie et n'est pas neutralisable par un sérum. (32) (33) (34)

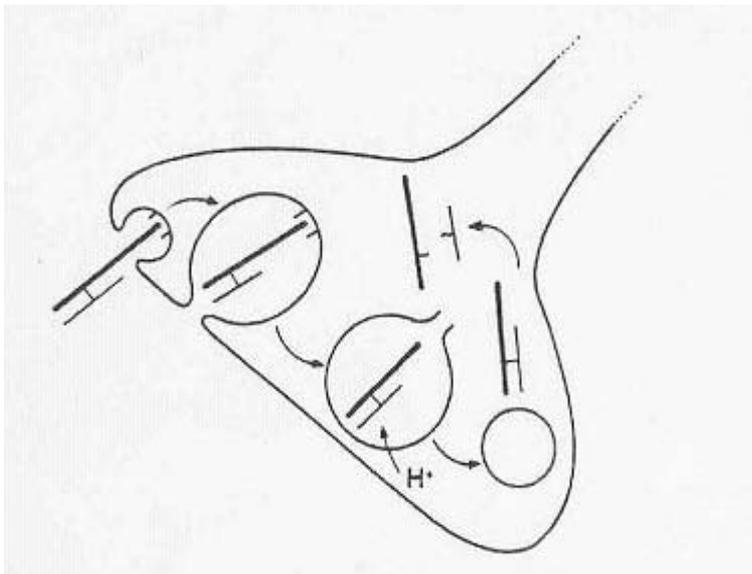


Figure 2: Internalisation de la toxine botulique (30)

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

Cette étape est effectuée par la chaîne légère. Cette dernière est une métalloprotéine. Ceci implique que sa ou ses cibles soient des protéines.

- Mécanisme de libération de l'acétylcholine.

Le processus d'exocytose des vésicules présynaptiques implique trois protéines, la SNAP 25 (Synaptosomal Associated Protein, de 25 KDa), la Syntaxine et la Synaptobrevine (ou VAMP, pour Vesicular Associated Membrane Protein), cette dernière étant enchâssée dans la membrane vésiculaire. Elles s'associent pour former le complexe SNARE qui a un rôle essentiel dans la libération du neuromédiateur.

L'acétylcholine s'accumule alors dans les vésicules présynaptiques. L'arrimage des vésicules à la membrane s'effectue à proximité de canaux sodium. Un potentiel d'action déclenche la fusion des vésicules à la membrane et donc la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

- Inhibition de la libération du neuromédiateur

La chaîne légère de la toxine botulique A et celle de la E clivent la protéine SNAP-25, celles des toxines B, D, F, G, clivent la synaptobrevine. Quant à la chaîne L de la toxine C, elle hydrolyse la protéine SNAP-25 et la syntaxine.

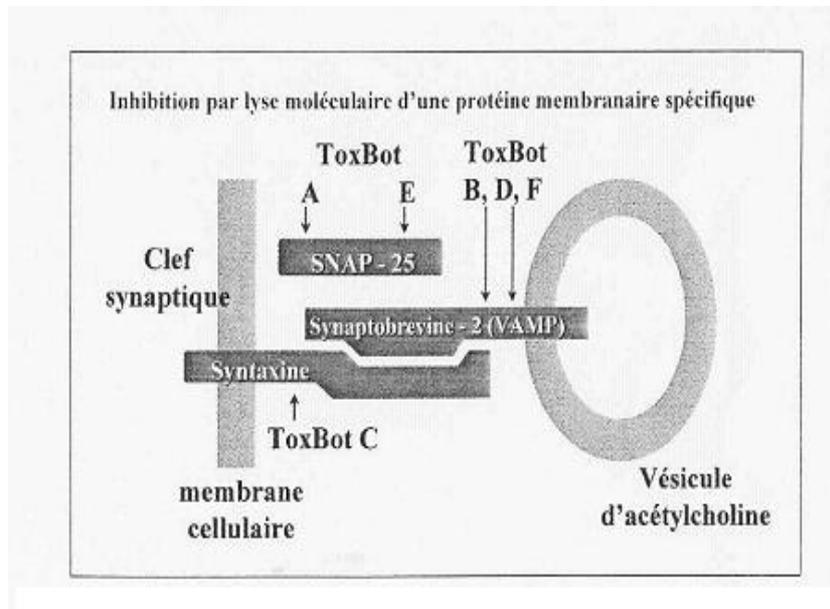


Figure 3 : Cibles protéiques des différentes toxines botuliques. (30)

Lorsque les transprotéines sont clivées par la toxine botulique, elles forment des complexes SNARE non fonctionnels. La fusion de la vésicule avec la membrane ne peut donc plus avoir lieu ni, la libération des quanta d'acétylcholine ce qui conduit à la perte du tonus musculaire. Néanmoins, les propriétés d'excitabilités neuronale ne sont pas altérées.

Le clivage de ces trois protéines a lieu lors de l'arrimage des vésicules à la membrane présynaptique, lorsque, pendant un court instant, la syntaxine, la SNAP-25 et la synaptobrevine se dissocient du complexe SNARE. (32) (34) (35)

Un autre mécanisme d'action, non protéolytique, complémentaire du précédent, est évoqué en raison de la durée d'action de la toxine.

La synapsine, une protéine associée à la membrane des vésicules synaptiques est le substrat de transglutaminases, enzymes catalysant la formation de ponts covalents entre les protéines du cytosquelette. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de la libération du neurotransmetteur. Par son interaction avec le cytosquelette, elle gèrerait la disponibilité des vésicules pour l'exocytose.

La chaîne légère de la toxine botulique via l'activation des transglutaminases induirait l'immobilisation des vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses par le pontage covalent des synapsines au cytosquelette. Cette action pourrait rendre compte de l'accumulation des vésicules synaptiques dans les terminaisons nerveuses après action de la toxine botulique.

La diminution du nombre de vésicules disponibles entraînerait une inhibition de la libération évoquée précédemment.

Cette seconde action s'ajoute au blocage rapide (protéolytique) de la libération des neurotransmetteurs et pourrait expliquer l'effet inhibiteur longue durée de la toxine botulique. (30)

## *2 – Mécanisme cellulaire*

Au niveau cellulaire, le blocage de la libération d'acétylcholine est responsable du relâchement et de l'atrophie des fibres musculaires striées. La toxine, au niveau des muscles hyperactifs, entraîne donc une faiblesse musculaire locale. Cet effet est à l'origine de son utilisation thérapeutique.

De plus, le même blocage, que celui des sites de sécrétion au niveau des terminaisons neuromusculaires des muscles squelettiques, est observé sur la plupart des terminaisons motrices autonomes comportant les neurofibres pré- et postganglionnaires du système nerveux autonome, les axones préganglionnaires du système nerveux sympathique et certaines neurofibres postganglionnaires sympathiques. Par exemple, cette propriété est employée dans le traitement des pathologies dues à un hyperfonctionnement cholinergique (hyperthyroïdie, hypersialorrhée). (13) (30)

Aucun argument clinique suffisamment convaincant ne peut expliquer autrement son action thérapeutique. En effet, l'amélioration clinique observée est principalement corrélée au degré de faiblesse musculaire provoqué par son injection locale. Cependant, des mécanismes d'actions supplémentaires voire alternatifs pourraient intervenir. (30) (36)

Il a été mis en évidence, par Aoki, un transport rétrograde rapide vers la corne antérieure de la moelle épinière, ainsi qu'au niveau controlatéral et au niveau d'autres segments médullaires, à l'origine d'une recapture de la toxine botulique dans le système nerveux central et périphérique (37). Celui-ci est réalisé par la dynéine. Cette molécule progresse le long des microtubules mais en direction de l'extrémité négative la plus proche. Elle est composée de deux lourdes chaînes pour hydrolyser l'ATP et d'une chaîne légère (site d'encrage des vésicules). (38)

### 3 – Réversibilité d'action de la toxine

Bien que la jonction neuromusculaire soit inactivée de façon permanente et définitive, elle n'est pas détruite. Il en est donc de même pour les terminaisons synaptiques.

Du fait de la paralysie nerveuse, des modifications anatomiques surviennent. Il s'agit d'un bourgeonnement des terminaisons nerveuses axonales, dans un délai de deux jours, donnant naissance à de nouvelles synapses (phénomène de sprouting), en une à deux semaines après l'injection, atteignant un maximum en cinq à dix semaines. (30) (39) Elles permettent de retrouver une commande motrice efficace alors même que l'ancienne synapse est encore bloquée.

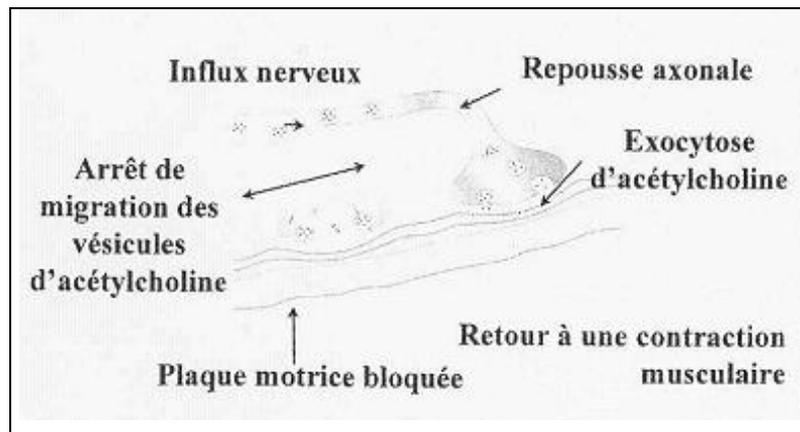


Figure 4 : Schéma de la repousse axonale (30)

D'autre part, les fibres musculaires cholinergiques sont capables d'exprimer de nouveaux récepteurs cholinergiques, sur la membrane, en position extra synaptique. Ces phénomènes expliquent la réversibilité d'action de la toxine, nécessitant la répétition des injections. (29) (30)

## VII – TOXICITE

Les neurotoxines botuliques sont les toxines les plus puissantes existantes. Après injection, la dose létale est comprise entre 0,1 et 1  $\mu\text{g}$ . Un exemple théorique a démontré qu'un gramme de toxine, disséminé et inhalé, pourrait tuer plus d'un million de personnes. Un milligramme de toxine A correspond à 31 millions de Doses Minimales Mortelles (DMM) souris et 1,2 millions de DMM cobayes. (6) (17)

La toxicité dépend des différents paramètres que sont la voie d'administration et l'animal infecté. La souris et le cobaye sont les deux espèces animales les plus sensibles. De plus, les toxines sont moins efficaces administrées per os. Le dosage de la toxine incriminée se fait par étude du pouvoir pathogène (chez la souris), par hémagglutination passive et par précipitation. Les toxines botuliques sont transformables en anatoxines par la chaleur et le formol. De plus, elles sont antigéniques. (17)

## CHAPITRE 2 - LA TOXINE BOTULIQUE EN THERAPEUTIQUE

Les symptômes du botulisme ainsi que le mécanisme d'action de la toxine sont à l'origine de son emploi en thérapeutique. La toxine botulique est la première protéine toxique, issue de cultures bactériennes, à être utilisée en thérapeutique.

La première toxine commercialisée fut la toxine botulique de type A car elle était mieux standardisée.

Actuellement, quatre spécialités à base de toxine botulique possèdent une AMM en France. Il s'agit de trois toxines de sérotype A: BOTOX<sup>®</sup> et VISTABEL<sup>®</sup> commercialisées par les laboratoires Allergan (Etats-Unis), DYSPORT<sup>®</sup> synthétisé par le laboratoire Beaufour Ipsen Pharma (Angleterre) et d'une toxine de type B, NEUROBLOC<sup>®</sup> des laboratoires Zeneus pharma.(23)

### *1 – HISTORIQUE*

Initialement, la toxine botulique a été développée, à partir de cultures bactériennes de *Clostridium botulinum* de type A, à des fins militaires dans les laboratoires des armées américaines et anglaises. La première purification remonte à 1920 par le docteur Sommer, sa cristallisation à 1946 par Lamanna et Schantz. (30) (40)

En 1948, Burgen découvre ses propriétés sur la jonction neuromusculaire. Son emploi, comme agent pharmacologique sur les muscles hyper actifs, sera suggéré par Vernon Brooks, en 1950. (40)

La toxine botulique fut utilisée pour la première fois en thérapeutique dans le traitement du strabisme. En 1973, Scott et al (44), publiaient les premiers résultats de l'expérimentation animale. Ils employèrent la toxine, par voie locale, pour corriger le strabisme chez le singe. En 1977, la FDA ( Food and Drug Administration) autorisa Allan Scott (ophtalmologue) à recourir à la toxine chez des volontaires atteints de strabisme, en alternative au traitement chirurgical. (30) (40) (42)

La FDA accorda la mise sur le marché du BOTOX<sup>®</sup> au laboratoire Allergan, en 1984. La même année, le DYSPORT<sup>®</sup> était commercialisé au Royaume-Uni.

En 1985, Scott et al (30), Elson et Russel (42) l'utilisèrent dans le traitement du blépharoplasme, ce qui attira l'attention des neurologues. Rapidement, ceux-ci élargirent ses indications à l'hémispasme facial (30) (43) et aux autres dystonies focales: le torticolis spasmodique (1986) (30) (44), la dystonie oromandibulaire (45), la dysphonie spasmodique (30) (46) et la crampe de l'écrivain. (32) (47)

En 1987, Carruthers a eu l'idée de l'employer dans le traitement des rides. En 1990, avec sa femme, ils démontrent son efficacité sur les rides entre les sourcils et celles de la patte d'oie. Elle fut utilisée dans cette indication à partir de 1992. (30)

La toxine fut introduite, pour la première fois, en France, par Marion en 1988. Ce neurologue pensa à la toxine pour lutter contre les contractions spasmodiques invalidantes. Elle fut utilisée pour la première fois dans cette indication par Das et Park, en 1989. (30)

Les premières utilisations de la toxine dans le traitement de l'Infirmité Motrice Cérébrale (IMC) et celui des dystonies parkinsoniennes datent du début des années 90. (30)

En 1993, la France découvrait son utilisation dans le traitement des rides. Cette même année, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) était accordée au BOTOX®, pour le traitement du strabisme. Ce médicament et le DYSPORT® recevaient l'AMM dans le traitement du blépharoplasme, de l'hémispasme facial et du torticolis spasmodique.

En 1994, la prise en charge des tics et des myoclonies par la toxine était autorisée. (30)

Elle est également employée de façon importante dans les troubles vésicosphinctériens notamment les dyssynergies et l'hyperactivité vésicale. Ses premières indications en gastrologies furent l'achalasie et les fissures anales. (30)

En 2000, l'AMM du DYSPORT® était élargie à la spasticité musculaire en post AVC (Accident Vasculaire Cérébral), en 2002, au pied équin dynamique chez les enfants souffrant d'IMC et son efficacité sur les rides glabellaires était démontrée. Enfin, en 2003, le traitement de l'hyperhydrose axillaire s'ajoutait à ses indications. NEUROBLOC® recevait l'AMM pour le traitement des dystonies cervicales, en 2001, et VISTABEL®, en 2003, pour celui de l'hyperhydrose axillaire et des rides intersourcilières. (48) Enfin, depuis les mois d'août et septembre 2005, les AMM du BOTOX® et du DYSPORT® ont été étendues à l'ensemble de la spasticité musculaire de l'adulte. Il faut noter que ces spécialités sont employées, dans cette indication, depuis environ une décennie.

## II – PREPARATION DES MEDICAMENTS.

Pour les spécialités à base de toxine botulique de type A, on procède initialement à la culture de *Clostridium botulinum*, en 24-36 heures sur un milieu nutritif composé de caséine, de dextrose et d'extrait de levure. (49) La toxine est libérée, en 2 à 3 jours, par lyse cellulaire et est, alors, activée par une protéase. Puis, elle est purifiée par une série de précipitations et cristallisations, permettant d'obtenir une structure pseudo cristalline, stable, à double composante : neurotoxine et protéine non toxique. (50) On l'associe, ensuite, à du chlorure de sodium et de la sérum albumine pour la protéger. L'albumine permet de diminuer la fixation de la toxine sur la face en verre du flacon. Le produit, ainsi obtenu, est lyophilisé, scellé, contrôlé (pureté, stérilité, humidité résiduelle), puis, conservé au froid. (30) (49) (52)

Le NEUROBLOC<sup>®</sup> résulte d'une culture de *Clostridium botulinum* de sérotype B sur un milieu approprié. La toxine B est isolée après lyse cellulaire. Puis, différents traitements permettent d'obtenir une forme stable, stérile, pure, à conserver au réfrigérateur. Le procédé de préparation du NEUROBLOC<sup>®</sup> ne fait pas intervenir de lyophilisation, ce qui permet d'éviter les risques de dénaturation de la toxine et de présenter une spécialité prête à l'emploi. (36) (49)

L'albumine humaine, excipient des quatre spécialités, fait l'objet d'un suivi particulier. En effet, chaque unité de plasma utilisée est testée, les résultats devant être négatifs notamment, pour les hépatites B et C, le VIH<sub>1</sub> et le VIH<sub>2</sub>. De plus, chaque unité de plasma doit avoir un taux d'alanine transaminase inférieur à deux fois la limite inférieure du taux normale pour être employée. L'alanine transaminase étant un marqueur de la fonction hépatique qui augmente lors d'une atteinte hépatique virale. (52)

## III - PRESENTATION DES SPECIALITES

Ce sont des myorelaxants à action périphérique. Ils bloquent la libération d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires, induisant la dégénérescence des terminaisons nerveuses et donc, une paralysie locale. Ce blocage est définitif, mais l'existence d'une repousse axonale explique le caractère réversible des symptômes. (30)

Il faut noter que, les unités des toxines botuliques sont exprimées en mouse unit (mU). Par définition, une mouse unit (allergan, speywood ou NEUROBLOC) correspond à la quantité de toxine qui, administrée par voie intrapéritonéale, est capable de tuer 50% d'un groupe de dix-huit à vingt souris. Cette définition est celle de la dose létale 50 (DL 50) de la toxine botulique. (30) (36).

Cependant, les deux spécialités que sont le BOTOX<sup>®</sup> et le DYSPORT<sup>®</sup>, bien que possédant les mêmes indications, présentent la particularité d'être dosées en unités différentes: Allergan pour le BOTOX<sup>®</sup> et Speywood pour le DYSPORT<sup>®</sup>. Ces deux unités ne sont pas équivalentes. L'utilisateur doit donc faire preuve d'une extrême prudence lors du passage d'une spécialité à l'autre. (39) (51) (52)

La technique de purification des protéines employée par les laboratoires Beaufour Ipsen Pharma conférerait au DYSPORT<sup>®</sup> une activité pharmacologique plus puissante que le BOTOX<sup>®</sup> pour un même poids en protéine. En effet, si l'on compare l'activité rapportée au poids en protéines, on constate qu'un nanogramme de DYSPORT<sup>®</sup> contient 40 unités/souris tandis qu'un nanogramme BOTOX<sup>®</sup> n'en contient que 2.5. (30) (36)

La toxine B ayant un dosage propre, les mêmes problèmes se posent. Plusieurs études ont tenté de déterminer un facteur de conversion utilisable en pratique clinique. Pour cela, deux types de travaux ont été menés; tout d'abord, des recherches de correspondance, in vivo, chez la souris, puis, lors d'essais cliniques, chez des patients dystoniques. Les conclusions de ces études révélèrent un facteur de conversion de trois à cinq. Cents unités Allergan seraient équivalentes à trois cents unités Speywood. Toutefois, ce facteur constitue un écart trop important pour être utilisé avec fiabilité. (30) (36)

L'absence d'équivalence entre les trois médicaments résulte de

- leur poids moléculaire
- leur composition en protéines (500 µg d'albumine pour le BOTOX<sup>®</sup>, 125 µg pour le DYSPORT<sup>®</sup>)
- leur pH respectif: neutre pour la toxine A, acide pour la toxine B.

Aoki (51) a démontré que le DYSPORT<sup>®</sup> diffuse plus dans les muscles adjacents que le BOTOX<sup>®</sup>. Il a constaté que la toxine américaine induisait une dysphagie dans 7 à 19% des cas, pour des doses de 150 à 200 unités tandis que le DYSPORT<sup>®</sup> provoquait cet effet dans 15 à 40% des cas (450 à 1000 unités). La dysphagie est un effet secondaire, dose-dépendant et due à la diffusion de la toxine botulique lors du traitement des dystonies cervicales. (51) (53)

Il faut noter que la dilution modifie la puissance de la toxine et sa capacité de diffusion.

Ces spécialités sont soumises au régime des médicaments à prescription restreinte. En effet, leur prescription est réservée « à tous les médecins spécialistes exerçant leur activité au sein d'un service spécialisé ( établissements privés), à tous les prescripteurs exerçant dans un service spécialisé, sous la responsabilité d'un chef de service ou de département, dans les établissements publics de santé ». (30) La mention de la restriction de l'utilisation des spécialités de toxine botulique à certains spécialistes a été supprimée durant l'année 2000.

Elles sont réservées à des "établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, leur approvisionnement étant effectué par cette pharmacie". (30) En principe, seuls les médecins exerçant dans une structure disposant d'une telle pharmacie peuvent utiliser la toxine botulique. De plus, elles ne peuvent faire l'objet d'une rétrocession c'est-à-dire être achetées, auprès d'une pharmacie à usage intérieur, par un patient non hospitalisé.

Leurs A.M.M sont limitées à des indications précises, bien qu'aujourd'hui et depuis quelques années, la toxine botulique fasse l'objet d'utilisations hors A.M.M.

Il faut noter que ces médicaments appartiennent à la liste I des substances vénéneuses et qu'ils ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

#### A – Le BOTOX®

Cette spécialité se présente sous la forme d'un lyophilisat de toxine botulique A, associé à de la sérum albumine et du chlorure de sodium. Elle est conditionnée en flacons unitaires de 100 unités allergan.

Le BOTOX® se conserve 24 mois au réfrigérateur mais, après reconstitution, une utilisation extemporanée est recommandée. Toutefois, la solution reconstituée est stable quatre heures entre 2°C et 8°C. Elle doit être administrée, selon les indications, par voie intra musculaire ou intra dermique stricte. (39) (49) (52)

Les indications sont :

- "chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :
  - les troubles oculomoteurs : strabisme, paralysie oculaire récente, myopathie thyroïdienne récente
  - le blépharoplasme
  - le spasme hémifacial
  - le torticolis spasmodique
  - l'hyperhydrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

- chez l'adulte :
  - le traitement des symptômes locaux de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs
- chez l'enfant de 2 ans et plus :
  - la déformation dynamique du pied en équin chez des enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale (IMC)".

La dose maximale recommandée est de 360 unités par séance. La dose maximale autorisée est de 6 U/kg. Elle ne correspond pas à la dose toxique mais à la plus grande dose pour laquelle l'innocuité est connue. L'effet clinique se manifeste entre 48 heures et plusieurs jours et, va perdurer de deux à six mois. (39)

## B - Le DYSPORT®

Cette spécialité est une poudre pour solution injectable constituée de toxine de type A, de l'albumine humaine en solution et du lactose ayant un rôle de diluant, complète la composition. (40) (48) (49)

Elle dispose d'un conditionnement unitaire; chaque flacon renfermant 500 unités speywood.

Le DYSPORT® se conserve, pendant un an, au réfrigérateur et, ne doit en aucun cas être congelé. Après reconstitution, un usage immédiat, par voie intramusculaire, sous cutanée ou parentérale, est recommandé bien qu'il soit stable quatre heures entre 2 et 4°C.

Cette spécialité est indiquée :

- "chez l'adulte dans le traitement:
  - du blépharoplasme
  - du spasme hémifacial
  - du torticolis spasmodique
  - traitement du symptôme local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs".
- chez l'enfant de plus de deux ans, l'indication est identique à celle du BOTOX®.

L'activité apparaît 48 heures après l'injection, pour atteindre son maximum d'efficacité en 8 à 15 jours. Sa durée d'action varie de deux à six mois. (39) (49)

## C – Le NEUROBLOC®

Ce médicament est une solution injectable, prête à l'emploi, de toxine botulique de type B. Les excipients de cette spécialité sont le succinate disodique, le chlorure de sodium, l'albumine humaine, le caprylate de sodium (excipient à effets notoires), l'acide chlorhydrique et de l'eau pour préparations injectables (EPPI) employée comme solvant. (36)

Le NEUROBLOC® est une solution, incolore ou jaune claire, transparente, conditionnée en flacons unitaires de 3.5 ml. Chaque flacon contient soit 2500 unités de toxine botulique dans 0.5 ml d'excipients, soit 5000 unités dans 1 ml ou 10 000 unités dans 2 ml, à un pH de 5,6. L'acidité de la solution permet de maintenir l'intégrité du complexe protéique toxique-non toxique. (40) (49)

Il se conserve 24 mois au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine.

Enfin son AMM obtenue en 2001, l'indique dans le traitement des dystonies cervicales (torticolis spasmodiques), chez l'adulte de plus de 18 ans en première intention ou chez des patients résistant à la toxine de sérotype A. (40) (49)

## D – Le VISTABEL®

Cette spécialité est un lyophilisat de toxine botulique de type A. Ses excipients sont identiques à ceux du BOTOX®. Deux présentations du VISTABEL® sont commercialisées par les laboratoires Allergan : des flacons de 50 et 100 unités allergan. (39) (49)

La prescription de cette spécialité est réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie, en chirurgie de la face et du cou, en chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie. Une surveillance particulière est nécessaire pendant le traitement. (49) (52)

Ses modalités de conservation sont identiques à celles du BOTOX®.

Son unique indication est "la correction temporaire des rides verticales intersourcilières modérées à sévères observées lors du froncement des sourcils chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient". De plus, son utilisation n'est pas recommandée chez les personnes de moins de dix-huit ans, en raison de la non-démonstration de l'innocuité et de l'efficacité du produit, ni chez les individus de plus de 65 ans, en raison de l'absence d'étude dans cette population. (49) (52)

## IV – DONNEES PHARMACOLOGIQUES

### A – Propriétés pharmacocinétiques

La toxine synthétisée par la bactérie se fixe très rapidement et solidement aux muscles et, lors d'injections locales dans un groupe musculaire donné, continue à agir sur une période prolongée. On peut donc penser qu'après infiltration spécifique de doses très faibles, très peu de produit passe dans la circulation sanguine et produit un effet systémique. (30) (36) (41) La toxine est rapidement éliminée de la circulation pour se fixer sur les fibres nerveuses terminales et autres sites cellulaires.

Après injection intramusculaire de toxine de type B, à des doses supérieures à 18000 unités, de très rares effets systémiques cliniquement significatifs ont été recensés. (36) (52)

Une étude de la cinétique du BOTOX® a été réalisée à l'aide d'iode 125. Dans le muscle jumeau du rat, la radioactivité locale diminue rapidement de telle façon que seule 5% persiste après vingt-quatre heures. La radioactivité n'apparaît pas au-delà de dix millimètres du chemin de l'aiguille. On ne retrouve dans les urines que 7% du produit intact. Le médicament est donc métabolisé et excrété dans les urines rapidement. (41) (52)

Ces médicaments ne semblent pas pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique et, de ce fait agir au niveau central. Des études menées avec de la toxine non purifiée, n'ont pas révélé de localisation dans le tissu cérébral. Dans l'une d'elle, des souris ont reçu des doses massives (150000 DLM (dose létale mortelle)) qui tuent ces rongeurs en 35 minutes. L'examen des tissus cérébraux de ces animaux a indiqué la présence d'un peu de substance radioactive dans les vaisseaux sanguins et parenchymes cérébraux. Il semble donc, que seule l'injection des doses massives soit à l'origine de la présence de toxine résiduelle dans la circulation sanguine, avec passage à travers la barrière hémato-encéphalique. (41) (52)

L'effet apparaît classiquement deux à quatre semaines après l'injection, même si, il peut être plus précoce ( jusqu'à 48 heures post injection). Cette propriété est caractéristique du produit. En effet, après injection de  $1.10^{-5}\mu\text{g}$  et de  $1,6.10^{-3}\mu\text{g}$  de toxine, dans le muscle droit horizontal de singes résus, l'effet s'est manifesté au bout de deux à trois jours et, n'a atteint son maximum qu'après cinq ou six jours. Un ptôsis de l'œil gauche a cédé six semaines après l'infiltration tandis qu'un strabisme légèrement divergent a commencé à régresser au bout de deux mois mais est resté stable du troisième mois jusqu'au moment du sacrifice de l'animal, deux ans après l'injection. En revanche, la liaison de la toxine aux muscles a été mise en évidence dans les trente minutes suivant l'injection. (41) (52)

Enfin, il faut savoir qu'il n'existe aucun antidote au traitement. (39) (51)

## B – Toxicité

### 1 – Toxicité aiguë

Une étude menée par Scott et Susuki, en 1920, a révélé que la DL 50 de toxine botulique, par voie intramusculaire, chez le singe adulte est de 39 U/kg de toxine américaine et que des doses inférieures à 33 U/kg n'entraînent pas d'effets systémiques observables. Par ailleurs, la DL 50 était très proche de la DL 100, à la différence de la souris où la DL 90 était de 2,2 fois supérieure à la DL 50. (54) (55) De plus, une étude, plus ancienne, de Herero et al. a montré que la DL 50, par voie intra veineuse, chez le singe adulte, est de 40 U/kg. (30) (56) La dose létale n'a jamais été exprimée chez l'homme mais, en supposant que celui-ci soit aussi sensible à la toxine que le singe, en extrapolant les résultats de Herrero et al. et ceux de Scott et Suzuki, la DL 50 pour un homme de 70 kg, par voie intramusculaire, serait comprise entre 2100 et 2800 mU allergan (30 à 40 U/kg), 6200 et 8400 mU speywood et 130000 mU NEUROBLOC®. Or, l'AMM limite la dose maximale de toxine injectée chez l'homme, par voie intramusculaire, à 360 mU allergan, 1500 mU speywood et 15000 mU NEUROBLOC®. (30) (36) (49)

### 2 – Toxicité à long terme

#### a - Toxicité au niveau de la zone d'injection

La toxicité à long terme de la toxine botulique est encore assez mal connue. Après des injections répétées, des fibroses ont été recensées. Des biopsies effectuées chez des patients traités pendant plus de six mois n'ont pas révélé d'anomalies de l'activité cholinestérasique. De plus, des atrophies musculaires locales ont été mises en évidence. (30)

#### b- Toxicité immunologique

Le principal effet secondaire, à long terme, de la toxine botulique est l'apparition d'une réaction immunologique par la production d'anticorps antitoxine A. Assez rapidement après le début de l'utilisation de la toxine botulique, des cas de patients devenus résistants à cette thérapeutique ont été corrélés à la présence d'anticorps antitoxine A dans leur sérum. Cette hypothèse a été confirmée par l'efficacité de la toxine de type B chez des patients résistants à la toxine A et possédant des anticorps anti-A. (30) (37) (40) (41)

La fréquence de cet effet est de 3 à 10%. Plusieurs facteurs de risques ont été démontrés :

- il s'agit de l'injection de plus de 100 mU allergan ou de 300 mU speywood/séance,
- d'un intervalle de moins de trois mois entre deux injections,
- de la technique en booster c'est-à-dire la réinjection d'une dose de rappel deux à trois semaines après la première, et de l'emploi de toxine à faible activité intrinsèque.

L'activité intrinsèque correspond au nombre de toxines botuliques par nano gramme de protéines (complexe toxine-hémaglutine) et, est différente pour les deux spécialités constituées de toxines de type A. En effet, pour le BOTOX<sup>®</sup>, elle est de 20,8 mU/ng alors que celle de la toxine anglaise est de 40 mU/ng. Cette différence d'activité signifie que la masse protéique administrée est plus importante lors de l'emploi d'une toxine à faible activité intrinsèque. Or, le pouvoir antigénique de la toxine serait en relation avec la concentration protéique totale injectée. (30) Le DYSPORT<sup>®</sup> serait donc plus immunogène que le BOTOX<sup>®</sup>. (57) (58)

En cas de suspicion d'une telle réaction immunologique (lors de l'inefficacité du traitement), les anticorps antitoxines peuvent être dosés par la méthode ELISA, mais un lot clinique peut être facilement réalisé. Il s'agit d'injecter 120 ml de DYSPORT<sup>®</sup> ou 40 ml de BOTOX<sup>®</sup> dans le pédieux (*Extensor digitorum brevis*, EDB) d'un seul cobaye. Puis, on compare l'amplitude du potentiel d'action musculaire (PAM) du pédieux, avant et quatre semaines après l'injection. Si une diminution de plus de 50% de l'amplitude du PAM, une atrophie, une faiblesse musculaire, des signes de dénervation ou des traces pseudomyopathiques sont observés à l'EMG, la présence d'anticorps est peu probable. En revanche, si la diminution est inférieure à 20%, la présence d'anticorps est vraisemblable. (30)

Un autre test peut être réalisé. Il s'agit d'injecter de la toxine de type A dans les rides de la moitié du front d'un patient. Trois semaines après l'injection, une observation de la zone sera effectuée. Si une asymétrie est apparue, on conclura à l'efficacité du traitement. Dans le cas contraire, le patient sera considéré comme résistant.

### *3 – Etudes sur la reproduction*

D'une part, pour le BOTOX<sup>®</sup>, chez le rat, une baisse de la fertilité a été observée à des doses de 8 à 16 unités/kg. Cet effet est probablement lié à une paralysie de l'arrière-train du mâle et à une altération du cycle ovarien, chez la femelle. (41) (49) (52)

Des posologies plus élevées sont associées à un retard d'ossification et à une diminution du poids foetal. Les doses sans effet toxique sur le développement sont estimées à 1 unité/kg/j. Aucune malformation fœtale n'est apparue pour une administration quotidienne de 8 unités/kg. Mais, une réduction du poids et de la viabilité des nouveau-nés ont été décrites. (49) (52)

D'autre part, pour le NEUROBLOC<sup>®</sup>, en raison de sa nature, aucune étude chez l'animal n'a été réalisée. Néanmoins, des recherches ont été effectuées sur le développement embryonnaire chez le rat et le lapin. La Dose Sans Effet Nocif Observé (DSENO) est de 1000 unités/kg/j chez la ratte et de 0,3 unités/kg/j chez le fœtus. (36) (49) Lors d'études effectuées sur la fertilité, la DSENO était, pour la toxicité générale, de 300 unités/kg/j chez le rat et la ratte et de 1000 unités/kg/j en terme de fertilité et de performances reproductives. (41) (49)

## *V – INDICATIONS DE LA TOXINE BOTULIQUE*

La toxine botulique est destinée au traitement des pathologies focales lorsque les thérapeutiques conventionnelles (médicaments et physiothérapie) ont été inactives ou insuffisamment actives.

### *A – La dystonie*

Il s'agit d'un trouble moteur caractérisé par des contractions musculaires involontaires, prolongées, soutenues qui génèrent des postures anormales en torsions associées ou non à des mouvements anormaux, également involontaires. Ce phénomène ne se produit pas pendant le sommeil. (14) (35) (58)

Les dystonies sont un groupe d'affections variables en terme de sévérité, de distribution corporelle, d'âge d'apparition et d'étiologies. Leur classement en fonction de la distribution des zones corporelles affectées conduit à distinguer: les dystonies focales, touchant une partie limitée du corps telles que les paupières, les dystonies segmentaires qui peuvent être céphaliques, axiales, brachiales ou crurales, les dystonies généralisées et les hémidystonies qui intéressent les membres supérieurs et inférieurs d'un même côté. (50)

Actuellement, deux dystonies focales entrent dans le cadre des indications de l'AMM de la toxine botulique. Il s'agit du blépharoplasme et du torticolis spasmodique. (30)

### 1 – Le Blépharoplasme

La toxine botulique est, aujourd'hui, la thérapeutique de choix de cette indication. En effet, elle permet de limiter les indications chirurgicales et ne donne lieu qu'à de rares complications modérées et transitoires. (35)

La posologie maximum est de 100 unités allergan (au total) ou de 120 unités speywood/cœil, tous les trois mois. (41)

En général l'efficacité apparaît en trois jours, atteignant un pic en une à deux semaines. Elle perdure environ trois mois, à la suite desquels, la procédure peut être répétée indéfiniment. (40) (41) (52)

### 2 – Le Torticolis spasmodique

Des études contre placebo ont démontré la supériorité de la toxine botulique dans le traitement du torticolis spasmodique. En effet, en 1990, Jankovic constatait 71% d'amélioration motrice et 76% d'amélioration de la douleur, en employant la toxine américaine. La durée moyenne de cette amélioration était de 11,2 semaines. (35)

La posologie maximale autorisée est de 50 U/site et, lors de la première séance de 200 U au total de BOTOX®. Des ajustements pourront être effectués, sans excéder la dose de 300 unités. Afin de prévenir les risques de dysphonies, aucune injection bilatérale ne peut être réalisée dans le *Sternocléidomastoïdeus* (SCM). (35) (41)

Lors du premier traitement par le DYSPORT®, seules 500 unités seront administrées, au maximum. Cette dose ne doit jamais excéder 1000 U/patient et par séance. Pour minimiser les risques de dysphagie, la posologie initiale, pour le SCM, est de 250 unités, au maximum (3ml).

La toxine botulique étant devenue la thérapeutique de première intention des dystonies focales de l'adulte, on l'utilise couramment, hors AMM, pour le traitement d'autres dystonies, quelles soient primitives ou secondaires (maladie de Parkinson, crampe de l'écrivain, dystonies oromandibulaires, laryngées...). (30) (35)

Les thérapeutiques existant auparavant (anticholinergiques, myorelaxants) n'ayant qu'un effet très modéré sur les symptômes, constituent, aujourd'hui, des traitements d'appoint. (30) (40)

## B – Le Spasme Hémifacial

L'hémispasme facial constitue, après le blépharoplasme et le torticolis spasmodique, le troisième mouvement anormal entrant dans le cadre des indications de la toxine botulique ayant obtenu l'AMM en France. (30) (35)

Les diverses recherches étudiant l'efficacité de la toxine botulique dans cette indication ont révélé 75% de réductions significatives des mouvements anormaux durant quinze semaines. La posologie moyenne était de 60 unités speywood. Deux études récentes, évaluant l'efficacité à dix ans, montrent le maintien de l'amélioration clinique au fil du temps sans modification significative des doses employées. (35)

Les posologies de BOTOX® et de DYSPORT® sont identiques à celles employées pour le blépharoplasme.

L'unique indication du NEUROBLOC® est le traitement des dystonies cervicales c'est-à-dire le blépharoplasme, le spasme hémifacial et le torticolis spasmodique. La dose initiale recommandée, pour ces trois pathologies, est de 10000 unités NEUROBLOC® réparties entre les deux à quatre muscles les plus atteints. (35) (41) (52)

D'autres mouvements anormaux tels que les tremblements de repos ou d'action, les tics, les myoclonies sont des indications, hors AMM, de traitements par la toxine botulique. (35)

## C – La spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs de l'adulte

Cette indication sera développée dans le chapitre suivant.

## D - La déformation dynamique du pied équin chez l'enfant infirme moteur cérébral

La toxine botulique est employée dans cette indication depuis 1993. Elle prévient les rétractions musculaires et les raideurs articulaires en résultant. Le nursing de ces enfants est alors facilité avec de moindres douleurs. La déambulation et la marche deviennent fonctionnelles. Le chaussage est plus facile et confortable. Enfin, elle retarde l'âge de la chirurgie de l'arrière du pied permettant, éventuellement, une seule intervention plus définitive. (35)

Les dilutions tiennent compte de l'indication et du poids de l'enfant. Deux injections sont réalisées dans chacun des chefs médial (interne) et latéral (externe) des muscles *Gastrocnemius*. (40) (41)

## E – Les troubles oculomoteurs

Les troubles oculomoteurs traités par la toxine botulique sont les strabismes convergents et les paralysies oculomotrices de la sixième paire de nerfs crâniens.(30)

Il faut noter que seul le BOTOX® possède l'AMM pour cette indication. La paralysie survient habituellement un à deux jours après l'injection et s'accroît au cours de la première semaine. Cet effet perdure pendant deux à six semaines puis, se résorbe sur une période équivalente. (40) (41)

## F – L'hyperhidrose axillaire

La toxine botulique est un puissant agent anticholinergique agissant, notamment, sur les fibres nerveuses autonomes qui innervent les glandes sudoripares. En lésant le circuit sécrétoire, la toxine diminue ou bloque la sécrétion des glandes trop actives (30) (35) Diverses études quantitatives, l'assèchement au test de Minor et l'évaluation subjective par le patient, démontrent l'efficacité de la toxine de type A dans cette indication. En effet, une réduction de 91,6% de la sudation initiale, après deux semaines, et de 88,5% à cinq mois ont été démontrées. (35)

Lors du traitement, le spécialiste injectera, par voie intradermique stricte, de 50 à 75 unités allergan par aisselle, uniformément réparties en plusieurs sites. (seul le BOTOX® a une A.M.M pour cette indication) (35) (40)

L'efficacité thérapeutique se manifeste au cours de la semaine suivant le traitement. Elle perdure au moins quatre mois et peut persister un an ou plus. Un délai minimum de quatre mois est indispensable entre deux séances. (35) (40)

## G – Les rides verticales intersourcilières

Depuis 1990, date des premières publications sur l'emploi de la toxine dans le traitement des rides, de nombreuses études en double aveugle, contre placebo, ont démontré son efficacité. (35) Les résultats, de cette thérapeutique de première intention, sont visibles après quelques jours. (30) (35)

Il faut noter que le VISTABEL® est la seule spécialité ayant l'autorisation de mise sur le marché pour la correction des rides verticales intersourcilières. Les posologies sont identiques quelque soit l'âge du sujet ; 0,1ml est infiltré dans chacun des cinq sites : deux sites dans chaque muscle *Corrugator* et un site dans le *Procerus*. (41) (52)

Les bénéfices du traitement s'observent en une semaine et peuvent persister quatre mois après l'injection, un intervalle de trois mois entre chaque séance est à respecter. (41) (52) Les infiltrations sont réalisées jusqu'à l'obtention d'un résultat stable. (30) (35)

#### H – Indications hors AMM

L'AMM de la toxine botulique est limitée aux pathologies précédemment décrites mais son utilisation est élargie à d'autres troubles faisant l'objet de publications reconnues. Certaines représentent des indications principales ou secondaires : l'entropion spastique, la myopathie orbitale, la dysphonie spastique, les fissures anales, tandis que d'autres, telles que les cervicalgies, le traitement de fond de la migraine, le méga œsophage idiopathique, les crampes, l'hyperhydrose plantaire, le vaginisme, la prostatite sont, dans certains cas, traités par la toxine botulique. L'efficacité du traitement a été démontré par de nombreuses publications. Par exemple, Silberstein et al. ont analysé l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la migraine. Pour cela, ils ont effectué une étude randomisée, en double-aveugle. Les patients étaient traités par 25 ou 75 UI de BOTOX® ou par placebo. Une diminution significative de la fréquence des crises de migraine et de l'intensité des douleurs a été mise en évidence au troisième mois, dans le groupe recevant 25 UI. Cependant aucune différence n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe recevant 75 UI. (30) (35)

En urologie, la toxine fut, tout d'abord employée dans les dyssynergies vésicosphinctériennes. En effet, Dykstra (1988) évalua la capacité de ce médicament à relâcher le sphincter strié urétral de l'adulte. Puis, en 1990, lors d'une étude en double aveugle, il démontra l'efficacité des injections intra-urétrales de toxine botulique. D'autres études comparatives, randomisées, en double-aveugle, ont confirmé l'efficacité de la toxine botulique dans cette indication. (30) (35)

Puis, différentes études démontrèrent que l'injection de toxine de type A, dans le détrusor, traitait l'hyperactivité neurogène de celui-ci. Une continence est alors retrouvée et la capacité vésicale est accrue. C'est à la suite des travaux du Pr B. Schurch, publiés en 2000, que cette nouvelle indication se développa. Elle injecta 200 ou 300 UI de BOTOX®, en 30 points, dans le détrusor de 21 patients blessés médullaires. A six semaines, chez 19 patients, la capacité vésicale et la capacité vésicale maximale augmentaient tandis que la pression détrusorienne diminuait de 65,6 à  $35 \pm 32,1$  cm H<sub>2</sub>O. Ces effets se maintenaient à 16 et 36 semaines. (35). Des données plus récentes indiquent que les injections intradétrusoriennes de toxine botulique augmentent la capacité vésicale de 165 à  $445,4 \pm 52$  ml tandis que la pression diminue de 62,3 à  $24,6 \pm 32,5$  cm H<sub>2</sub>O. (60)

## VII – PRECAUTIONS D'EMPLOI

### A – Précautions d'emploi générales

Les quatre spécialités de toxines botuliques doivent être administrées par des médecins spécialistes ayant l'expérience du traitement indiqué. Ceux-ci devront s'assurer que le médicament ne sera pas injecté dans un vaisseau sanguin. (40) (41)

Un intervalle minimal, entre deux injections est à respecter. En effet, après des administrations répétées, une réaction immunitaire peut survenir. Les anticorps sont susceptibles de réduire l'efficacité du traitement, d'où la nécessité, par mesure de prudence, d'un délai entre deux séances. Par expérience, les praticiens recommandent de respecter un délai minimum de trois mois entre deux injections. Enfin, en cas d'hyperhidrose axillaire, un délai de quatre mois est à respecter. (40) (41)

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, ces spécialités sont à employées avec prudence chez les personnes présentant des troubles hémorragiques, des carences en facteurs VIII ou IX, d'autres anomalies de la coagulation et, chez les patients recevant un traitement par anticoagulant. Dans le cas d'un tel traitement, celui-ci sera arrêté quelques jours avant la consultation de façon à avoir un INR inférieur à 1,5.

Il faut noter qu'aucune étude n'a été réalisée chez des patients en insuffisance hépatique ou rénale chronique. Cependant, les caractéristiques pharmacodynamiques n'indiquent pas de nécessité d'aplanissement de la dose. (49) (52)

Enfin, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être avertis d'un risque d'asthénie et de faiblesses musculaires liées à l'emploi de tels médicaments. Ces manifestations peuvent rendre dangereuses la conduite et l'utilisation de machines. (39) (40)

### B – Précautions d'emploi spécifiques aux spécialités de toxine botulique

Lors d'un traitement, par de la toxine botulique de type A, chez des personnes de plus de soixante-dix ans, il est conseillé de recourir à des posologies inférieures aux doses standards. D'autre part, lors de la première injection de patients souffrant d'antécédents de troubles neurogènes de la face (paralysie faciale, polyradiculonévrites), la dose administrée correspondra au quart de la posologie recommandée. (39) (40)

En outre, l'emploi du NEUROBLOC® et du VISTABEL® n'est pas conseillé chez les enfants et adultes jeunes (moins de dix-huit ans), l'efficacité et la tolérance au traitement n'ayant pas été démontrées. Enfin, il est vivement préconisé d'employer le VISTABEL® avec prudence chez des patients atteints de sclérose en plaques. (39) (41) (52)

## VIII – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association de la toxine botulique avec les aminosides et les curares est déconseillée. D'une part, les aminosides risquent de potentialiser les effets de la toxine, en diminuant la libération de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Cette hypothèse n'a pas été démontrée mais, par extrapolation des effets obtenus au cours du botulisme, des précautions sont mises en œuvre. Un autre antibiotique sera utilisé. D'autre part, en raisons de la réponse inhabituelle des curares, chez des patients ayant reçu des injections de toxines, un monitoring de la curarisation est nécessaire. (41) (49)

Aucun test spécifique n'a été réalisé pour vérifier la possibilité d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments. Il est, néanmoins, préconisé une utilisation prudente des Polymyxines, Tétracyclines, Lincomycines et des Myorelaxants. Des interactions avec les Amoniquinoléines (Chloroquines) et la Cyclosporine ont été déclarées. La Chloroquine diminue l'efficacité de la toxine en empêchant sa fixation et son internationalisation, au niveau des synapses. Enfin, la Cyclosporine, en bloquant certains canaux calciques musculaires ou présynaptiques, potentialise l'action de la toxine botulique. (35) (41)

## IX – EFFETS INDESIRABLES

### A – Indépendants du site d'injection

Ils sont le plus souvent dus à la diffusion du médicament aux muscles voisins du site injecté, notamment en cas d'infiltration profonde ou mal orientée. Ces effets sont transitoires et disparaissent en deux à quatre semaines. Ils peuvent être limités en diminuant le volume injecté. (30) (35)

De plus, des troubles du système immunitaire tels que des réactions allergiques, éruptions cutanées, érythèmes, prurits, psoriasis et des urticaires ont été rapportés. En outre, des douleurs, brûlures, hématomes, oedèmes locaux aux points d'injection sont toujours possibles, quelles que soit la localisation et l'indication. (43) (50)

Ces effets locaux peuvent également se traduire par une perte de force du ou des muscles injectés ainsi que par des dysphagies.

Les complications systémiques sont exceptionnelles (asthénies prononcées, faiblesses musculaires) Des syndromes pseudo grippaux dans les 48 heures suivant l'injection ainsi que des symptômes botulisme-like ont principalement été recensés. Ces effets sont doses dépendantes et disparaissent en quelques jours. (41)

#### B – Dépendants du site d'injection

Dans le traitement du blépharoplasme et du spasme hémifacial, ont été rapportés les manifestations suivantes: ptôsis partiels ou complets, diplopies, sécheresses oculaires, larmoiements, œdèmes palpébral, photophobies, kératites, paralysies faciales, anomalies labiales. (35) (52)

Le principal effet secondaire du traitement d'un torticolis spasmodique est la dysphagie, avec une fréquence variable (8 à 50%). Son apparition est dose dépendante, traduisant la diffusion du médicament aux muscles du pharynx et de la bouche oesophagienne. Il en résulte un risque de fausses routes et de pneumopathies d'inhalation pendant deux à quatre semaines. Cependant, la dysphagie est rarement sévère. De rares dysphonies, faiblesses musculaires, malaises, douleurs au(x) point(s) d'injection(s) ont été décrits. (30) (52)

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés, lors du traitement de la déformation dynamique du pied équin chez l'enfant IMC, sont des chutes, douleurs, faiblesses dans la jambe, une faiblesse générale. L'apparition de chutes s'explique par la modification de la démarche et/ou par des faiblesses locales qui correspondent à un effet attendu. Des crampes dans la jambe, des douleurs au genou, à la cheville et des léthargies s'ajoutent à ces manifestations. (39) (40)

Dans le traitement de la spasticité sont relevés des douleurs, ecchymoses, faiblesses musculaires, et moins fréquemment, des arthralgies, asthénies, hyperesthésies, dépressions, dermatites, céphalées, insomnies, somnolences, faiblesses musculaires, nausées, prurits et éruptions. (30) (35) (41)

Au cours d'un traitement de l'hyperhidrose axillaire, une augmentation de la transpiration, autre qu'axillaire, a été rapportée, chez 4,5% des patients, dans le mois suivant l'injection. Elle disparaît chez 30% de ceux-ci dans les quatre mois. (30) (35)

Les effets indésirables du traitement de rides glabellaires sont des céphalées, ptôsis et douleurs faciales. On recense également quelques manifestations occasionnelles: sensations de tension cutanée, paresthésies, nausées, vertiges, contractions musculaires, blépharites, asthénie et fièvre. (41)

## *X – CONTRE INDICATIONS*

Les contre indications absolues de la toxine botulique sont rares. Ce sont:

- les myasthénies
- l'allaitement car, il n'y a pas de données cliniques sur le passage de la toxine dans le lait, sa fixation aux protéines, sa concentration dans 100 ml de lait maternel. De plus, son innocuité n'a pas été démontrée chez la femme allaitante.

Les contre indications relatives de la toxine botulique sont :

- les aminosides,
- les autres traitements en cours
- la grossesse. En effet, il n'existe pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. De plus, en clinique, il n'y a pas suffisamment de données pertinentes pour évaluer un effet malformatif ou foetotoxique. L'administration de toxine botulique au cours de la grossesse n'est pas un argument pour induire une interruption systématique de celle-ci mais, tend vers une attitude de prudence et de surveillance prénatale soigneuse. D'où, la nécessité de s'assurer d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer. (36) (40) (41)
- les maladies de la jonction neuromusculaire (le syndrome ou maladie de Eaton)
- l'hypersensibilité à la toxine botulique ou à l'un de ses excipients
- les infections, inflammations aux sites d'injection.

## CHAPITRE 3 – LA SPASTICITE

### *I – DEFINITION*

Le terme spasticité est employé depuis les travaux de Little, en 1848. (30) La définition de la spasticité la plus fréquemment retrouvée est celle de Lance, en 1980. (61) Il la définit comme: "un trouble moteur caractérisé par une hyperactivité de l'arc réflexe myotatique entraînant une augmentation vitesse-dépendante du réflexe d'étirement avec une exagération des réflexes ostéotendineux." (62) (63)

La spasticité est donc un trouble du tonus apparaissant dans les atteintes du système nerveux central ( faisceaux corticospinaux ) et caractérisé par une augmentation du réflexe d'étirement.

Cette définition est, toutefois, restrictive. En effet, une lésion des voies descendantes de la motricité entraîne outre une spasticité correspondant à la définition de Lance, une modification des réflexes spinaux polysynaptiques déclenchés par la stimulation d'afférences à point de départ cutanéomuqueux générant spasmes en flexion et en extension.

La spasticité est l'une des trois composantes du syndrome pyramidal qui inclut le déficit moteur et la perte de sélectivité du mouvement. Ces deux derniers ne sont pas accessibles aux thérapeutiques chirurgicales, pharmacologiques ou physiques contrairement à la spasticité. (63)

De plus, le terme de spasticité est réservé à l'hypertonie (résistance) que perçoit l'examineur lorsqu'il manipule passivement un segment de membre chez un patient souffrant d'un syndrome pyramidal.

## II - LE MECANISME DE LA SPASTICITE

### A – L'augmentation du réflexe tonique d'étirement

Ce réflexe a été mis en évidence par Liddell et Sherrington chez le chat décérébré en 1924. (64) C'est un réflexe monosynaptique. L'étirement du muscle induit une contraction réflexe de ce muscle qui tend à s'opposer à cet étirement.

Les récepteurs sont les terminaisons primaires et secondaires des fuseaux neuromusculaires sensibles à la composante tonique (intensité) de l'étirement (fibres II) ou phasique (vitesse) de celui-ci (fibres Ia). En réponse à l'étirement, les récepteurs déclenchent un influx véhiculé vers la moelle par les fibres Ia. Ces fibres vont activer les motoneurones et innervent les muscles dont elles sont issues. Les motoneurones gamma règlent la sensibilité des fuseaux neuromusculaires à l'étirement. L'excitabilité de ce réflexe est contrôlée par les structures supra spinales agissant sur les neurones moteurs alpha et/ou gamma et/ou sur les voies afférentes du réflexe (fibres Ia) ceci par l'intermédiaire du circuit d'inter neurones médullaires. (65)

Pendant longtemps, l'on a invoqué l'existence d'une hyperactivité des motoneurones gamma augmentant la sensibilité à l'étirement des fuseaux aux neurostimulations pour expliquer la spasticité. Mais des études ont réfuté cette hypothèse. Actuellement, deux mécanismes d'action ont été démontrés. Il s'agit d'un défaut de fonctionnement de l'inhibition présynaptique Ia et d'une diminution de l'inhibition des fibres Ib.

L'inhibition des fibres Ia est assurée par un réseau d'interneurones situé dans la corne postérieure de la moelle qui bloque le message afférent sur les fibres Ia avant qu'il ne parvienne au motoneurone. Ce réseau d'interneurones devient moins efficace lorsqu'il est privé de ses connexions supra segmentaires et ne peut donc réduire l'efficacité de la volée afférente Ia.

Les fibres Ib inhibent activement le réflexe d'étirement du muscle antagoniste lors du mouvement. La diminution de cette inhibition associée à l'hyperexcitabilité du muscle antagoniste limitent le mouvement actif. (62) (63)

### B – Modification des propriétés mécaniques des fibres musculaires

Le muscle spastique subit des transformations histomorphologiques. En effet, les fibres de type II (fibres musculaires lentes) se transforment en fibres musculaires rapides (fibres de type I).

### *III – MANIFESTATION CLINIQUE DE LA SPASTICITE*

D'une part, l'augmentation du réflexe d'étirement se traduit chez le sujet spastique par une résistance à la mobilisation passive de l'articulation qui est la conséquence de l'étirement du muscle. La résistance est d'autant plus importante que l'étirement est rapide. Cette attitude est également nommée contracture. Secondairement, si l'étirement est maintenu, la résistance cède brutalement comme une lame de canif que l'on ferme brusquement. (63) (65)

De plus, l'hypertonie spastique (résistance) présente sur le muscle peut s'opposer au mouvement du muscle antagoniste. Il en résulte une difficulté de motricité résiduelle du muscle antagoniste.

L'hyperréflexie tendineuse est la conséquence de l'hyperexcitabilité de l'arc réflexe myotatique. Elle correspond à la composante phasique (vitesse) du réflexe d'étirement. Les réflexes sont vifs, diffus c'est-à-dire qu'un muscle éloigné du tendon percuté se contracte, et polycynétiques (secousses musculaires successives provoquées par l'étirement brusque et soutenu d'un muscle). Néanmoins, il faut noter que ces Réflexes Ostéotendineux (ROT) sont parfois absents chez certains hypertoniques. (63) (65)

Puis, le clonus correspond à une exagération du réflexe d'étirement. C'est une succession prolongée de contractions sous l'effet d'une stimulation soutenue. Il est toujours associé à une hyperréflexie tendineuse, la réciproque n'est pas toujours vraie. Il peut être épuisable ou non. Contrairement à l'exagération des réflexes ostéotendineux qui n'a pas de retentissement fonctionnel, le clonus peut perturber la marche ou la station debout. (63) (64) (65)

Ensuite, les spasmes peuvent apparaître spontanément ou en réponse à une stimulation d'afférences musculaires, cutanées ou articulaires nociceptives ou non. Ils se manifestent cliniquement par une attitude en triple flexions ou en extension. Qu'ils soient en extension ou en flexion, ils peuvent être gênants sur le plan fonctionnel. Par exemple, ils peuvent rendre pénibles les transferts ou la station debout. Ils sont souvent douloureux.

De plus, il faut noter que le muscle spastique subit des transformations anatomiques et biochimiques: allongement de la durée de contraction, augmentation de la résistance élastique, transformation histomorphologique des fibres de type II (fibres lentes) en type I (fibres rapides), diminution du nombre de sarcomères aboutissant à de véritables rétractions. (66) (67)

La spasticité constitue donc un ensemble de symptômes hétérogènes qui s'installent progressivement dans les semaines suivant une lésion des voies motrices du SNC. (67) Son retentissement fonctionnel est variable d'un malade à l'autre.

#### IV – INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Il faut noter que ce n'est pas le symptôme qui est traité mais sa conséquence (la gêne fonctionnelle induite). Elle résulte soit d'un déséquilibre entre les muscles agonistes et les muscles antagonistes, et dans ce cas perturbe les mouvements actifs, soit de douleurs et/ou de rétractions.

Cependant, la spasticité ne constitue pas toujours une gêne fonctionnelle. En effet, elle est parfois bénéfique, permettant la station debout, la marche ou facilitant les transferts. Par exemple, certains patients tiennent debout et peuvent se pencher en avant car leur *Triceps surae* développe grâce au réflexe d'étirement une force suffisante pour éviter la chute. Dans ce cas, il n'est pas souhaitable de la traiter.

De plus, lorsqu'une hypertonie est diagnostiquée mais qu'elle n'induit pas de conséquences gênantes, elle ne sera pas traitée.

Chez les hémiplegiques et les blessés médullaires notamment, la spasticité est diffuse c'est-à-dire qu'elle est localisée au niveau d'un hémicorps (hémiplegique) ou sous la lésion (blessé médullaire).

Lors de l'examen de ces patients, l'un des buts du clinicien est de savoir si la spasticité est fonctionnellement gênante ou non.

Si elle se révèle fonctionnellement gênante, il lui faudra alors déterminer si celle-ci est diffuse ou focale. En effet, tout l'hémicorps d'un hémiplegique est spastique, la gêne en résultant peut être diffuse et perturber tout le membre ou les deux membres inférieurs. Si le sujet se déplace en fauteuil roulant, ses transferts seront perturbés.

La gêne peut être focale et ne perturber qu'un muscle ou un groupe musculaire. La spasticité fonctionnellement gênante n'est, par exemple, localisée qu'au niveau du pied où elle peut se manifester sous la forme d'un pied équin. La finalité du thérapeute est alors de traiter l'équin.

Ces deux types de spasticité fonctionnellement gênante disposent de traitements physiques et/ou médicamenteux appropriés, propre à chacun. La toxine botulique constitue l'une des thérapeutiques de la spasticité focale fonctionnellement gênante.

## A – Spasticité diffuse fonctionnellement gênante

Aux membres inférieurs, elle peut entraver:

- les transferts lorsque apparaissent des spasmes en flexions ou en extensions
- les déplacements en fauteuil roulant, le plus souvent, à cause de spasmes en flexion(s) ou en extension(s)
- la marche.

Dans ces cas, l'objectif du traitement sera d'améliorer la fonction de déplacement des patients.

Des spasmes en extension(s) ou en flexion(s) du membre inférieur peuvent perturber l'habillement. Ici, la finalité est d'améliorer le confort du patient, son hygiène, sa qualité de vie. (35) (62) (68)

## B – Spasticité focale fonctionnellement gênante

Aux membres inférieurs, elle peut perturber

- la marche, si elle génère un varus, un équin...L'objectif du traitement est d'améliorer la fonction de déplacement en augmentant l'amplitude des mouvements et en facilitant les mouvements actifs (30) (35) (41)
- les sondages urinaires, impossibles à réaliser s'il existe une spasticité des adducteurs de la cuisse

Aux membres supérieurs, la spasticité gêne:

- la préhension qui peut, notamment, être bloquée par une hypertonie des muscles fléchisseurs des doigts et du poignet
- l'habillement, la toilette.

L'objectif est d'améliorer les mouvements du membre, le confort du patient, sa qualité de vie, faciliter l'habillement, les sondages. (35) (61)

La gêne se manifeste par une perturbation du mouvement actif mais également sous la forme de rétractions et/ou de douleurs.

Par exemple, une griffe active des orteils peut perturber le chaussage, en station assise ou debout et aggrave souvent la spasticité. Le but du traitement sera d'améliorer le confort du patient.

On souhaite également améliorer la qualité de son sommeil (les douleurs pouvant être à l'origine de réveils nocturnes), son hygiène en réduisant, par exemples, les contractions des muscles fléchisseurs des doigts afin d'éviter la macération de sa main, les surinfections et la formation d'escarres.

L'esthétisme constitue un objectif du traitement, en particulier lorsque le membre à une position anormale telle qu'un flexum de coude associé à une flexion du poignet. Il s'agit, ici, d'améliorer la qualité de vie du patient. (35) (62)

Lorsque le traitement est efficace, il induit une diminution de la spasticité associée à une augmentation de l'amplitude des mouvements et, parfois, lorsqu'ils sont présents, une facilitation des mouvements actifs. (35) (41) (62)

## V – INTERET DE LA TOXINE BOTULIQUE

Elle constitue une thérapeutique de choix dans la prise en charge de la spasticité focale fonctionnellement gênante. En effet, elle est active sur les modifications de la réponse à l'étirement, l'incapacité à arrêter un spasme musculaire, la perte de l'inhibition réciproque, la perte de flexibilité, l'incapacité à générer une force suffisante dans les muscles antagonistes et sur les douleurs secondaires à la spasticité. Elle permet donc une amélioration du déficit fonctionnel et de la qualité de vie des patients. En plus de son mode d'action classique, son activité sur les fibres gamma expliquerait une durée d'action plus prolongée que dans d'autres indications. (13) (26) (66)

Le fait que la dose maximale et le nombre de muscles infiltrés soient limités, justifient la restriction de son emploi au traitement de la spasticité focale fonctionnellement gênante.

Les différentes études effectuées sur l'efficacité de la toxine botulique révèlent que celle-ci réduit la spasticité des muscles injectés avec un gain moyen de un point sur l'échelle de Ashworth à six semaines post injection, mais avec une grande variabilité. (67) L'échelle de Ashworth est l'une des échelles permettant d'évaluer la spasticité.

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.

Tableau 1: Echelle d'Ashworth

2 EME PARTIE:

LES OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL

## CHAPITRE 1 - OBJECTIFS DE CE TRAVAIL

L'objectif de ce travail est de réaliser un bilan des injections de toxine botulique effectuées, au cours de l'année 2004, au sein du service de neurologie du pôle de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) de l'hôpital Saint Jacques à Nantes.

Il s'agit, plus précisément:

- de recenser les différentes étiologies ayant conduit les patients à consulter
- de définir les différentes indications; celles-ci étant les objectifs du traitement
- de déterminer, pour chaque objectif, les principaux muscles injectés, la toxine employée, les doses injectées, la fréquence des injections,
- d'identifier les éventuels effets indésirables.

## CHAPITRE 2 – MATERIEL ET METHODE

Chaque patient traité, par de la toxine botulique, en MPR est répertorié dans un registre dans lequel sont précisés:

- ses nom, prénom, date de naissance
- les dates des consultations
- le médicament utilisé (BOTOX®, DYSPORT®)
- le nombre d'unités injectées
- les muscles traités.

De plus, chaque consultation est suivie d'un compte-rendu. Celui-ci rappelle les informations ci-dessus et indique, notamment, l'étiologie du trouble ainsi que la ou les indications du traitement.

A partir de ces documents, nous avons :

- identifié l'ensemble des patients
- leur âge et, ainsi, établi des moyennes d'âge
- leur sexe
- déterminé les dates des consultations de toxine botulique et donc déduit le nombre de séances annuelles.

Ensuite, pour chaque séance, nous avons recensé les patients ayant consulté et, pour chacun nous avons précisé:

- s'il s'agissait d'une séance d'injection(s) ou d'un contrôle
- l'étiologie de la pathologie:
  - Accident Vasculaire Cérébral (AVC),
  - Blessure Médullaire (BM),
  - Infirmité Motrice Cérébrale (IMC),
  - Sclérose En Plaques (SEP),
  - Traumatisme Crânien (TC)
- la localisation de l'atteinte:
  - au membre supérieur et/ou inférieur
  - à droite et/ou à gauche

- l'objectif (l'indication du traitement) :
  - améliorer la fonction (marche ou préhension)
  - améliorer le confort, l'hygiène
  - soulager la douleur
  - améliorer l'esthétisme
- s'il s'agissait de dystonie ou de spasticité
- le ou les troubles à traiter
- la toxine botulique (BOTOX®, DYSPORT®)
- les muscles injectés
- pour chaque muscle, la dose instillée
- la quantité totale de toxine
- l'efficacité du traitement. Il faut noter qu'une partie de l'évaluation de l'efficacité est subjective. En effet, elle est liée à l'appréciation de l'examineur qui la réalise.
- les éventuels effets indésirables
- les éventuelles causes de l'arrêt du traitement.

Ainsi, pour chaque indication, nous avons déterminé la fréquence des injections, défini les principaux muscles instillés, la toxine la plus fréquemment employée et le nombre moyen d'unités.

## CHAPITRE 3 – PRESENTATION D'UNE CONSULTATION DE TOXINE BOTULIQUE

Au sein du service de neurologie du pôle de Médecine Physique et de Réadaptation, les injections de toxine botulique sont réalisées lors de séances nommées "consultations de toxine botulique" programmées le mercredi ou en hospitalisation. Deux médecins effectuent les injections, une infirmière est également présente.

L'interrogatoire est fondamental pour connaître les plaintes du sujet, son état psychique (retentissement de la pathologie), ses motivations, ses attentes et/ou celles de son entourage. Il permet de déterminer un but thérapeutique.

La confrontation de ces attentes avec l'examen clinique effectué ultérieurement permettra de conclure à une indication thérapeutique éventuelle et de cibler les muscles à injecter. Pour cela, le patient doit décrire les difficultés (marche, soins personnels, douleurs...) qu'il considère être en rapport avec sa spasticité.

Ensuite, les médecins informent le patient sur l'action de la toxine botulique, sur les éventuelles améliorations apportées, ses effets indésirables potentiels.

Puis, un bilan clinique est réalisé. Il doit apprécier le retentissement de la spasticité dans trois domaines: la déficience, les incapacités et la qualité de vie. Il permet de déterminer les muscles à injecter (ceux qui interfèrent avec les objectifs), de suivre l'efficacité du traitement, d'adapter les doses et les sites lors des réinjections et d'orienter éventuellement vers d'autres techniques plus durables (neurochirurgie).

### *I – EVALUATION PRE ET POST INJECTION*

#### *A – Evaluation des déficiences*

L'analyse de la spasticité s'effectue grâce à différentes échelles qui permettent de comparer un patient dans le temps, au repos ou lors de certaines activités (marche, préhension...) ce qui permet d'évaluer l'éventuelle gêne fonctionnelle dynamique.

L'échelle de Ashworth (1964), employée en MPR, mesure la résistance à l'étirement lors de la mobilisation d'un segment de membre. Plus précisément, elle explore de manière globale l'élasticité et la viscosité, les contractions permanentes de repos et l'exagération du réflexe d'étirement. Il s'agit de l'échelle la plus couramment utilisée en pratique clinique et dans la littérature.

Ensuite, le thérapeute analyse les mobilités passives du ou des membres à traiter. Cette étude permet de faire la part entre l'hypertonie et les rétractions musculaires. Elle consiste à mesurer les amplitudes articulaires passives à l'aide d'un goniomètre.

Puis, l'examen de la mobilité active dissociée est réalisé. Il est primordial dans l'évaluation du retentissement fonctionnel de la spasticité. Il permet aux médecins de connaître la gêne que représente la spasticité au cours du mouvement volontaire. Il s'agit, ici, de mesurer les amplitudes articulaires actives.

## B – Evaluation des incapacités

Les déficiences engendrent des incapacités que les cliniciens peuvent mettre en évidence par des échelles fonctionnelles. Cette étape consiste donc à analyser les capacités fonctionnelles.

### *1 – La préhension*

De nombreuses échelles sont disponibles pour évaluer cette fonction. (Box and Blocks Test, Frenchay Arm Test) Par exemple, le thérapeute peut demander au sujet de stabiliser une règle pendant qu'il tire un trait avec un crayon tenu dans l'autre main, de se peigner les cheveux ou d'imiter le geste en débutant par le sommet de la tête puis en descendant en arrière et de chaque côté.

La mesure d'indépendance fonctionnelle consiste à évaluer le retentissement de la spasticité sur la vie du malade. Il s'agit d'un questionnaire en dix-huit items portant sur les soins personnels, le contrôle des sphincters, les transferts, la communication...dont la finalité est de déterminer l'autonomie fonctionnelle du patient.

### *2 – La marche*

Une observation clinique de la marche est réalisée. Il s'agit de rechercher la présence d'un varus, d'un équin, d'un recurvatum de genou ou d'une spasticité des adducteurs de la cuisse. Pour cela, le clinicien observe la marche du patient à vitesse confortable et à vitesse maximale, plus particulièrement la qualité de l'appui du membre. Un enregistrement vidéo du pas peut faciliter l'analyse de cette fonction et pourra être utilisé lors de la consultation post injection(s).

Une analyse quantifiée du mouvement pourrait être réalisée mais les cliniciens ne disposent pas actuellement du matériel nécessaire.

## C – Evaluation de la qualité de vie

Elle repose sur une évaluation du retentissement de la spasticité sur le confort du patient.

L'analyse des douleurs est effectuée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA). Le patient doit définir ses douleurs en les cotant sur une échelle graduée de zéro (absence de douleur) à dix (douleurs intolérables). Ce chiffre est conservé et sera utilisé lors de l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Le moment de survenu des douleurs (au repos, lors de mobilisation), la durée et la fréquence de celles-ci sont également importantes.

Par exemple, une attitude en flexion des doigts longs peut être à l'origine de douleurs. Celles-ci gêneront le patient ou les soignants qui effectuent les soins d'hygiène, la mobilisation des doigts étant délicate. Dans ce cas, le clinicien étudie les douleurs mais aussi le retentissement de la spasticité sur l'hygiène du patient.

De même, une griffe des orteils peut perturber le chaussage. Une attitude en flexion de l'avant-bras sur le bras associée à une flexion du poignet peut être à l'origine de douleurs mais également d'un inconfort lors de l'habillage, pour dormir... Les conséquences de ces postures sur la vie du patient seront évaluées par le médecin.

Cette expertise du trouble et de la gêne fonctionnelle, réalisée en trois étapes, permet de définir les objectifs du traitement et de cibler les muscles à injecter.

## *II – L'INJECTION*

### A – Injection

Lors de cette étape du traitement, les objectifs sont déjà définis, le plan thérapeutique déterminé et la toxine botulique choisie.

Le matériel nécessaire est rassemblé sur une table d'instruments préalablement décontaminée. Il se compose de: (Figure 5)

- gants
- flacons de produit
- seringues de 5ml et de seringues de 1ml
- chlorure de sodium (ampoules de 10ml)
- BETADINE® dermique
- alcool à 70°

- compresses stériles
- électrostimulateur de type CEFAR® ou de l'EMG (électromyographe) de détection
- collecteur d'aiguilles
- conteneur à déchets à incinérer.



Figure 5: Matériel d'injection (68)

Le thérapeute réalise la dilution à l'aide de sérum physiologique. Les dilutions classiquement réalisées sont :

- 2ml de sérum physiologique par flacon de 500 unités de DYSPORT®, soit 250 unités par millilitre
- 2 ml de sérum physiologique pour un flacon de 100 unités de BOTOX® soit 50 unités allergan/ml.

Après avoir désinfecté le capuchon du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool à 70°, il introduit le solvant dans celui-ci, à température ambiante, en mélangeant doucement. Si la dépression induite, n'entraîne pas l'aspiration du chlorure de sodium à l'intérieur du flacon, celui-ci ne peut être utilisé. Il faut noter que dès cette étape le port des gants est systématique.

Il est important de ne pas agiter fortement la solution ni d'introduire de bulles d'air, le produit risquant d'être dénaturé et de perdre son activité biologique. En outre, un contrôle visuel est nécessaire avant toute injection, la solution devant être limpide, incolore ou jaune pâle et ne contenant pas de particules.

Puis, le médecin répartit la solution dans des seringues. Leur volume est de 1 ml. Elles comprennent donc 50 unités de BOTOX® (0,1 ml = 5 unités) ou 250 unités DYSPOUR® (0,1 ml = 25 unités).

Ensuite, il procède à l'injection des muscles cibles sous repérage électromyographique, à l'aide d'une aiguille électrode, après avoir désinfecté la zone à traiter avec de la BETADINE® dermique.

Les aiguilles sont creuses, téflonnées à l'exception de la pointe, longues de 25, 50 ou 75 mm. Le muscle instillé détermine la longueur de l'aiguille employée.

Les muscles et les doses injectés dépendent des objectifs fixés par les cliniciens en accord avec les patients, mais aussi des doses maximales autorisées.

Le nombre de points d'injection est fonction de la taille du muscle. En effet, un muscle volumineux est injecté en trois ou quatre points tandis qu'un muscle plus fin, tel qu'un muscle intrinsèque de la main, est instillé en un point. Le choix de plusieurs sites a pour objectif de répartir plus uniformément les doses et, pour les muscles volumineux, de s'assurer d'atteindre le maximum de jonctions neuromusculaires.

Le repérage des muscles à injecter s'effectue en utilisant la capacité d'électrostimulation de l'appareil.

Cette technique permet d'obtenir une efficacité optimale en sélectionnant précisément les muscles à injecter et de confirmer au clinicien qu'il instillera le médicament dans le muscle cible. Il en résulte l'emploi de doses très faibles de médicaments et, en conséquence, la diminution des effets indésirables.

L'électrostimulation est la méthode de repérage des muscles cibles la plus fréquemment utilisée en MPR. Par exemple, elle est employée lorsque le ou les muscles responsables du trouble sont localisés au niveau d'une loge musculaire (plusieurs muscles la composent).

Lorsqu'une cartographie du muscle a été réalisée, l'électrostimulation permet d'injecter le médicament le plus près possible d'une zone dense en plaques motrices. En l'absence de cartographie, un effet mécanique maximum (contraction musculaire) est recherché pour une intensité liminaire de stimulation, au cours des déplacements de l'aiguille.

L'efficacité est jugée sur l'amplitude de la contraction induite et observée sur le corps musculaire lorsqu'il est superficiellement situé, simultanément avec sa résultante sur le couple tendon-articulation, seul contrôle possible sur les muscles plus profonds.

L'EMG de détection est rarement employé en MPR. Cependant, il est parfois utilisé lors de l'injection de certains muscles de la main.

Enfin, il faut savoir que pour les enfants et les patients ressentant une vive douleur lors de l'injection, une analgésie par inhalation de protoxyde d'azote est réalisée.

## B – Recommandations concernant l'élimination du matériel

Les aiguilles, les seringues ne sont pas vidées mais déposées, après emploi, dans des collecteurs d'aiguilles. Les compresses, les gants... sont regroupés dans des conteneurs à déchets qui seront incinérés.

## C - Recommandations lors d'un incident

Si un incident survient lors de la manipulation du médicament à l'état lyophilisé ou reconstitué, un certain nombre de mesures appropriées sont à mettre en place immédiatement. La toxine botulique étant sensible à la chaleur et à certains agents chimiques (eau de javel, permanganate de potassium, peroxyde d'hydrogène), ceux-ci seront utilisés.

Toute projection doit être essuyée à l'aide d'un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel) si le médicament est lyophilisé ou avec un absorbant sec en cas de spécialité reconstituée.

Les surfaces contaminées sont nettoyées avec un matériel absorbant imbibé d'hypochlorite de sodium puis séchées.

Si le flacon est brisé, on procède comme indiqué ci-dessus ; les particules de verre sont ramassées soigneusement en évitant les coupures, puis la solution est essuyée.

Lors de projections cutanées, on lave à l'aide de la solution d'hypochlorite de sodium puis, on rince abondamment à l'eau. Si elle est oculaire, on rince abondamment l'œil avec une solution de rinçage oculaire ou à l'eau.

Enfin, dans l'hypothèse où le manipulateur se blesserait, on procéderait comme précédemment et des mesures adaptées à la dose injectée seraient prises.

### *III – PRISE EN CHARGE POST INJECTION(S)*

Une évaluation systématique est réalisée à un mois et à trois mois post injection(s). L'efficacité du traitement et l'amélioration ressentie sont analysées de manière subjective par le patient par EVA (Echelle Visuelle Analogique). La tolérance et les complications du traitement sont également évaluées. Les éventuels effets indésirables sont recueillis à chaque visite.

Si les objectifs sont atteints de nouvelles injections seront pratiquées.

En cas d'échec, une réévaluation est effectuée. Le médecin doit déterminer s'il s'agit d'un problème de dose, de dilution, si la gêne fonctionnelle est liée au déficit et non à la spasticité. Les muscles cibles sont également redéfinis.

Les injections de toxine botulique ne peuvent être un traitement isolé, leurs cibles n'étant qu'un des éléments contribuant à la faiblesse du contrôle moteur. Les traitements associés sont de la kinésithérapie associant des étirements des muscles injectés, un renforcement des muscles antagonistes, des postures manuelles, un travail de la fonction, des médicaments (Baclofène, benzodiazépines...) voire de la chirurgie. Ces traitements ainsi que la place de la toxine botulique en leur sein seront explicités ultérieurement.

3 EME PARTIE:

RESULTATS DE NOTRE ETUDE

## CHAPITRE 1 – POPULATION ETUDIEE

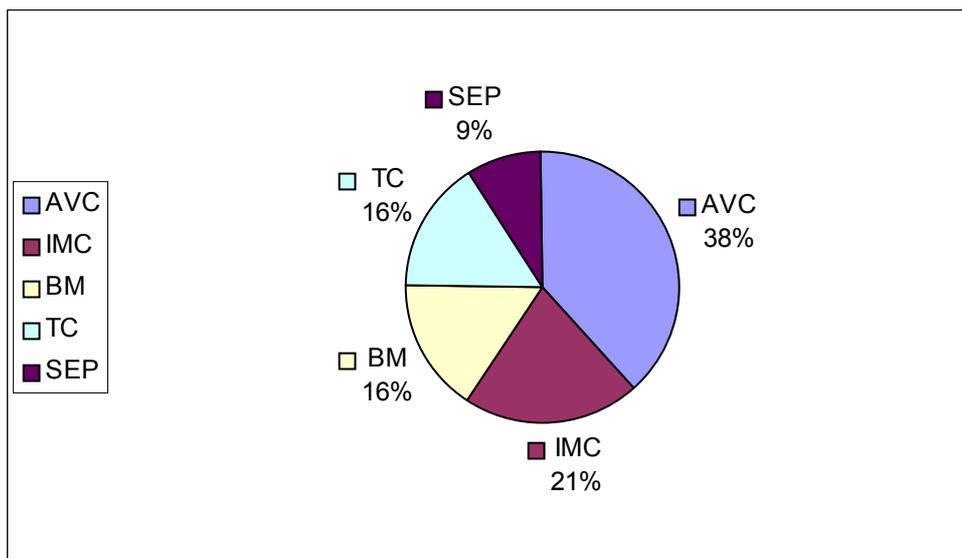
### I – ETIOLOGIES

Entre le 10 janvier et le 27 décembre 2004, 68 patients ont participé aux consultations de toxine botulique réalisées au sein du service de neurologie du pôle de Médecine Physique et Réadaptation. Il s'agissait de 44 hommes, d'une moyenne d'âge de 42,7 ans (extrêmes: 18 ans – 76 ans) et de 24 femmes, d'une moyenne d'âge de 43,4 ans (extrêmes: 19 ans - 60 ans).

Au cours de cette période, les médecins ont effectué 37 journées de consultations de toxine botulique ainsi que 19 séances en hospitalisation, soit 150 consultations, durant lesquelles ils ont injecté 14630 mU allergan (BOTOX®), et 45350 mU speywood (DYSPOUR®).

Les lésions cérébrales (AVC, TC), les blessures médullaires, l'IMC et la SEP sont les étiologies rencontrées au cours de cette étude. Elles se répartissent de la façon suivante:

- 26 accidents vasculaires cérébraux
- 14 cas d'infirmité motrice cérébrale
- 11 blessures médullaires
- 11 traumatismes crâniens
- 6 cas de scléroses en plaques



Graphique 1 : Répartition des étiologies

## II – INJECTIONS

Pendant notre période de référence, 121 injections ont été réalisées (51 aux membres supérieurs et 70 aux membres inférieurs) chez soixante-huit patients dont 30 étaient traités, par de la toxine botulique, en Médecine Physique et Réadaptation, avant le 10 janvier 2004. 38 personnes étaient donc de nouveaux patients.

66,94% des injections (81 instillations) sont multisites. En effet, en moyenne, 2,2 muscles sont injectés par séance.

De plus, 38 patients ont eu une injection de toxine botulique en 2004, 16 sujets deux injections, 10 personnes trois injections et 4 patients ont été traités quatre fois.

Le BOTOX® est injecté chez 38 sujets tandis que 30 personnes sont traitées par du DYSPORT®. Les injections de ces médicaments se répartissent de la façon suivante:

- aux membres supérieurs, 64,70% de BOTOX® (33 injections) et 35,30% de DYSPORT® (18 injections)
- aux membres inférieurs, 48,58% de toxine américaine (34 injections) et 51,42% de DYSPORT®. (36 injections)

Les différents sites d'injections et le nombre d'instillations par muscle sont représentés dans le tableau suivant:

Sites injectés	Nombres d'injections (%)
<i>Triceps surae (TS)</i> ( <i>Gastrocnémius + Soleus</i> )	49 (40,50%)
<i>Flexor digitorum superficialis (FDS)</i>	29 (23,97%)
<i>Tibialis posterior (TP)</i>	18 (14,88%)
<i>Flexor hallucis longus (FHL)</i>	17 (14,05%)
<i>Flexor digitorum longus (FDL)</i>	17 (14,05%)
<i>Flexor digitorum profundus (FDP)</i>	16 (13,22%)
<i>Flexor pollicis longus (FPL)</i>	14 (11,57%)
<i>Biceps brachii (BB)</i>	12 (9,92%)
<i>Flexor carpi radialis (FCR)</i>	12 (9,92%)
<i>Flexor carpi ulnaris (FCU)</i>	11 (9,91%)
<i>Palmaris longus (PL)</i>	11 (9,91%)
<i>Opponens pollicis (OP)</i>	10 (8,26%)
<i>Sternocleidomastoïdeus (SCM)</i>	9 (7,44%)
<i>Brachioradialis (BR)</i>	6 (4,96%)
<i>Pronator teres (PT)</i>	6 (4,96%)
<i>Trapezius</i>	5 (4,13%)
<i>Triceps brachii (TB)</i>	5 (4,13%)
<i>Adductor</i>	5 (4,13%)
<i>Gracilis</i>	5 (4,13%)
<i>Extensor hallucis longus (EHL)</i>	5 (4,13%)
<i>Splenius capitis</i>	4 (3,36%)
<i>Adductor pollicis</i>	1 (0,08%)°
<i>Flexor pollicis brevis (FPB)</i>	1 (0,08%)°
<i>Pectoralis major</i>	1 (0,08%)°

Tableau 2: Nombre d'injections par muscle

## CHAPITRE 2 – DYSTONIES CERVICALES

Les étiologies de ce trouble sont :

- deux infirmités motrices cérébrales
- deux traumatismes crâniens
- une blessure médullaire.

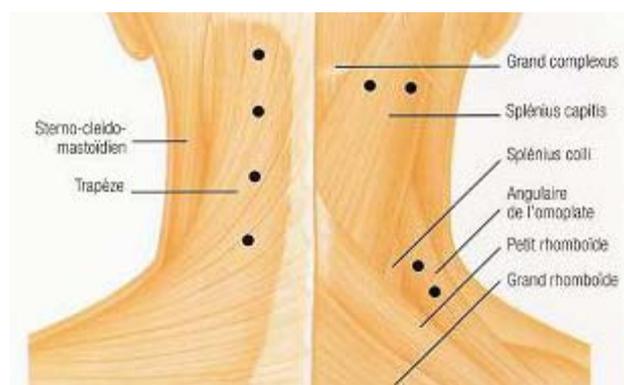


Figure 6: Points d'injection de la toxine botulique au niveau du cou (10)

Muscles cibles	Nombre (Nb) de patients	Nb de patients traités par BOTOX®	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Nb de patients traités par DYSPORT®	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)
<i>Sternocléido mastoïdeus</i> (SCM)	5	3	50	2	150
<i>Splénius</i>	1	0	0	1	218,75
<i>Trapezius</i>	2	1	50	1	125

Tableau 3: Toxine botulique dans le traitement des dystonies cervicales

L'unique objectif du traitement des dystonies cervicales, au cours de notre étude, est l'amélioration du confort des patients. Pour deux sujets, il s'agit de diminuer les douleurs induites par la dystonie et pour un troisième d'améliorer l'esthétisme.

Les principaux muscles traités sont le *Sternocleidomastoïdeus* (SCM), le *Splénius* et le *Trapezius*. Dans notre étude, les injections des muscles *Splénius* et *Trapezius* peuvent être concomitantes et sont toujours associées à celles du SCM. (Tableau 4) Cependant, le SCM peut être le seul muscle traité. Dans ce cas, le BOTOX® est instillé à la posologie de 50 unités.

Muscles injectés concomitamment	Nombre de patients	Nombre de patients traités par du BOTOX®	Nombre de patients traités par du DYSPORT®	Dose totale par patient (UI)
SCM + Splenius + Trapezius	1		1	375
SCM + Triceps brachii + FDS + FCR	1		1	1500
SCM +Trapezius + FDS + Triceps brachii	1	1		200

Tableau 4 : Injections associées aux muscles responsables de dystonies cervicales

Pour trois de nos cinq patients, les injections du SCM sont associées à celles d'autres muscles, la toxine anglaise ayant été utilisée pour deux d'entre eux.

L'efficacité du traitement se traduit cliniquement chez nos sujets par une meilleure position du cou; pour deux d'entre eux, par une disparition des douleurs, pour un troisième, par une amélioration de l'esthétisme. Cependant, pour un sujet (SCM, TB, FDS, FCR) le traitement a été arrêté, en raison de son inefficacité.

Nous avons donc 80% d'efficacité dans cette indication.

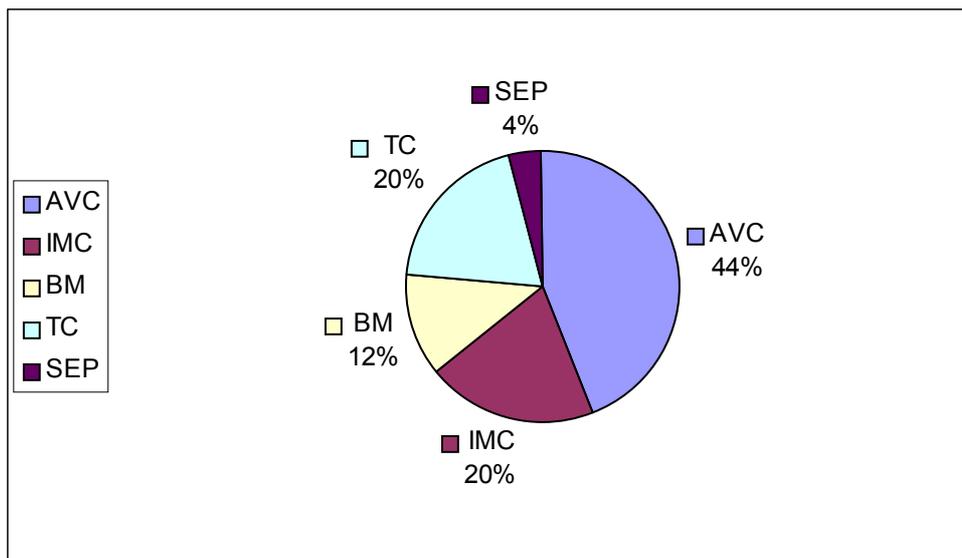
Deux patients ont participé à une séance d'injection(s), deux autres ont eu deux instillations et l'un d'eux a été instillé quatre fois. Le traitement de ce dernier est réalisé tous les trois mois en moyenne. Pour les quatre autres personnes, nous n'avons pas assez de recul pour déterminer la fréquence des injections. En effet, ces sujets n'ont été infiltrés qu'en 2004.

## CHAPITRE 3 – MEMBRES SUPERIEURS

Vingt-cinq patients ont été traités par de la toxine botulique. Parmi ces personnes, trois ont eu des injections aux membres inférieurs: un sujet ayant eu un AVC, une Infirmité Motrice Cérébrale et un traumatisé crânien.

La répartition des étiologies est la suivante:

- 11 patients ayant subi un Accident Vasculaire Cérébral
- 5 IMC
- 5 Traumatismes Crâniens
- 3 Blessés Médullaires
- 1 cas de Sclérose En Plaques.



Graphique 2: Etiologies aux membres supérieurs

Les doses moyennes de médicaments, par patient, aux membres supérieurs sont:

- pour les BOTOX® de 151,93 unités
- pour le DYSPORT® de 660 unités.

## I – ADDUCTION DE L'EPAULE

Le muscle responsable de l'attitude en adduction de l'épaule est le *Pectoralis major*.  
Lors de notre étude, l'étiologie de cette posture était une SEP.

Muscles cibles	Nombre de patients	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Dose moyenne de DYSPORT®(UI)	Objectifs
<i>Pectoralis major</i>	1	0	150	Confort

Tableau 5: Toxine botulique et adduction de l'épaule

Ce patient a été injecté une seule fois, à l'aide de 150 unités speywood, au cours de l'année 2004. Elles ont permis une meilleure mobilisation du membre lors de soins corporels.

Elle est, ici, associée à un traitement, par de la toxine botulique, d'une attitude en extension de l'avant bras sur le bras.

## II – HYPERTONIES ET/OU DYSTONIES EN FLEXION DU MEMBRE SUPERIEUR

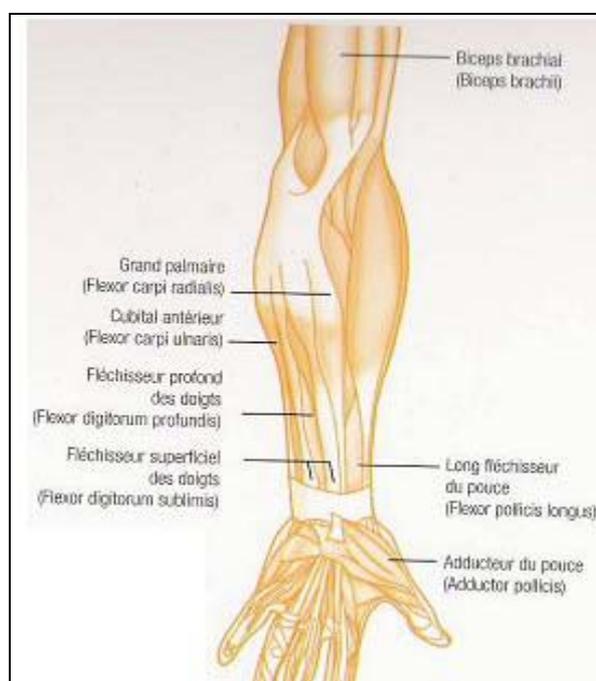


Figure 7: Points d'injection au membre supérieur (10)

La flexion de l'avant-bras sur le bras, la pronation, la flexion du carpe, la flexion des doigts longs ainsi que la position du pouce en flexion et en opposition dans la paume de la main sont les troubles résultants des dystonies et/ou hypertonies en flexion du membre supérieur.

La flexion du coude (flexion de l'avant-bras sur le bras) résulte de l'action du muscle *Brachioradialis* ainsi que de celle du *Biceps brachii*.

Le muscle *Pronator teres* est responsable de l'attitude en pronation de l'avant-bras.

Lors d'une attitude en flexion du carpe (flexion du poignet), les muscles injectés sont le *Flexor carpi radialis* (FCR), le *Flexor carpi ulnaris* (FCU) et le *Palmaris longus* (PL).

Le *Flexor digitorum superficialis* (FDS) et le *Flexor digitorum profundus* (FDP) déterminent la position en flexion des doigts longs.

L'attitude du pouce en flexion et opposition dans la paume de la main résulte de l'action du *Flexor pollicis longus* (muscle le plus fréquemment instillé), du *Flexor pollicis brevis*, de l'*Adductor pollicis* et de l'*Opponens pollicis*. Ces quatre muscles constituent l'éminence thénar.

#### A – Objectif de confort

Les étiologies de ces troubles sont:

- 9 AVC
- 5 TC
- 2 BM
- 1 IMC

Trouble à traiter	Muscles cibles	Nombre (Nb) de patients	Nb de patients traités par BOTOX®	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Nb de patients traités par DYSPORT®	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)
Flexion de l'avant-bras sur le bras	<i>Biceps brachii</i> (BB)	5	1	100	4	372,2
	<i>Brachioradialis</i> (BR)	1	0	0	1	150
Pronation	<i>Pronator teres</i> (PT)	1	0	0	1	225
Flexion du carpe	<i>Flexor carpi ulnaris</i> (FCU)	5	4	50	1	250
	<i>Flexor carpi radialis</i> (FCR)	7	4	58	3	255
	<i>Palmaris longus</i> (PL)	4	3	38,33	1	200
Flexion des doigts longs	<i>Flexor digitorum superficialis</i> (FDS)	15	9	93,33	6	227,10
	<i>Flexor digitorum profundus</i> (FDP)	9	6	82,5	3	155
Pouce	<i>Flexor pollicis longus</i> (FPL)	6	3	31,25	3	125
	<i>Adductor pollicis</i>	1	1	60	0	0
	<i>Opponens pollicis</i> (OP)	3	2	25	1	100

Tableau 6: Toxine botulique et attitudes en flexion du membre supérieur, dans un objectif de confort

Les muscles les plus fréquemment injectés sont le FDS (15 patients), le FDP (9 patients), le FCR (7 patients) et le FPL (6 patients) tandis que le muscle BR et le muscle PT ne sont injectés que chez une personne. Pour ces deux patients, les thérapeutes ont utilisé du DYSPORT®.

Nous avons recensé cinq patients dont le muscle *Biceps brachii* nécessitait un traitement par de la toxine botulique. L'un d'entre eux est traité par du BOTOX®, à la posologie de 100 unités allergan, afin de soulager les douleurs induites par la posture de son bras. Le muscle *Biceps brachii* des quatre autres sujets est instillé, par du DYSPORT®, à la posologie moyenne de 372,2 unités speywood. La toxine anglaise est donc privilégiée par les cliniciens pour traiter une posture en flexion du coude. De plus, chez trois patients ces deux muscles sont injectés trois fois par an en moyenne. Pour les autres, nous n'avons pas assez de recul pour déterminer la fréquence des injections.

Le DYSPORT® est employé dans le traitement du FCU d'un seul patient. Lors de la première consultation, du BOTOX® avait été instillé. Les résultats ayant été peu concluants, la toxine anglaise a été utilisée avec efficacité.

La toxine américaine est plus fréquemment injectée dans ce muscle (4 patients), à la posologie moyenne de 50 unités.

Le BOTOX® est instillé chez quatre des sept patients nécessitant un traitement du muscle FCR. La dose moyenne de ce médicament est de 58 unités allergan. La posologie moyenne de DYSPORT® est de 255 unités speywood.

Nous constatons que les doses administrées dans le *Palmaris longus* (38,33 unités allergan et 200 unités speywood en moyenne) sont inférieures à celles injectées dans les deux autres muscles responsables d'une flexion du poignet. En effet, 50 et 58 unités allergan ainsi que 250 et 255 unités speywood, en moyenne, sont respectivement instillées dans les FCU et FCR.

Deux patients étaient traités, en MPR, pour une flexion du coude avant 2004, les injections étaient réalisées tous les quatre mois, en moyenne.

Le FDS est plus fréquemment injecté que le FDP. De plus, les injections du FDP sont toujours associées à une instillation du FDS. Le FDS de 9 patients a été traité par du BOTOX®, à la posologie moyenne de 93,33 unités et par du DYSPORT® (227,10 unités en moyenne) chez 6 sujets.

La posologie moyenne de BOTOX® pour le FPL est de 31,25 unités, de 60 pour l'*Adductor pollicis* et de 25 pour l'OP. Le DYSPORT®, à la dose de 100 unités, a été infiltré dans l'*Opponens pollicis* d'un patient. Cette injection a été réalisée deux fois, en 2004 afin de combattre les douleurs induites par la position du membre.

Aux membres supérieurs, la dose moyenne par patient dans un objectif de confort, est de:

- 146,76 unités BOTOX®
- 736,76 unités DYSPORT®.

Pour la toxine américaine, elle est inférieure à la posologie moyenne par patient aux membres supérieurs (151,93 unités allergan) mais est inférieure à la posologie moyenne par patient dans un objectif de confort (153,40 unités).

Pour le DYSPORT®, celle-ci est supérieure à la dose moyenne par patient aux membres supérieurs (660 unités speywood) mais est inférieure à la posologie moyenne par patient dans un objectif de confort (857,60 unités).

Muscles injectés concomitamment	Nombre de patients	Nombre de patients traités par du BOTOX®	Nombre de patients traités par du DYSPORT®	Dose totale/ patient	Etiologie
BB + BR + PT + FDS + FDP + FPL	1	0	1	1000	AVC
BB + FDS + FPL	2	0	2	750 - 1000	AVC
BB + FCU + FCR + PL + FDP + FDS	1	1	0	300	AVC
BB + FCU + FCR + PL + FDP + FDS + OP	1	0	1	1500	AVC
TB + SCM + FCR + FDS	1	0	1	1500	TC
TB + FDS + SCM + <i>Trapezius</i>	1	1	0	200	BM
FCU + <i>Adductor pollicis</i>	1	1	0	110	IMC
FDS + FDP	2	2	0	100 - 300	BM - AVC
FDS + FPL + OP	1	1	0	200	AVC
FDS + FDP + FCR	1	1	0	150	TC
FDS + FCR + FCU + PL	1	0	1	1000	AVC
FDS + FDP + FCU + FCR + PL	1	1	0	185	TC
FDS + FDP + FCU + FCR + PL + OP + FPL	1	1	0	300	AVC

Tableau 7: Injections concomitantes dans un but de confort

Sur les 17 patients suivis en MPR, en 2004, pour une dystonie ou une hypertonie en flexion du membre supérieur, 15 ont eu des injections concomitantes.

Le nombre de muscles infiltrés se répartit de la façon suivante:

- sept muscles, pour 2 personnes,
- six muscles, pour 2 autres,
- cinq muscles chez une autre,
- pour trois personnes quatre muscles,
- pour quatre autres trois muscles,
- deux muscles pour trois personnes,
- un muscle chez deux personnes.

Les doses de médicaments sont comprises entre 100 et 300 unités allergan et entre 750 et 1500 unités speywood. Nous constatons que, pour le DYSPORT®, la posologie la plus fréquemment utilisée est de 1000 unités. (3 des 6 patients)

Pour 5 sujets, ces troubles résultent d'une dystonie. Pour l'un d'eux, le FDL est le seul muscle traité. Pour les autres, les injections sont concomitantes. Ce sont:

- TB, SCM, FCR, FDS
- TB, FDS, SCM, *Trapezius*
- FCU et Adductor pollicis
- FDS, FDP, FCU, FCR, PL.

La finalité du traitement des patients est l'amélioration de leur confort. Néanmoins, pour certains, il s'agit plus précisément d'atténuer les douleurs (2 sujets), d'améliorer l'hygiène (1 sujet) ou l'esthétisme (2 sujets)

Un terme a été mis au traitement de quatre personnes:

- pour deux d'entre elles, en raison de son inefficacité. Il s'agit de l'un des deux sujets dont les muscles BB, FDS et FPL ont été infiltrés et celui dont les muscles FDS, FCR, FCU, PL ont été traités. Pour ces patients, la toxine anglaise avait été utilisée. Les objectifs étaient, respectivement d'améliorer l'esthétisme du membre et d'atténuer les douleurs.
- pour les deux autres, le traitement a été efficace. Les thérapeutes, en accord avec les patients ont décidé la mise en œuvre d'un traitement définitif. Il s'agit d'une arthrodèse radiocarpienne (patient dont le FCR était injecté) et d'une neurotomie. (SCM, FDS, FCR, *Trapezius*)

Pour deux personnes, les injections ne sont plus réalisées à Nantes mais à Rennes; celles-ci vivant en Bretagne.

Le traitement s'est donc révélé efficace chez 15 sujets (88,23%). Il a, notamment, permis d'atténuer les douleurs chez trois individus, l'esthétisme de deux autres et une meilleure mobilisation des membres.

Au cours de l'année 2004, dans cette indication, dix sujets ont participé à une séance d'injection(s), deux à deux séances et cinq à trois séances.

## B – Objectif fonctionnel

Nous avons recensé 11 patients atteints d'une dystonie ou d'une hypertonie en flexion du membre supérieur dont l'objectif du traitement est fonctionnel.

Les étiologies sont:

- 4 AVC
- 3 IMC
- 2 BM
- 2 TC.

Aux membres supérieurs, les doses moyennes des deux médicaments par patient, dans cet objectif, sont respectivement de:

- 166,53 unités allergan
- 358,33 unités speywood.

La dose moyenne de BOTOX® est supérieure à la posologie moyenne de ce médicament aux membres supérieurs (151,93 unités allergan) tandis que pour le DYSPORT®, la posologie est inférieure.

Elles sont inférieures aux doses moyennes/patient, dans un objectif fonctionnel. (188,30 unités allergan et 810,41 unités speywood)

Troubles à traiter	Muscles cibles	Nombre de patients	Nb de patients traités par BOTOX®	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Nb de patients traités par DYSPORT®	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)
Flexion de l'avant-bras sur le bras	BB	2	1	75	1	350
	BR	2	1	50	1	125
Pronation	PT	2	2	50	0	0
Flexion du carpe	FCU	1	0	0	1	200
	FCR	2	1	50	1	200
	PL	3	3	40	0	0
Flexion des doigts longs	FDS	4	4	65	0	0
	FDP	2	2	66,66	0	0
Pouce	Éminence thénar	1	1	150	0	0
	FPB	1	0	0	1	30
	OP	1	0	0	1	70

Tableau 8: Toxine botulique et attitudes en flexion du membre supérieur, dans un but fonctionnel

Les muscles injectés chez le plus grand nombre de patients sont le FDS (4 patients), le PL (3 patients). Les autres muscles sont traités chez un ou deux sujets.

Le BOTOX® est plus employé que le DYSPORT®.

Les injections des muscles BB et BR sont concomitantes pour les deux patients ayant une posture en flexion de l'avant-bras sur le bras.

Pour l'un d'entre eux, le médicament employé est le BOTOX®. La dose injectée dans le *Biceps brachii* est de 75 unités allergan, celle du BR est de 50 unités. Pour le second, les thérapeutes ont injecté du DYSPORT® afin de corriger la posture en flexion de son coude. Chez cette personne, les injections sont réalisées deux fois par an, depuis trois ans. Nous constatons que les doses moyennes de médicaments administrées dans le muscle BB sont supérieures à celles du BR.

La dose injectée dans le *Pronator teres* des deux patients est identique (50 unités). Ce traitement a été réalisé afin de réduire l'attitude en pronation de l'avant-bras. Dans notre étude, seul de BOTOX® est injecté dans ce muscle.

Lors du traitement d'une posture en flexion du poignet, le muscle *Palmaris longus* est instillé chez un plus grand nombre de patients (3 sujets) que le FCR (2 patients) et le FCU (1 patient).

Le BOTOX est le seul médicament injecté dans ce muscle, à la posologie moyenne de 40 unités allergan.

La dose de DYSPORT® pour le FCU et le FCR est identique. (200 unités)

Ces deux muscles sont infiltrés tous les trois mois, chez les deux sujets traités avant le début de notre étude.

Le FDS et le FDP ne sont traités que par du BOTOX® à la posologie moyenne de 65 et 66,66 unités. Dans le cadre de notre étude, le DYSPORT® n'est pas employé dans le traitement de ce trouble. La toxine américaine est donc privilégiée par les thérapeutes dans une flexion des doigts longs.

Les doses de toxine anglaise injectées dans le FPB et l'OP sont de 30 et 70 unités, en moyenne.

Muscles injectés concomitamment	Nombre de patients	Nombre de patients traités par du BOTOX®	Nombre de patients traités par du DYSPORT®	Dose totale/ patient	Etiologies
BB + BR	1		1	475	IMC
BB + FDS + PT	1	1		200	AVC
FDS + FDP	1	1		100	BM
FDS + FDP+ Eminence thénar	1	1		300	IMC
FDS + PL	1	1		85	ACV
FCR + PL	1	1		85	AVC
FCR + FCU + PL	1		1	500	AVC
FCU + PT	1	1		100	IMC
FPB + OP	1	1		100	TC

Tableau 9: Injections concomitantes dans un objectif fonctionnel

Ce tableau nous indique que, dans un objectif fonctionnel, le BOTOX® est plus fréquemment employé que le DYSPORT® (2 personnes sur 9).

Pour six patients, deux muscles ont été injectés, trois muscles chez trois personnes. Ces données sont différentes de celles de l'objectif de confort pour lequel sept muscles peuvent être instillés.

Les injections sont concomitantes chez 9 patients. Pour deux sujets, un seul muscle est traité. Il s'agit du *Brachioradialis* et du *Palmaris longus*.

Les posologies de médicaments sont comprises entre 475 et 500 unités speywood et entre 85 et 300 unités allergan.

Pour cinq sujets, ces postures en flexion du membre supérieur résultent d'une dystonie. Les muscles injectés par patient sont les suivant:

- BB, BR
- BB, FDS, PT
- FDS, FDP, éminence thénar
- FCU, PT
- FPB, OP.

Le BOTOX® est le seul médicament utilisé dans le traitement de ces cinq personnes.

Le traitement s'est révélé efficace chez nos 11 sujets. Les injections ont amélioré les amplitudes articulaires.

Au cours de notre étude, six patients ont été injectés une fois et cinq, deux fois.

C – Comparaison du traitement dans un objectif de confort et dans un objectif fonctionnel

Muscles cibles	Nb de patients traités par BOTOX®	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Nb de patients traités par DYSPOR®	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)	Objectifs
Biceps brachii	1	100	4	372,2	Confort
	1	75	1	350	Fonction
Brachioradialis	0	0	1	150	Confort
	1	50	1	125	Fonction
Pronator teres	0	0	1	225	Confort
	2	50	0	0	Fonction
FCU	4	50	1	250	Confort
	0	0	1	200	Fonction
FCR	4	58	3	255	Confort
	1	50	1	200	Fonction
Palmaris longus	3	38,33	1	200	Confort
	3	40	0	0	Fonction
FDS	9	93,33	6	227,10	Confort
	4	65	0	0	Fonction
FDP	6	82,5	3	155	Confort
	2	66,66	0	0	Fonction
FPL	2	31,25	3	125	Confort
FPB	0	0	1	30	Fonction
Adductor pollicis	1	125	0	0	Confort
OP	2	25	1	100	Confort
	0	0	1	70	Fonction
Eminence thénar	1	150	0	0	Fonction

Tableau 10: Doses moyennes de BOTOX®, DYSPORT® et objectifs du traitement

Ce tableau nous indique que les posologies sont supérieures dans un objectif de confort (en moyenne 15 unités BOTOX® et 36,44 unités speywood) à celles d'un objectif fonctionnel, à l'exception du PL (38,33 et 40 unités allergan).

Les muscles BR et PT sont infiltrés chez plus de patients dans un objectif fonctionnel que dans un objectif de confort. Les autres muscles sont majoritairement instillés dans un but de confort.

Le muscle BB est majoritairement infiltré par du DYSPORT® (372,2 unités) dans une finalité de confort tandis que dans un objectif fonctionnel, les deux spécialités sont employées similairement. La toxine anglaise est infiltrée dans le traitement de la posture en pronation de l'avant-bras dans une finalité de confort (200 unités) tandis que dans une finalité fonctionnelle, le BOTOX® est utilisé (50 unités). La flexion du poignet est majoritairement traitée par du BOTOX® lorsque l'objectif est l'amélioration du confort. Dans un but fonctionnel, le FCU est instillé par du DYSPORT® tandis que pour le FCR les deux spécialités sont employées. Les muscles responsables de la flexion des doigts longs sont traités par la toxine américaine quelle que soit l'étiologie.

### III – EXTENSION DE L'AVANT-BRAS

La spasticité présente sur le muscle *Triceps brachii* se traduit cliniquement par une extension de l'avant-bras sur le bras.

Muscles cibles	Nombre de patients	Nb de patients traités par BOTOX®	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Nb de patients traités par DYSPORT®	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)
Triceps brachii (TB)	4	2	150	2	250

Tableau 11: Toxine botulique dans le traitement de l'extension de l'avant bras

Les étiologies rencontrées sont:

- 1 blessé médullaire
- 1 IMC
- 1 SEP
- 1 traumatisé crânien.

La posologie de DYSPORT® (250 unités) est identique pour les deux patients traités par ce médicament. Il en est de même pour le BOTOX®.

La finalité du traitement est ici d'améliorer le confort des sujets.

Muscles injectés concomitamment	Nombre de patients	Nombre de patients traités par du BOTOX®	Nombre de patients traités par du DYSPORT®	Dose totale/ patient
TB + <i>Pectoralis major</i>	1		1	400
TB + SCM+ <i>Trapezius</i> + FDS	1	1		200
TB + SCM + FDS+ FCR	1		1	1000

Tableau 12: Injections associées à une extension de l'avant-bras

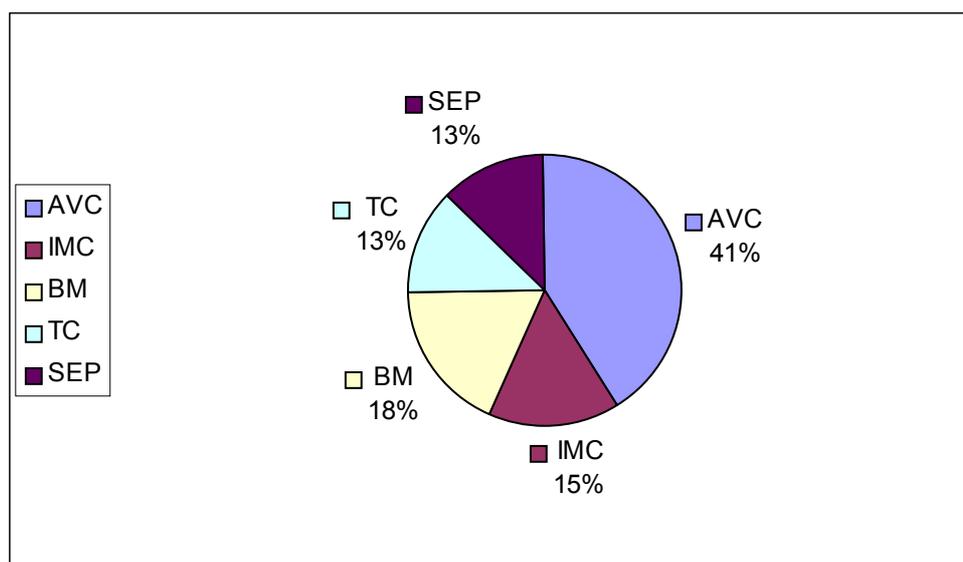
Ce tableau révèle que les injections du TB sont associées à celles d'autres muscles chez trois des quatre patients.

Pour le patient dont le TB, le SCM, le *Trapezius*, le FDS et celui dont le TB, le SCM, le FDS le FCR sont injectés, ces attitudes résultent de dystonie. De plus, pour ce dernier, le traitement a été arrêté en raison de son inefficacité.

Un sujet a été injecté deux fois pendant notre période de référence tandis que les trois autres ont consulté une fois.

## CHAPITRE 4 – MEMBRES INFÉRIEURS

Entre le 10 janvier et le 27 décembre 2004, seize AVC, sept Blessés Médullaires, six IMC, cinq personnes atteintes de SEP, ainsi que cinq Traumatisés Crâniens ont fait l'objet d'un traitement du ou des membres inférieurs par de la toxine botulique.



Graphique 3 : Etiologies des atteintes des membres inférieurs

Afin de traiter le ou les problèmes de ces trente-neuf personnes, cinquante-neuf consultations ont été effectuées. L'objectif du traitement est toujours fonctionnel.

Les posologies moyennes par patient dans cet objectif sont de:

- 188,30 unités allergan
- 810,40 unités speywood.

Les posologies moyennes par patient aux membres inférieurs sont de:

- 195,95 unités allergan
- 851,51 unités speywood.

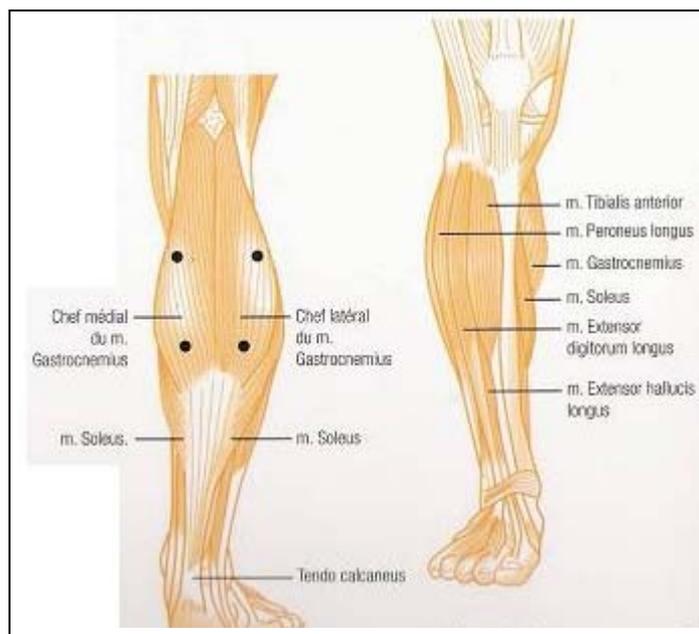


Figure 8: Points d'injection de la toxine botulique aux membres inférieurs (10)

### I – MARCHE EN ADDUCTION ROTATION INTERNE

Muscles	Nombre de patients	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Dose moyenne de DYSPORT®(UI)
<i>Adductor</i>	2	0	400
<i>Gracilis</i>	2	0	183,33

Tableau 13: Toxine botulique dans le traitement de la marche en adduction rotation interne

Nous constatons que seul le DYSPORT® est employé dans cette indication. Les deux patients ont une infirmité motrice cérébrale ayant généré une marche en adduction rotation interne nécessitant l'injection concomitante des muscles *Adductor* et *Gracilis*.

Lors de la première séance, la dose instillée était de 350 unités speywood dans les adducteurs et de 150 unités dans le droit interne. Pour l'un des deux sujets, la posologie a été augmentée à 500 (*Adductor*) et 250 unités (*Gracilis*) lors de la seconde séance (cinq mois après).

Il faut noter que, en raison de son inefficacité, le traitement a été arrêté pour les deux personnes.

## II – EQUIN, VARUS ET GRIFFE DES ORTEILS

Lors d'un équin, le patient se trouve dans l'incapacité d'accomplir une dorsiflexion du pied, le muscle jambier antérieur ne parvenant pas à compenser la traction exercée par le triceps. La démarche normale est alors remplacée par une marche sur la pointe des pieds (équinisme). Le muscle responsable de ce trouble est le *Triceps surae* (2 *Gastrocnemius* + 1 *Soleus*).

Le varus se manifeste, lors de la marche, par un appui du pied sur son bord latéral externe. Il correspond à une adduction de l'arrière pied sous l'action du muscle *Tibialis posterior*. La spasticité présente sur ce muscle génère cette posture.

La griffe des orteils résulte de la contraction du muscle *Flexor digitorum longus* et du *Flexor hallucis longus*.

35 patients ont consulté en MPR, en 2004, pour ces troubles. Les étiologies sont:

- 14 AVC
- 7 BM
- 5 IMC
- 4 SEP
- 5 TC

Troubles à traiter	Muscles cibles	Nombre (Nb) de patients	Nb de patients traités par BOTOX®	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Nb de patients traités par DYSPORT®	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)
Equin	Triceps surae (Gastrocnemius + Soleus)	26	12	188,04	14	869,56
	Gastrocnemius	1	1	100		0
Varus	Tibialis posterior (TP)	10	6	87,50	4	240
Griffe des orteils	Flexor digitorum longus (FDL)	12	6	45	6	195,45
	Flexor hallucis longus (FHL)	12	6	45	6	168,75

Tableau 14: Equin, varus, griffe des orteils et toxine botulique

Pour l'un de nos sujets, seul ses muscles *Gastrocnemius* sont infiltrés tandis que classiquement, les trois muscles qui composent le *Triceps surae* sont traités. Il s'agit d'un patient ayant subi une neurotomie de la branche du *Soleus* du nerf *Tibialis posterior*. Cette opération chirurgicale est réalisée afin de combattre la spasticité présente sur le muscle *Soleus*. L'hypertonie présente sur le *Gastrocnemius* est palliée par les injections de BOTOX® réalisées tous les quatre mois. L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de la marche de la personne.

Pour cinq patients dont le TS était injecté avant le 10 janvier 2004, les instillations sont effectuées 2,6 fois par an, en moyenne. Pour les autres sujets, nous n'avons pas assez de recul pour établir une fréquence.

Le tableau 14 nous indique que l'équin est le trouble le plus fréquemment traité, aux membres inférieurs.

Lors d'une griffe des orteils, le BOTOX® et le DYSPORT® sont infiltrés chez le même nombre de sujets. Néanmoins, la dose de toxine anglaise administrée dans le FDL (195,45) est supérieure à celle injectée dans le FHL (168,75 unités speywood) tandis que la posologie de BOTOX® est identique pour ces deux muscles. (45 unités allergan)

Muscles injectés concomitamment	Nombre de patients	Nombre de patients traités par du BOTOX®	Dose totale de BOTOX®/ patient	Nombre de patients traités par du DYSPORT®	Dose totale de DYSPORT®/ patient
TS + TP	5	4	200 – 250 – 275 - 300	1	1000
Gastrocnemius + TP	1	1	150		
TS+ TP+ FDL	1			1	1350
TS+ TP+ FHL	1			1	1375
TS+FDL + FHL	4	2	250 - 300	2	1250 - 1500
TS + EHL	1	1	300		
TP + FDL + FHL	1			1	500
FDL + FHL	6	4	100	2	500

Tableau 15: Injections concomitantes à un équin, un varus, une griffe des orteils

Sur les 35 patients suivis pour un équin, un varus et/ou une griffe des orteils, 20 ont eu des injections concomitantes de leurs muscles. Les associations les plus fréquentes sont:

- FDL + FHL, chez 6 patients. Ces personnes ont une griffe des orteils. Pour quatre d'entre eux, le BOTOX® est utilisé à la posologie de 100 unités, le DYSPORT® est utilisé chez 2 patients (500 unités).
- TS + FDL + FHL, chez 4 sujets.

Les muscles injectés isolément sont:

- 13 TS, 4 par du BOTOX® à la posologie moyenne de 188,04 unités et 9 par du DYSPORT®, à la dose moyenne de 869,56 unités
- 2 TP, traités par du BOTOX®, à la dose de 87,50 unités.

Lors d'injections concomitantes, les posologies de BOTOX® sont comprises entre 100 et 300 unités, celles de DYSPORT® entre 500 et 1500 unités.

Pour 3 patients, les troubles sont dus à une dystonie. Il s'agit des personnes dont les muscles suivant ont été injectés:

- TP, par du BOTOX®
- TS + FDL + FHL, par du DYSPORT®
- FDL + FHL, par du DYSPORT®

Le nombre de séances d'injections par patient se répartit ainsi:

- 1 séance pour 22 sujets
- 2 séances pour 5 sujets
- 3 séances pour 5 sujets
- 4 séances pour 3 sujets

Un terme a été mis au traitement de :

- 5 patients, en raison de son inefficacité, pour 3 d'entre eux (FDL+FHL et 2 TS) du DYSPORT® était utilisé. Les deux muscles injectés par du BOTOX® sont le TS et le TP d'un autre sujet.
- 2 sujets, car un geste opératoire plus définitif a été réalisé (neurotomie)
- 1 personne car elle le souhaitait
- 1 dernier à cause des douleurs provoquées par les injections.

### III – EXTENSION DE L'HALLUX

Muscles	Nombre de patients	Dose moyenne de BOTOX® (UI)	Dose moyenne de DYSPORT® (UI)
Extensor hallux longus	2	50	0

Tableau 16: Toxine botulique dans le traitement de l'extension de l'hallux

L'hyperextension de l'hallux peut gêner le chaussage, être douloureuse et contribuer à la formation d'un équinovarus. L'efficacité de la toxine botulique dans cette indication a été démontrée par différentes études. (63)

Deux patients sont traités pour ce trouble. Pour le premier, l'extension de l'hallux est associée à un équin. L'objectif est d'améliorer sa marche. Pour cela, il a participé à quatre consultations de toxine botulique, au cours de l'année 2004.

Le second a une dystonie secondaire à un AVC. Une séance d'injection a été réalisée pendant notre étude, afin d'améliorer son confort.

Les injections ont permis une amélioration de la marche de ces 2 sujets.

## CHAPITRE 5 – EFFICACITE DU TRAITEMENT

Les résultats de cette étude nous révèlent une efficacité de:

- 80% pour les dystonies cervicales (chez 4 des 5 patients)
- 93,33% pour les troubles des membres supérieurs
- 82,05% pour les troubles aux membres inférieurs

soit une moyenne globale de 85,12%.

Aux membres supérieurs, il est efficace chez les 11 patients (100%) dont la finalité du traitement est fonctionnelle tandis que, dans un objectif de confort, elle est de 89,47%. (17 personnes sur 19)

## CHAPITRE 6 – EFFETS INDESIRABLES

Au cours de cette étude, nous avons recensé 7 personnes ayant eu des effets secondaires:

- trois sujets qui ont eu des douleurs aux points d'infiltration,
- 1 patient ayant ressenti une asthénie,
- 1 personne a eu une fasciite à l'un des muscles *Gastrocnemius*
- 1 personne ayant eu des crampes
- 1 dysphagie.

Ces effets sont mineurs à l'exception de la dysphagie qui est un effet systémique et la fasciite qui est un effet secondaire grave.

Le BOTOX a induit des douleurs aux points d'injection chez deux sujets, les autres effets indésirables (4 patients) sont secondaires à un emploi de la toxine anglaise.

## CHAPITRE 7 – PRECAUTIONS D'EMPLOI

Pour les trois patients sous anticoagulant (AVK) ; la prise du médicament doit être arrêtée cinq jours avant l'injection. Un relais est alors effectué avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (LOVENOX®) à doses curatives. Un INR sera réalisé la veille ou l'avant-veille de la consultation. Celui-ci devra être inférieur ou égal à 1,5 pour que l'injection puisse être réalisée.

Le traitement par voie orale sera réinstauré le jour de l'injection. Deux nouveaux INR seront réalisés trois et cinq jours après l'instillation. Le traitement par HBMP sera arrêté lorsque l'INR sera normalisé. (entre 2 et 3)

4 EME PARTIE :

DISCUSSION

## CHAPITRE 1 – DISCUSSION DE NOS RESULTATS

### *I – EFFICACITE DU TRAITEMENT*

La première utilisation de la toxine botulique dans la spasticité remonte à 1989. Das et Park l'utilisèrent chez des patients souffrant de spasticité secondaire à un accident vasculaire cérébral. Par la suite, de nombreux essais ouverts ont confirmé l'efficacité de la toxine botulique :

- Snow, en 1990, utilisa du BOTOX® chez des patients souffrant de spasticité due à une Sclérose En Plaques (SEP). Il injecta le médicament chez 9 patients ayant une spasticité des muscles adducteurs gênant la station assise ou le positionnement au lit. Les résultats montrent une réduction significative du score de la spasticité.
- Simpson, en 1996, essaya du BOTOX® pour le traitement de la spasticité du membre supérieur post AVC.
- Burbaud, en 2000, effectua une étude sur l'efficacité du DYSPORT® sur la spasticité du membre inférieur, post AVC et/ou traumatisme crânien de 23 patients. Il répartit 1000 unités entre les muscles TS, TP, FDL. Il constata une diminution significative de la spasticité, chez les 23 sujets.
- Bohlega et al ont étudié l'efficacité de la toxine botulique aux membres inférieurs de 11 BM. Une amélioration a été observée chez dix de ces patients.
- ... (30) (35)

Les résultats de notre étude, 85,12% d'efficacité:

- 80% pour les dystonies cervicales
- 93,33% aux membres supérieurs (89,47% dans un objectif de confort et 100% dans un objectif fonctionnel)
- 82,05% aux membres inférieurs

confirment l'intérêt de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité. De nombreuses études corroborent ce propos. En 1990, Jankovic (35) constatait 71% d'amélioration motrice et 76% d'amélioration du confort des patients souffrant de spasticité aux membres inférieurs. Sampaio *et al* (35) obtenaient 73,68% d'amélioration fonctionnelle, Brashear *et al.* constataient 62% d'amélioration du confort de leurs sujets. (35)

En 1997, Blackie *et al.* (69) concluaient, au terme de leur étude effectuée chez 39 individus atteints de spasticité aux membres supérieurs, à une efficacité de la toxine botulique dans 83% des cas. Il s'agit de l'un des résultats se rapprochant le plus de celui de notre étude avec celui de Bakheit *et al* (70) qui conclut à 90% d'efficacité.

Le BOTOX® est efficace chez l'ensemble des patients traités par ce médicament aux membres supérieurs (100% d'efficacité quelle que soit l'indication) tandis que le DYSPORT est efficace chez 8 des 11 patients instillés par cette spécialité. (72,73% dans une finalité de confort et 100% dans un objectif fonctionnel) Aux membres inférieurs, la toxine anglaise et le BOTOX® sont peu efficaces chez 7 des 39 patients traités. Pour notre étude, le DYSPORT® semble être moins efficace que la toxine américaine.

Il faut noter qu'une partie de l'évaluation de l'efficacité est subjective. En effet, elle est liée à l'appréciation de l'examineur qui la réalise. Ceci peut en partie expliquer ces résultats.

De plus, l'emploi des deux médicaments, dans une finalité de confort, est différent. En effet, le DYSPORT® est, notamment, injecté chez des sujets ayant une posture vicieuse en flexion de l'ensemble ou d'une partie (poignets et doigts) du membre supérieur. De ces cas, sept muscles peuvent être traités simultanément afin d'améliorer le confort du sujet, favoriser la mobilisation, l'hygiène par les soignants. La capacité de diffusion du DYSPORT dans le muscle cible et aux muscles adjacents est ici recherchée. (51) Ces attitudes sont telles que l'efficacité est relative.

## II – DYSTONIES CERVICALES

Les posologies employées dans le traitement des dystonies cervicales sont, en moyenne, de 50 unités allergan pour le SCM et le *Trapezius* ce qui correspond aux doses usuelles de la littérature dans cette indication. (Tsui *et al.*) (71) (Urban *et al.*) (38)

Les doses de DYSPORT® injectées dans les trois muscles, respectivement 150, 218,75 et 125 unités speywood, sont proches de celles rencontrées dans la littérature. En effet, Sangla *et al.* (35), Blackie *et al.* (69) utilisent, en moyenne, 500 unités de DYSPORT®, réparties entre ces trois muscles.

La toxine américaine est employée chez trois des cinq sujets traités pour ce trouble. Le fait que le BOTOX® diffuse moins que le DYSPORT® justifie ici son emploi préférentiel. En effet, l'un des principaux effets secondaires du traitement par la toxine botulique des dystonies cervicales sont les dysphagies. Ces dernières sont souvent doses dépendantes et dues à la diffusion du médicament. (51) Les thérapeutes privilégient, dans certains cas, la toxine américaine afin de minimiser le risque d'apparition d'un tel effet.

### III – MEMBRES SUPERIEURS

#### A – Flexion de l'avant-bras sur le bras

Les posologies mises en œuvre, en MPR, dans le traitement de la flexion du coude sont semblables aux doses recommandées par les laboratoires américains et anglais et à celles employées dans la littérature (40) (41) (Bakheit *et al*, Polo *et al*, Pullman *et al*) (72) (73) (74). La toxine anglaise est instillée chez 80% de ces personnes, sa capacité de diffusion, supérieure à celle de la toxine américaine, étant ici recherchée. (Almeida *et al*) (75)

#### B – La flexion du carpe

Les doses de DYSPOUR® injectées, dans le traitement de la flexion du carpe, sont supérieures à celles retrouvées dans la littérature. En effet, les posologies recommandées et celles employées par Bakheit *et al* (70) sont de 150 unités dans le FCU et le FCR (40), tandis qu'au cours de notre étude, 250 unités ont été infiltrées dans ces muscles, lors d'indications de confort et 200 unités lorsque l'objectif est fonctionnel. Bakheit *et al*. (70) ont, également, constaté une efficacité du traitement chez leurs patients.

Les doses de toxines américaines correspondent à celles retrouvées dans la littérature. En effet, Restivo (74), Francisco *et al* (76), ont respectivement administré 80 et 50 unités allergan dans les FCU et les FCR de leurs sujets. Ils ont conclu à l'efficacité de la toxine pour ces posologies.

#### C – Injections concomitantes

Francisco *et al* (35) ont injecté 60 unités allergan dans les muscles suivant: FCR, FCU, FDS et FDP. Ils ont constaté une réduction significative de la spasticité chez leurs patients. Ces doses sont inférieures à celles injectées dans le FDS et le FDP au cours de notre étude.

Nos posologies sont également supérieures à celles recommandées par les laboratoires:

- 15 à 60 unités pour le FDS et de 15 à 50 unités allergan pour le FDP
  - 250 unités speywood, en moyenne, pour le FDS et 150 unités pour le FDP.
- (39) (40) (72)

Dans une indication de confort, les posologies de la toxine anglaise sont comprises entre 1000 et 1500 unités, réparties entre quatre et sept muscles. Elles correspondent aux doses employées par Bahkta *et al.*(35). Plusieurs muscles peuvent être injectés lors de la même séance, de plus petites doses étant administrées par muscle. Ceci s'explique par la capacité de diffusion de cette spécialité (51) (77)

Les posologies de BOTOX® retrouvées dans la littérature (38) sont comprises entre 200 et 300 unités réparties, selon les troubles, entre les muscles pronateurs (PT), fléchisseurs du poignet (FCR, FCU, PL), et fléchisseurs des doigts (FDP, FDS, FPL). Ces doses correspondent à celles utilisées dans notre étude. (100 à 300 unités)

Dans un objectif fonctionnel, une amélioration a été constatée chez les 9 patients traités. Le DYSPORT® est employé chez deux sujets. Les doses (475 à 500 unités) sont 2 à 3 fois moins importantes que celles administrées afin d'améliorer le confort des patients. Dans cette finalité, seulement 2 ou 3 muscles sont infiltrés simultanément. Les doses nécessaires sont donc moindres.

De plus, l'attitude en flexion de l'avant-bras sur le bras est préférentiellement traitée par ce médicament (5 patients sur 7, quelle que soit l'indication).

Le BOTOX® est administré à des posologies comprise entre 85 et 300 unités. Ces doses sont proches de celles utilisées dans une finalité de confort. La dose de 300 unités est injectée dans 3 muscles tandis que dans un objectif de confort, sept muscles sont administrés.

Nous constatons que le BOTOX® est privilégié au DYSPORT® quel que soit l'objectif. Lorsque la finalité est l'amélioration du confort, la toxine américaine est utilisée chez 11 des 17 patients. Dans un but fonctionnel, elle est injectée chez 7 des 9 sujets. Ceci s'explique par les habitudes d'emploi de l'opérateur et le fait que le BOTOX® diffuse moins que le DYSPORT®. Un troisième argument qui ne rentre pas dans le cadre de cette étude, pourrait être avancé: Foster *et al* (77) ont récemment démontré que la sécurité d'emploi de la toxine américaine est supérieure à celle du DYSPORT®.

## IV – MEMBRES INFÉRIEURS

### A – La marche en adduction rotation interne

Dans notre étude, seule la toxine anglaise est employée dans le traitement de ce trouble. Les posologies de DYSPORT® retrouvées dans la littérature sont supérieures à celles de notre étude (400 unités). En effet, en 2000, Hyman (79) testait l'efficacité de trois doses de ce médicament (500, 1000 et 1500 unités speywood) dans le traitement de la spasticité des adducteurs. Il a conclu que la dose la plus efficace semble être de 1000 unités speywood à diviser entre les deux jambes.

### B – Le pied équin

Les posologies moyennes employées par les médecins de MPR correspondent à celles que nous avons recensées dans la littérature. En effet, Burbaud *et al*, Hesse *et al*, Pierson *et al*, Richardson *et al* (35), Fock *et al* (80) ont infiltré pour chaque *Gastrocnemius* de 85 à 200 unités BOTOX® ou de 200 à 500 unités DYSPORT®, pour le *Soleus* 100 unités allergan ou 500 unités speywood. Ces doses permettent d'améliorer la qualité de la marche notamment avec la disparition de l'appui plantigrade. Le DYSPORT® est plus souvent injecté que le BOTOX®, lorsque le TS est injecté isolément. Le TS se compose de trois muscles de taille importante: les *Gastrocnemius* et le *Soleus*. La capacité de diffusion du DYSPORT® est ici recherchée par les cliniciens.

### C – Le pied varus

Les doses de BOTOX® injectées dans le *Tibialis posterior* (87,5 UI) sont proches de celles de la littérature. (90 à 100 unités) (35) (80) Néanmoins, les doses de DYSPORT®, (240 unités), sont inférieures aux posologies de Burbaud *et al*, Hesse *et al*, Pierson *et al*, Richardson *et al* (35), Fock *et al* (80) qui injectent de 400 à 500 unités dans le *Tibialis posterior*. Les injections du TP sont concomitantes à celles d'autres muscles. Cependant cette information ne peut expliquer la faible posologie de la toxine anglaise. En effet, dans les études que nous venons de citer, les infiltrations du TP étaient associées à celles du TS. L'une des propriétés du DYSPORT® (diffusion) justifie la dose efficace employée par les cliniciens, au cours de notre étude.

## D – La griffe des orteils

Les posologies utilisées en MPR (FCO: 40 unités, FHL: 46,47 unités allergan), sont inférieures à celles recensées dans la littérature. En effet, Pullman (74) et Suputtitada (81) rapportent une bonne efficacité de la toxine dans cette indication, aux doses de 50 à 75 unités allergan dans le FDL et de 50 à 95 dans le *Flexor hallucis longus*. Yelnik *et al* (35), en 2003, ont infiltré trente-six sujets à l'aide de 66 à 150 unités BOTOX® dans le FDL et de 33 à 100 dans le FHL de chaque patient. Le traitement a été efficace chez 87% des patients de cette étude. Dans notre étude, l'efficacité s'est traduite par une disparition de la griffe et une meilleure qualité de la marche.

## E – L'hyperextension de l'hallux

Le BOTOX® est, en MPR, le seul médicament injecté dans le traitement de cette posture. La posologie moyenne (50 unités allergan) correspond à celle de la littérature. En effet, Suputtitada (81) a injecté de 50 à 95 unités dans EHL tandis que Yelnik *et al* (35) ont employé des doses de 66 à 100 unités allergan.

## F – Injections concomitantes

Pour 5 patients, les injections des muscles TS et TP sont concomitantes. Les posologies de BOTOX® correspondent à celles employées par Bohlega *et al.* (100 à 400 unités allergan) (35)

Pour le traitement d'un varus équin (TS+TP) associé à une griffe des orteils, le DYSPORT® est employé (1350 unités). Burbaud *et al.*(82) ont également noté une amélioration de la marche pour une dose de 1000 unités speywood répartie entre les muscles TS, TP et FHL.

Lorsqu'un équin est associé à une griffe des orteils, les deux spécialités sont employées de façon similaire. Les doses employées correspondent à celles injectées par Bohlega *et al.* (200 à 400 unités allergan) et Dengler *et al.* (1000 à 1500 unités speywood) (82). Ces deux études ont conclu à une amélioration de la marche.

Pour l'un de nos sujets, les muscles TS et EHL sont injectés concomitamment à la posologie de 300 unités allergan. Cette dose correspond à celle rencontrée dans la littérature. En 2001, Giladi *et al.*(35) répartissaient cette même dose entre le TS et EHL et obtenaient une meilleure qualité de la marche de leurs sujets.

## V - EFFETS SECONDAIRES

La toxine botulique est une thérapeutique relativement sûre. En effet, sur les 121 injections réalisées au cours de notre étude, 7 patients (sur 68) ont ressenti des effets indésirables (10,29%). Dans l'expérience de Sangla *et al* (35), les effets secondaires sont inférieurs à 2%. Pour Bakheit *et al* (72), ils sont de 24% (12 patients).

Le BOTOX® est responsable de douleurs aux points d'injection de 2 patients. Les autres effets indésirables (asthénie, fasciite, crampes et dysphagie) sont secondaires à l'utilisation de DYSPORT®.

Ceci peut s'expliquer par la différence de marge de sécurité des deux médicaments, celle du BOTOX® étant supérieure à celle de la toxine anglaise. En effet, en 1998, Aoki *et al* (51) ont démontré que " la marge de sécurité du BOTOX®, chez la souris est approximativement deux fois supérieure à celle du DYSPORT® (DL 50 par voie intramusculaire de 81,41 pour le BOTOX et de 160,8 pour le DYSPORT®)."

Ils ajoutent que cette différence serait due à la formulation des deux médicaments. Un flacon de toxine américaine contient 500 µg d'albumine tandis que 125 µg d'albumine et 125 µg de lactose sont répartis dans le conditionnement primaire du DYSPORT®, cette différence influencerait la diffusion du médicament.

Foster *et al.* (77) ont constaté que les résultats cliniques qu'ils ont obtenus au cours de leur étude correspondent aux résultats précliniques cités ci-dessus. (Aoki *et al.*) (72) Ainsi, ils ont conclu que la toxine américaine serait plus sûre que la toxine anglaise, que les effets secondaires de cette dernière seraient dus à sa plus faible marge de sécurité et à sa migration aux muscles adjacents.

Les effets secondaires sont bénins et locaux à l'exception de l'asthénie (effet systémique) et de la fasciite (effet grave).

Cet effet systémique ainsi que le nombre plus important d'effets indésirables induits par la toxine anglaise peuvent également s'expliquer par la capacité de diffusion des médicaments. Almeida *et al* (75) ont étudié la diffusion du BOTOX® et du DYSPORT® chez des patients souffrant d'hyperhydrose frontale. Ils ont injecté 3 unités de BOTOX® et 7,5 - 9 et 12 unités de DYSPORT®, soit des ratios de 1/2,5 (3 UI/7,5 UI), de 1/3 et de 1/4. Le volume instillé était de 0,06 ml. Ils ont conclu que le DYSPORT® diffuse plus que la toxine américaine. En effet, la zone d'anhydrose induite par le DYSPORT® était supérieure à celle du BOTOX® de:

- 1,2 cm<sup>2</sup> pour une dose de 7,5 unités speywood
- 2,5 cm<sup>2</sup> pour 9 unités
- 3,3 cm<sup>2</sup> pour 12 unités DYSPORT®.

Almeida *et al.* ont ajouté que cette plus grande capacité de diffusion du DYSPORT® accroît la possibilité d'effets indésirables.

Aoki (72), en 1998, a comparé la diffusion de ces médicaments, chez des patients souffrant de dystonies cervicales. Pour cela, il a recensé les apparitions de dysphagie chez ceux-ci:

- de 7 à 19% pour des doses de 150 à 250 unités allergan
- de 15 à 40% pour des posologies de 450 à 1000 unités speywood,

cet effet secondaire étant souvent dose dépendante (Poewe *et al.*; Broshear *et al.*)(72). Aoki a conclu que, pour des doses équivalentes, le DYSPORT® diffuse plus que la toxine américaine.

Il faut noter que la diffusion est liée à la dose injectée, à la technique d'injection mais aussi à la composition des médicaments (Borodic *et al.*) (83). Foster *et al.* (77) ont confirmé que les excipients des deux médicaments influent sur la marge de diffusion.

Cette propriété du DYSPORT® est parfois recherchée par les cliniciens et peut également constituer un avantage thérapeutique.

De nombreuses études ont comparé la sécurité d'emploi de ces deux médicaments. Sampaio *et al.* (1997) et Odergren *et al.* (1998) concluaient que les deux spécialités induisaient un même nombre d'effets secondaires. Les autres analyses (Dodel *et al.*1997, Hauser *et al.*1998, Aoki *et al.* 2001...) (84) ont démontré que le DYSPORT génère plus d'effets indésirables que le BOTOX®.

Bakheit *et al.* (74) et Bhatia *et al.* (85) ont révélé des effets locaux, après l'injection de DYSPORT®. Par exemple, pour deux sujets, la posologie était de 600 unités dans le SCM et a induit une dysphagie. Pour un autre, la dose était de 250 unités, une dysphonie est apparue quatre jours après l'injection. Deux cas de botulism-like ont été rapportés. Pour le premier, la posologie était de 500 unités speywood, pour le second, elle était de 1000 unités. Ces effets, se sont manifestés à des doses thérapeutiques.

En 2003, le décès d'une enfant de six ans a été révélé par Beseler-solo *et al.* (86), après l'injection de 600 unités speywood aux membres inférieurs. Elle était traitée par de la toxine depuis trois ans. Une semaine après cette dernière injection, un syndrome botulism-like est apparu et s'est notamment traduit par un ptôsis, des difficultés respiratoires...Celui-ci n'a pas été pris en charge efficacement.

Wissel *et al.* (87) n'ont pas recensé d'effet systémique ou sévère chez leurs 204 patients traités par du BOTOX®. Les doses de toxine américaine étaient comprises entre 15 et 600 unités, la dose maximale recommandée dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) étant de 360 unités. (39) Bakheit *et al.* (74) et Bhatia *et al.* (85) ont relevé des faiblesses musculaires aux membres inférieurs d'un patient après que celui-ci ait été traité pour une dystonie cervicale. Chez l'enfant, le BOTOX® est employée à des posologies supérieures aux recommandations du RCP, sans qu'une augmentation de la proportion des effets secondaires ne soit constatée. Chez l'adulte, peu de données sont retrouvées dans la littérature. Cependant, il semblerait que Bensmaïl et Rousseau utilisent cette spécialité, chez l'adulte, à des doses supérieures aux recommandations du RCP (360 unités) sans relever d'effets indésirables. (104)

La méta analyse de Naumann et Jankovic (89) révèle que sur les 1425 patients traités par du BOTOX®, recensés dans 153 publications, aucun effet sévère, grave ou systémique n'a été identifié. Ils ont également étudié la sécurité à long terme de ce médicament, la première année 37% d'effets secondaires ont été mis en évidence (24/65) et 12% les dix années suivantes.

L'ensemble de ces études confirme que la toxine botulique est une thérapeutique relativement sûre. Le DYSPORT® semble générer plus d'effets indésirables. Ceux-ci restent exceptionnels et sont le plus souvent bénins. Ils sont dus, notamment, à sa plus grande capacité de diffusion. Néanmoins, cette dernière est également un avantage. Elle permet aux cliniciens de réduire les posologies administrées par muscle et ainsi d'en injecter plusieurs.

## VI - COUTS

Le prix hors taxe d'un flacon de DYSPORT® est de 259€. Cependant, il faut savoir que ce prix est un tarif de base. En effet, un tarif dégressif est consenti par les laboratoires en fonction des unités achetées par les hôpitaux. A Nantes, il est de 147,09€ pour le BOTOX® et de 240,95€ pour le DYSPORT®.

Le financement des hôpitaux est basé sur le principe de la Tarification A l'Acte ( TAA ou T2A), c'est-à-dire qu'un tarif est attribué à chaque acte médical. En fin d'année, pour chaque établissement hospitalier, les totaux de ces actes sont effectués. La somme en résultant correspond au financement de l'hôpital pour l'année suivante.

Dans le cadre du protocole Botuloscope (Observatoire clinique et économique du traitement de la spasticité des membres par toxine botulique) (62), réalisé entre les mois de mars 2004 et 2005, une évaluation économique a été effectuée. Elle a permis de déterminer le coût d'une visite d'injection(s). Il a été pris en compte les taux horaires du médecin injecteur (50 €/h), de l'infirmière (30€/h), les charges de l'hôpital (58€) et le coût de l'injection de la toxine (sans les consommables) (422€). Le coût d'une visite est de 480€ TTC. De plus, lors d'une séance d'injection(s), certaines structures cotent systématiquement une hospitalisation de jour.

Les injections de toxine botulique réalisées sans un examen électromyographique de repérage sont tarifées 37€ tandis que celles effectuées avec cet examen sont tarifées 76€. (62) Pour un hôpital, le coût d'une séance d'injection(s) est donc nettement supérieur à celui de son financement par la TAA.

Compte tenu de ce coût et des particularités d'injections, la toxine botulique est réservée à des praticiens expérimentés. De plus, l'hôpital doit avoir une pharmacie à usage intérieur pour disposer de ces médicaments. (30) Ces éléments limitent les possibilités d'injections. Celles-ci ne peuvent donc être réalisées que dans des centres spécialisés.

## CHAPITRE 2 - PLACE DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA SPASTICITE

### *I – LA PREVENTION*

Le premier traitement de la spasticité est sa prévention. Elle repose sur un bon positionnement au lit, au fauteuil roulant... Il s'agit également de prévenir les épines irritatives que sont les fécalomes, les troubles vésicosphinctériens (lithiases), les problèmes orthopédiques (fractures, ostéomes), les problèmes cutanés notamment les escarres. En effet, ces phénomènes nociceptifs sont souvent responsables d'une exagération des troubles du tonus. La réalisation d'étirements et de postures par le patient permettent de limiter la spasticité et ses conséquences (rétractions musculaires...). (30) (35) (63)

### *II – LES TRAITEMENTS PHYSIQUES*

L'objectif de cette thérapeutique est d'éviter l'installation de rétraction par des étirements et une installation correcte au lit et/ou au fauteuil.

La technique de Bobath a pour but de restituer la motricité volontaire. Elle consiste en des étirements, des positionnements de certaines parties du corps et permet d'améliorer le contrôle postural, de diminuer le tonus musculaire anormalement élevé et d'inhiber les mouvements involontaires. Cependant cette méthode ne peut être employée que si la motricité en excès est parfaitement contrôlée. De plus, son efficacité a été démontrée sur une séance mais pas à long terme.

La méthode de Perfetti repose sur l'utilisation d'informations sensibles et visuelles afin d'optimiser la motricité et le contrôle de la spasticité.

Le renforcement musculaire est classiquement proscrit en cas d'hypertonie car celui-ci augmente la spasticité. Cependant, quelques techniques sont aujourd'hui employées avec beaucoup de prudence. (35) (62) (63)

Ces éléments font de la kinésithérapie un traitement complémentaire indispensable des injections de toxine botulique notamment. (62)

### *III – LES TRAITEMENTS ADJUVANTS*

Tout d'abord, la physiothérapie; cette méthode se compose de la cryothérapie et de la thermothérapie.

L'objectif de la cryothérapie est de diminuer la température corporelle du patient de 1°C, par la réalisation de bains froids quotidiens ou par l'application de packs froids. Il en résulte une diminution de la sensibilité à l'étirement du fuseau musculaire, donc une diminution transitoire (quelques heures) de la spasticité.

La thermothérapie utilise la chaleur. Néanmoins, son utilisation et son efficacité sont controversées. En effet, elle est susceptible de majorer les phénomènes spastiques. (41) (62) (63)

Ensuite, l'électrothérapie ou Stimulation Electrique fonctionnelle (SEF) stimule un tronc nerveux ou un muscle lors d'un mouvement volontaire. Par exemple, elle augmente la vitesse de la marche, diminue l'asymétrie du pas et/ou permet une meilleure attaque du pas d'un patient hémiplégique, par l'intermédiaire d'une stimulation électrique au niveau du nerf fibulaire situé à la tête du péroné. Son activité anti-spastique se manifeste par une action sur les muscles antagonistes. En effet, elle renforce l'inhibition des fibres Ia et limite, ainsi, la majoration des réflexes d'étirement. (62) (63)

### *IV – LES MOYENS PHARMACOLOGIQUES PER OS*

Ces traitements sont particulièrement indiqués dans le cadre de la prise en charge d'une spasticité globale et généralisée.

Le choix du médicament est fonction des objectifs fixés, des bénéfices du traitement par rapport à ses effets indésirables, de l'association à des traitements locaux et s'il s'agit ou non du traitement d'une spasticité fonctionnellement gênante ou non.

Le Baclofène (béta-4-Chlorophényl-GABA) LIORESAL® est un antispastique oral, analogue de l'acide gamma amino butyrique (GABA). Le GABA est l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs au niveau médullaire.

En se fixant sur les récepteurs GABA B, au niveau présynaptique, il réduit la libération d'aspartate et de glutamate, des neurotransmetteurs excitateurs. Il en résulte une diminution de la fréquence et de l'intensité des spasmes en flexion et en extension.

La posologie habituelle se situe entre 60 et 90 mg/j; elle est obtenue progressivement par palier de 10 mg tous les trois jours. La dose maximale est de 120 mg/j.

Les principaux effets indésirables de ce médicament sont: des hallucinations, confusions, somnolence, nausées, et un abaissement du seuil épileptogène. (54) (62) (63)

Le Diazépam VALIUM® et le Clonazépam RIVOTRIL® sont deux benzodiazépines (BZD) employées dans le traitement de la spasticité. Les BZD en se fixant sur le récepteur au GABA A potentialisent les effets du GABA, dont l'inhibition présynaptique la, en augmentant les capacités d'ouverture du canal chlore du récepteur GABA A. La résultante est une augmentation de l'inhibition présynaptique qui s'exerce sur les circuits médullaires monosynaptiques.

Les benzodiazépines sont anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Cette dernière propriété est utilisée dans le traitement de la spasticité.

Les effets secondaires du RIVOTRIL® et du VALIUM®: somnolence, sédations, faiblesses musculaires, sont assez fréquents aux doses thérapeutiques. Une augmentation très lente de la posologie est donc nécessaire. De plus, des réactions paradoxales (insomnies, anxiété, agressivité, majoration de la spasticité) imposent de diminuer la posologie. Une accoutumance et une dépendance peuvent apparaître, l'arrêt du traitement doit donc être progressif.

Le traitement doit être initié progressivement, par paliers progressifs, jusqu'à la dose thérapeutique. (41) (62) (63)

Le Dantrolène DANTRIUM® est le seul antispastique d'action périphérique agissant sur les fibres musculaires striées. Il inhibe la libération de calcium à partir du réticulum endoplasmique musculaire, or le calcium est indispensable à l'excitation nerveuse (activation de la myosine-ATPase) et à la contraction musculaire (interaction actine myosine). La force déployée par la contraction musculaire est donc diminuée.

Le Dantrolène diminue préférentiellement la force développée par les contractions musculaires rapides et brèves (observées dans la spasticité).

Le traitement est initié à une posologie de 25mg/j puis est augmenté progressivement tous les deux ou trois jours jusqu'à la dose thérapeutique, qui est habituellement de 100 à 200 mg/j. La posologie maximale est de 400 mg/j.

Des faiblesses musculaires, nausées, vertiges, somnolence et surtout une hépatotoxicité grave peuvent survenir lors du traitement. (41) (62) (63)

La Tizanidine SIRDALUD® fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France, elle ne dispose pas d'AMM. Son utilisation est réservée à certains patients remplissant un certain nombre de conditions.

C'est un alpha 2 bloquant central qui réduit la libération des neurotransmetteurs excitateurs, à un niveau présynaptique.

La Tizanidine a peu d'effets secondaires, une sécheresse buccale et une sédation qui serait moins marquée que celle induite par le Baclofène et les BZD. (41) (62) (63)

## *V – LES MOYENS PHARMACOLOGIQUES LOCAUX*

Ce sont la toxine botulique, la neurolyse chimique à l'alcool et les blocs moteurs périphériques.

La toxine botulique est un myorelaxant d'action périphérique, administrée par voie intra musculaire, dont la durée d'action est transitoire. Elle est employée dans le traitement de la spasticité focale fonctionnellement gênante.

La neurolyse chimique à l'alcool a été décrite par Tardieu en 1964. Cette technique consiste à injecter de l'alcool à 50° ou du Phénol à 5% au point moteur du muscle ou dans le tronc nerveux, sous repérage par un neurostimulateur. Elle diminue la force musculaire des muscles innervés par le nerf injecté, l'axone ayant été démyélinisé ou détruit. Son efficacité est transitoire. (3 à 6 mois)

Néanmoins, cette technique n'est pas toujours efficace. Les injections peuvent être douloureuses (15% des cas) ou induire des dysesthésies. Une anesthésie locale précède souvent le traitement. (41) (62) (63)

Les blocs moteurs périphériques réalisent un bloc de conduction transitoire (quelques heures). Ils permettent de faire la part entre la spasticité et les rétractions musculaires présentent sur un ou des muscles (diagnostic) et d'évaluer l'intérêt de la toxine botulique ou d'une neurotomie lorsque ces traitements sont évoqués pour un patient.

Cette technique consiste à injecter un anesthésique local au contact d'un nerf sous repérage sélectif par électrostimulation. Le médicament employé est de la Lidocaïne ou XYLOCAÏNE®. (41) (62) (63)

## VI – LES TECHNIQUES CHIRURGICALES

Nous allons distinguer les techniques chirurgicales destinées au traitement de la spasticité focale fonctionnellement gênante de celles destinées au traitement de la spasticité diffuse fonctionnellement gênante.

### A – Spasticité focale fonctionnellement gênante

Les neurotomies fasciculaires sélectives consistent en une section partielle et segmentaire des branches du nerf correspondant aux muscles dont la spasticité est néfaste. Un bloc test est réalisé au préalable afin de fixer les objectifs, une hypertonie sans rétraction sera traitée par une neurotomie simple tandis qu'une hypertonie avec rétraction nécessitera une neurotomie associée à une ténotomie ou à un allongement.

Elles sont associées à une stimulation peropératoire qui facilite le repérage fasciculaire.

Les neurotomies sont employées dans le traitement de la spasticité focale secondaire à une atteinte neurologique définitive. En effet, la section partielle et la régénération théoriquement meilleure des fibres motrices permettent la diminution de la spasticité.

Les résultats obtenus sont durables bien que quelques récurrences existent : 1% aux membres inférieurs et 8% aux membres supérieurs à un an.

Une étude de Decq et al. effectuée en 1998, révélait une disparition de la trépidation épileptoïde, une amélioration de la flexion dorsale de cheville (70%) et de la stabilité en phase d'appui (97%), une disparition du récurvatum de genou après une neurotomie tibiale, chez des patients ayant un pied équin spastique. (62) (63) (76)

Quelques troubles sensitifs peuvent survenir. (41) (62) (63)

### B – Spasticité diffuse fonctionnellement gênante

*1 – La radicellotomie postérieure sélective ou DREZotomie (Dorsal Root Entry Zone).*

Il existe une répartition topographique des fibres afférentes à leur entrée dans la moelle. Les fibres destinées aux cordons postérieurs ont une entrée médiale tandis que les fibres nociceptives et myotatiques sont ventrales. (62)

La technique chirurgicale consiste à réaliser une laminectomie (section des lames vertébrales) puis une coagulation des afférences A $\delta$  et C et des fibres myotatiques.

Elle est indiquée chez des malades ayant une spasticité diffuse ou régionale, des membres inférieurs, sans possibilité de récupération notamment lors d'une spasticité sévère non contrôlée par les traitements médicaux. Elle n'est jamais employée chez des patients conservant des possibilités fonctionnelles.

## *2 - Le Baclofène intrathécal*

Cette technique, introduite par Penn et Kroin dans les années quatre-vingt, consiste à injecter du Baclofène directement dans le Liquide Céphalorachidien (LCR), par l'intermédiaire d'une pompe implantée en sous cutanée.

Ce traitement est indiqué pour une spasticité diffuse non maîtrisée par les thérapeutiques per os. Ce type d'atteinte concerne les paraplégiques et les tétraplégiques surtout s'ils sont incomplets, les traumatisés crâniens, et principalement les personnes souffrant de SEP.

Un test de tolérance et d'efficacité doit être effectué au préalable. Par l'intermédiaire d'un cathéter central, une dose initiale de 25 µg est administrée. Cette dose sera augmentée par palier de 25 µg, à des intervalles de 24 heures au moins, jusqu'à l'obtention d'une réponse (environ 4 à 8 heures après l'injection). La posologie maximale est de 100 µg Baclofène.

En outre, cette technique permet de réduire les posologies d'un facteur 1000, par rapport à la forme per os, pour une efficacité plus grande. En effet, les doses employées vont de 10 à 2000 µg/24h, la plupart des patients répondant à une dose de 100 à 800 µg/24h.

Quelques effets indésirables ont été recensés ; il s'agit de somnolence, vertiges, hypotension, œdème aux membres inférieurs voire quelques cas de dépressions respiratoires. (52) (63)

## VII – PLACE DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS LE TRAITEMENT DE LA SPASTICITE

Comme nous l'avons précisé précédemment, nous distinguons la spasticité générale de la spasticité focale. Dans ces deux types, seule la spasticité fonctionnellement gênante fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique. Chacune dispose de thérapeutiques adaptées. Il existe des traitements définitifs (chirurgie) et des traitements transitoires tels que la toxine botulique, par exemple.

Les traitements physiques sont systématiquement employés dans le traitement de la spasticité fonctionnellement gênante. Ils permettent de prévenir les rétractions. Des médicaments per os y sont éventuellement associés.

Ensuite, la toxine botulique peut constituer un test thérapeutique prolongé, lorsque les cliniciens se pose la question de la réalisation d'une neurotomie. Les injections peuvent être secondaires ou non à un bloc moteur. Ce dernier étant un test de quelques heures tandis que les instillations de toxines botuliques permettent aux cliniciens d'évaluer sur une plus longue période (quelques mois) l'intérêt de cet acte chirurgical

Elle est le traitement de choix de la spasticité focale ou pluri focale fonctionnellement gênante d'un membre supérieur et/ou inférieur, secondaire à une lésion neurologique non stabilisée.

Dans les lésions stabilisées, elle constitue le traitement de choix du membre supérieur, lorsque l'objectif est fonctionnel. Elle respecte la motricité, la préhension, permet de cibler les muscles et d'ajuster les doses. Aux membres inférieurs, elle est le traitement de choix de troubles minimes tels qu'un petit équin, un accrochage du pied lors du passage du pas. Mais, pour un varus équin plus important, la question d'une neurotomie par rapport à de la toxine se pose. En effet, cette opération chirurgicale améliore la marche du patient et le sèvre des injections de toxine botulique.

Les objectifs de ce traitement sont soit d'améliorer le confort des patients soit fonctionnel. La toxine botulique ne lutte pas contre les rétractions mais permet de réduire l'hypertonie.

Afin d'évaluer l'éventuelle efficacité de ce médicament chez un patient, le thérapeute peut au préalable effectuer un bloc moteur. Celui-ci permet aussi de faire la part entre les rétractions et l'hypertonie. S'il se révèle concluant, il confirmera que la toxine peut être utilisée chez cette personne.

Il faut noter que le médecin peut injecter de la toxine botulique sans avoir réalisé un bloc moteur au préalable.

Si le traitement se révèle efficace, les injections seront renouvelées, l'efficacité étant transitoire.

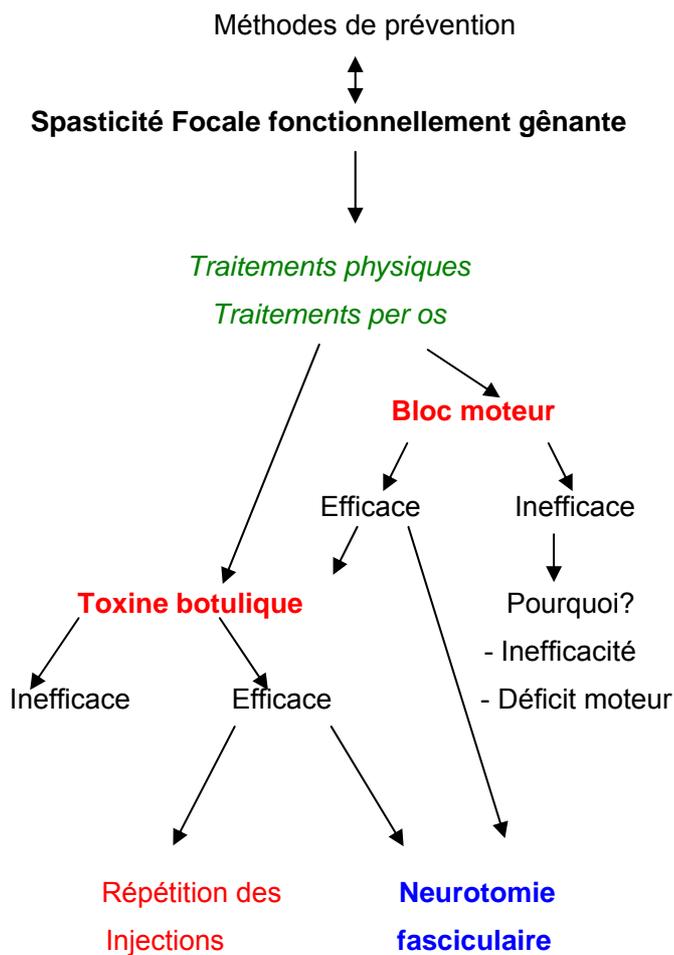


Tableau 17 : Place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité (71) (80)

Légende:  
**Moyens pharmacologiques locaux**  
**Techniques chirurgicales**

## CONCLUSION

L'emploi de la toxine botulique en thérapeutique a représenté une révolution dans le traitement de la spasticité focale fonctionnellement gênante. En effet, après une lésion neurologique, elle peut être employée pendant la phase de récupération motrice. Elle constitue un test thérapeutique prolongé pour les cliniciens lorsque ceux-ci envisagent de réaliser une neurotomie. Elle est également un traitement au long cours pour certains patients, notamment dans un objectif fonctionnel aux membres supérieurs.

Elle est globalement efficace chez 85,12% de nos sujets, soit 80% des dystonies cervicales, 93,33% aux membres supérieurs et 82,05% aux membres inférieurs. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature.

Dans un objectif fonctionnel, l'utilisation du BOTOX® est préférée à celle du DYSPORT®.

Il s'agit d'une thérapeutique relativement sûre. En effet, dans la littérature ainsi que pour notre étude, très peu d'effets secondaires sont décrits. Ici, ils sont majoritairement liés au DYSPORT®.

Aujourd'hui des travaux complémentaires semblent montrer que, pour le BOTOX®, la dose recommandée pourrait être augmentée. Les thérapeutes pourraient alors associer le traitement des troubles vésicosphinctériens comme l'hyperactivité vésicale avec celui de la spasticité d'un membre.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Prévolt A.R. Traité de systématique bactérienne. Paris: Dunod, 1961, Tome 2, 772 p.
2. Prévot A.R. Les bactéries anaérobies. Paris: Donod, 1967, 1240 – 1291
3. Reynauld J.P. Microbiologie générale. Paris: Decaris, 1990, 374, 665, 815 - 816.
4. Hayer H *et al.* Organisation of the botulinum neurotoxin C<sub>1</sub> gene and its associated non toxic protein genes in *Clostridium botulinum* C 468; Mol. Gen Genet. 1994; 243: 631 - 40.
5. Bigalke H, Habermann E. Blockage by tetanus and botulinum A toxin of prostaganglionic cholinergic nerve endings in the mesenteric plexus. Arch. Pharmacol.1980; 312: 255 - 63
6. Arnon S.R *et al.* Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and publish health management. Med. Ass. 2004, 285: 1059 - 1870
7. Collins M.D *et al.* The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven news species combination. Int.J.Syst.Bacteriol, 1994, 44: 812 - 826
8. Van Ermengem. Über einem anaerobier Bazillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Z Hyg Infektion krankt (1897) 26: 156 (English Translation) Rev. Infektion. dis.1979, 1: 701 - 719.
9. Leuch. Beitrage zeit kenntuis des Toxins und Antitoxins de Bazillus botulinus. Z Hyg Infektion krankt 1910, 65: 55 - 84.
10. Suen J.C *et al.* *Clostridium argentinense* sp. nov: a genetically homogeneous group composed of all strains of *Clostridium botulinum* toxin group G and some nontoxinogenic strains previously identified as *Clostridium subterminal* or *Clostridium hastiforme*. Int. J. Syst. Bacteriol, 1998, 38: 375 - 381.
11. Berche P *et al.* Bactériologie: Les bactéries des infections humaines. Paris, Collection Médecine Science Flammarion, 1988, 378 – 385
12. Popoff M.R, Carlier J.P. Botulisme, épidémiologie, approche thérapeutique et préventive, utilisation thérapeutique des neurotoxines. Antibiotiques, 2001, 3: 149 - 162.
13. Martel J.L, Argenti G. Le botulisme chez les bovins. Bulletins des GTV, 2003, 19: 37 - 39.
14. Marvaw J.C *et al.* Regulation of toxigenesis in *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*. Biology of cell, 2000, 82: 427 - 466.
15. Ferron A. Bactériologie médicale à usage des étudiants en médecine. La Madeleine : édition C&R, 1989, 13<sup>ème</sup> édition, 297 - 311.

16. Durand A, Serment G. Toxine botulique: utilisation pratique. Annale de Réadaptation et de Médecine physique, 2003, 46: 386 – 388.
17. Avril J.H *et al.* Bactériologie clinique. Clostridium chapitre 31. Paris : Ellipse édition, 2002, 400 - 417.
18. Coleman E. Clostridial neurotoxins: tetanus and botulism. Compendium on Continuing Veterinary Education, 1998, 20: 1029 - 1097
19. Dodds K.L, Austin J.W. Clostridium botulinum in MP Doyle, in Leurchd, TS Montville: Food microbiology fundamentals and frontiers. ASM Press Washington D.C, 1997, 288 - 303.
20. Popoff M.R. Ecology of neurotoxigenic strains of clostridia! In: Capron A *et al.* Eds. Clostridial neurotoxins, current topics in microbiology and immunology, 1995, 195, 1 -29.
21. Leclerc H *et al.* Microbiologie générale: La bactérie et le monde bactérien. 4<sup>ème</sup> édition, Paris : 1995, Doin éditeur, 436 - 437.
22. Sinyleton P. Bactériologie 2<sup>ème</sup> cycle, 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Dunod, 1999, 244 - 302.
23. Flandrais J.L. Bactériologie médicale. Presse universitaire de Lyon : Collection Azay, 1997, 242.
24. Mauciel C. Bactériologie médicale. Paris : Masson, 2000, 100 - 135.
25. Judicial Opinion 69. Rejection of Clostridium putrificum and conservation of Clostridium botulinum and Clostridium sporogenes. Int. J. Syst. bacterial. 1995, 49, 335.
26. Olsen L *et al.* Rejection of Clostridium putrificum and conservation of Clostridium botulinum and Clostridium sporogenes. Int. J. Syst. bacterial. 1995, 45, 414.
27. Couture B. Bactériologie médicale 3<sup>ème</sup> édition. Decarie édition, 290 - 291.
28. Martel J.L. Le botulisme, données bactériologiques: conséquences pour l'homme et les filières agroalimentaires. Bulletin des GTV. 19: 29 - 34.
29. Elston JS. The clinical use of botulinum toxin. Semin.ophtalmol.1988, 3: 249 - 60;
30. Ranoux D, Gusy C. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille: Solal éditeur, 2002, 270 p.
31. Humeau Y *et al.* How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. Biochimie, 2000, 82: 427 - 466.
32. Poulain B. Mécanisme d'action moléculaire de la toxine tétanique et des neurotoxines botuliques. Path. Biol. 1994; 2: 173 - 182.
33. Montecusso C *et al.* Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. Molecular Medicine Today, 1996, 2: 418 - 24.
34. Selling LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. Med. Bio. 1981, 5911 - 5920.

35. Annales de réadaptation et de médecine physique Editions scientifiques et médicales: 2003, Vol.46, 6: 265 - 402.
36. Dossiers scientifiques, monographie NEUROBLOC®. Laboratoire Elan Pharma 21 avenue Edouard Belin 92500 Rueil Malmaison
37. Aoki R, The development of BOTOX. Its history and pharmacology. Pain Digest 1998; 8: 337 – 41
38. [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)
39. Dossiers scientifiques, monographie BOTOX®: Laboratoires Allergan 1198 avenue Dr Maurice Donat BP 442 - 06254 Mougins cedex
40. Dossiers scientifiques, monographie DYSPORT®. Laboratoires Beaufour Ipsen Pharma: 24 rue Erlanger 75781 Paris cedex 16.
41. Scott AB *et al.* Pharmacological weakening of extra ocular muscles. Invest. Ophthalmol. 1973; 12: 924 - 7.
42. Scott AB. Botulinum toxin for injection into extra ocular muscles as and alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980, 87: 1044 - 9.
43. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin injection as a treatment for blepharospasm. Arch. Ophthalmol. 1988; 103: 347-50.
44. Elston JS. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm. J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry 1986; 49: 827 - 9.
45. Brin MF *et al.* Localised injections botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. Mov. Disord. 1987, 2: 237 - 84.
46. Milles RH *et al.* botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia: a preliminary report. Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 1987; 113: 603 - 5.
47. Cohen LG *et al.* Treatment of focal dystonia of hand with botulinum toxin injection. J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry: 1989; 52: 355 - 63.
48. Schantz E.J, Johnson E.A. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol. Rev.1992, 56: 80 - 89.
49. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)
50. Carlier J.P *et al.* Botulisme en France à la fin du deuxième millénaire: 1998 - 2000. CNR anaérobies, Institut Pasteur. [www.invs.sante.fr/bch/2001/14](http://www.invs.sante.fr/bch/2001/14)
51. Aoki *et al.* A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotype A, B and F in mice. Toxicon 2001; 39 (12): 1815 – 1820.
52. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)
53. Rosales *et al.* Pharmacology of botulinum toxin: difference between type A preparations. Eurol. J. Neurol. 2006 fev, 13, suppl 1: 2.

54. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov. Disord.* 1982, 3: 333 – 35.
55. Herrero BA *et al.* Experimental botulism in monkey a clinical pathological study. *Exp. mol. Patho.* 1967, 6: 84 - 9.
56. Borodic GE *et al.* Botulinum toxin therapy, immunologic resistance and problems with available materials. *Neurology*, 1990, 46, 26 - 29.
57. Greene P *et al.* Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov. Disord*, 1994, 9, 213 - 7.
58. Little W. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Translations of Obstetrical Society of London: 1861*, 3 - 293.
59. Cambier J *et al.* *Abrégés de Neurologie* 11<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 59 - 60.
60. Hyman *et al.* Botulinum toxin treatment of hip adductors spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double – blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000; 68 (6): 707 – 712.
61. Lance JW. Physiopathology of spasticity and clinical experience with Baclofen. *Spasticity disorder motor control* 1980, 185 - 203.
62. Protocole BOTULOSCOPE (Observatoire Clinique et Economique du Traitement de la Spasticité des Membres par la Toxine Botulique). 15 décembre 2003, 59p.
63. Denormandi P *et al.* Les dix points destinés au traitement de la spasticité. Européenne édition, 64p.
64. Montecusso C *et al.* Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. *Molecular Medicine Today*, 1996, 2: 418 - 24.
65. Liddle E, Sherrington CS. Reflexes in response to stretch myotatic reflexes. London, *pro ading of the royal society, series B* 96, 212 – 242
66. Bardot A, Pelissier J. *Neuroorthopédie des membres inférieurs chez l'adulte*. Edition Masson 1989, p 1 – 224.
67. Bleton JP. *Le torticollis spasmodique : guide de rééducation fonctionnelle*. Paris : Frison-Roche édition, 1994, 12 - 48.
68. Rome J *et al.* *Toxine botulique: cours de DESS*. Service de Médecine Physique et Réadaptation. Mai 2006.
69. Blackie *et al.* Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1990; 53: 640 – 3.
70. Bakheit *et al.* The beneficial antispastic effect of botulinum toxin type A is maintained after repeat treatment cycles. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004; 75: 1558 – 1561.

71. Tsui JK *et al.* Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986, 2: 245 - 7.
72. Polo *et al.* Botulinum toxin A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 237 – 239.
73. Pullman *et al.* Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. *Arch. Neurol.* 1990; 28: 512 – 515.
74. Restivo *et al.* Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Neurology*, 2003, 61: 719 – 721.
75. Almeida *et al.* Pilot study comparing the diffusion characteristics of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhydroses. *Clinica Dermatologica do Hospital do Servidor Publica Municipal de Sao Paulo*
76. Francisco *et al.* Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 81: 355 – 367.
77. Foster *et al.* Botulinum neurotoxin. From Laboratory to Bedside. *Neurotoxicity Research*, 2006, vol 9, 133 – 140.
78. Snow *et al.* Treatment of spasticity with botulinum toxin A: a double blind study. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 512 – 515.
79. Hyman *et al.* Botulinum toxin treatment of hip adductors spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double – blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000; 68 (6): 707 – 712.
80. Fock *et al.* Functional out come following botulinum toxin A injections to reduce spastic equines in adults with traumatic brain injury. *Brain injury*, vol 18, n°1, 57 – 63.
81. Supputitada A. Local botulinum toxin A injections in the treatment of spastic toes. *Am. J. Phys. Med. Rehab.* 2002; 81: 770 – 5.
82. Fever A. Spasticité et toxine botulique: Le point en 2003. *Neurochirurgie*, 2003, 49, 265 – 270.
83. Borodic *et al.* Histology Assessment of Dose – related Diffusion and Muscle Fibber Response After therapy Botulinum A Toxin Injections. *Mov. Disord* 1994, Jan; 9 (1): 31 – 39
84. Aoki *et al.* Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur. J. Neurol.* 2000; 8 (suppl 5): 21 – 29
85. Bhatia *at al.* Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of 3 cases. *J. Neurosur. Psychiatry* 1999, Jul; 67 (1): 90 – 93.
86. Bessler – Solo *et al.* Botulismo yatrogeno: una complicacion a tener en cuenta en en tratamiento de la espacidad en la infencia. *Rev. Neurone* 2003, Sept. 1 – 15: 37 (5): 444 – 446

87. Wissel *et al.* Sicherheit und Verträglichkeit einer einmaligen Botulinum Toxin Type A Behänd lung bei 204 patienten mit spastizität und lokalen assoziierten Störungen. Wien Klein Wochenschr 1999, 29; 111 (20): 837 – 8421.
88. Symposium Sofrer du 20 octobre 2006 à Rouen. Documents actuellement sous presse.
89. Naumann M et Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systemic review and meta-analysis. Curr. Med. Res. Opin. 2004 Jul; 20 (7): 981 – 990.

**Nom – Prénoms:** LEPRETRE Stéphanie, Raymonde

**Titre de la Thèse:** La Toxine Botulique en Médecine Physique et Réadaptation:

A propos d'un an d'évaluation de la toxine botulique au sein du service  
de neurologie de MPR du CHU de Nantes

---

**Résumé de la thèse:**

L'objectif de ce travail est d'effectuer un bilan des injections de toxine botulique effectuées, en Médecine Physique et Réadaptation, à l'hôpital saint Jacques à Nantes. Entre le 10 janvier et le 27 décembre 2004, soixante-huit patients ont participé aux consultations de toxine botulique.

Le traitement s'est révélé efficace chez 80% des patients traités pour une dystonie cervicale, 93,33% des patients traités pour un trouble aux membres supérieurs et 82,05% des patients traités aux membres inférieurs. De plus, aux membres supérieurs, elle est efficace chez 100% des patients (11 sujets) traités dans un objectif fonctionnel tandis que, dans un objectif de confort, elle est de 89,47% (17 personnes sur 19). Au cours de cette étude, nous avons recensé 7 patients ayant souffert d'effets indésirables.

La toxine botulique constitue une thérapeutique transitoire de choix de la spasticité focale fonctionnellement gênante.

---

**MOTS CLEFS:** Toxine botulique, BOTOX®, DYSPORT®, Spasticité

---

**JURY**

**PRESIDENT:** M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie  
Facultés de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS:** Mme Brigitte PERROUIN-VERBE, Praticien Hospitalier de  
Rééducation

Fonctionnelle Polyvalente - Hôpital Saint- Jacques NANTES  
Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de  
Pharmacologie - Facultés de Pharmacie de NANTES  
Mme Corinne CALAIS, Pharmacien  
18, Grande Rue - 44130 LE GAVRE

---

**Adresse de l'auteur:** LEPRETRE Stéphanie  
56350 SAINT JEAN LA POTERIE

17 rue de Vannes -