

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MÉDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

THÈME :

SPASTICITÉ ET TOXINE BOTULIQUE

Au service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU - Tlemcen

Réalisé par:

Dr. BENMOKRANE ABDEL KRIM  
Dr. BENREGUIA MOHAMMED OUSSAMA  
Dr. BOUSKHOURI AMINA

**Chef de service :**

Pr. M. BENMANSOUR

Professeur en Médecine Physique et Réadaptation .

**Encadreur :**

Dr. M.C. Radoui

Assistant en Médecine Physique et Réadaptation .

**Année universitaire :**

2018-2019

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



# *Dédicaces*



*On dédie ce modeste travail*

*À*

***Nos parents,***

*Pour l'aide et les encouragements que vous nous avez apportés tout  
au long de notre vie, on vous dédie ce travail en gage de notre  
sincère reconnaissance.*

*À*

***Nos frères et sœurs***

*Pour leur affection et leur présence.*

*À*

***Tous nos ami(e)s***

*Pour ces études et cette vie étudiante mouvementée que l'on a vécu  
ensemble*

*Et à*

*Tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de  
ce travail.*



# *Remerciements*



- A notre maître, encadreur de mémoire Docteur Radoui Mohammed Chokri , nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail, nous souhaitons être dignes de cet honneur. Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et de votre soutien lors de la réalisation de ce projet de fin d'études. Veuillez cher docteur , trouver ici le témoignage de notre vive gratitude et haute considération .
- Professeur M. Benmansour le chef de service de Médecine Physique et Réadaptation qui nous a très bien accueilli au sein de son établissement et qui nous a fourni toutes les facilités possibles.
- Enfin, nous remercions tout le corps professoral et administratif de la faculté de médecine de Tlemcen, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

# Tables des matières :

## Partie théorie

### 1) Introduction

### 2) Chapitre1 : Rappel sur la spasticité

#### 2.1 Définition

#### 2.2 Mécanisme et physiopathologie de la spasticité

##### 2.2.1 la voie pyramidale

##### 2.2.2 augmentation des réflexes tonique d'étirement

##### 2.2.3 modification des propriétés mécanique des fibres musculaire

#### 2.3 Manifestation cliniques de la spasticité

#### 2.4 Etiologies et évaluation de la spasticité

##### 2.4.1 -étiologies et histoire naturelle de la spasticité

###### 2.4.1.1 accident vasculaire cérébral ischémique – hémorragique

###### 2.4.1.2 la sclérose en plaque

###### 2.4.1.3 Blessé médullaire

###### 2.4.1.4 Démence mixte à prédominance vasculaire

##### 2.4.2 -les moyens d'évaluation de la spasticité

###### 2.4.2.1 Evaluation analytique du tonus musculaire

###### 2.4.2.2 Evaluation des déficiences motrices et des limitations d'activités

#### 2.5 Indications thérapeutiques

##### 2.5.1 -spasticité diffuse fonctionnellement gênante

##### 2.5.2 -spasticité focale fonctionnellement gênante

#### 2.6 Moyens d'interventions

##### 2.6.1 -traitement médicamenteux anti-spastique

##### 2.6.2 -traitement par baclofène en intra thécale

##### 2.6.3 -la neurolyse chimique

##### 2.6.4 -les traitements chirurgicaux

## 2.6.5 La toxine botulique

### 3) - chapitre2 : la toxine botulique

#### 3.1 historique et origine de la toxine

##### 3.1.1 historique

##### 3.1.2 épidémiologie

#### 3.2 de la bactérie a la neurotoxine

##### 3.2.1 caractéristiques bactériologiques

###### 3.2.1.1 morphologie

###### 3.2.1.2 culture

###### 3.2.1.3 les spores

##### 3.2.2 toxine botulique

###### 3.2.2.1 structure de la toxine

###### 3.2.2.2 stabilité

##### 3.2.3 mécanismes d'action de la toxine

###### 3.2.3.1 mécanismes d'action cellulaire

###### 3.2.3.2 mécanismes d'action moléculaires

###### 3.2.3.3 l'inhibition de la libération du neuromédiateur

##### 3.2.4 explication de la réversibilité de l'effet de la toxine

#### 3.3 molécules disponibles et produits pharmaceutiques

##### 3.3.1 BOTOX

##### 3.3.2 DYSPORT

##### 3.3.3 NEUROBLOC

##### 3.3.4 VISTABEL

#### 3.4 propriété pharmacocinétique

#### 3.5 toxicité

##### 3.5.1 toxicité aiguë

##### 3.5.2 toxicité à long terme

###### 3.5.2.1 toxicité au niveau de la zone d'injections

###### 3.5.2.2 toxicité immunologique

#### 3.6 utilisation de la toxine botulique

##### 3.6.1 recommandations générales

##### 3.6.2 technique de dilution

##### 3.6.3 exemple, modalité et technique injections

#### 3.7 pharmacovigilance

##### 3.7.1 précautions d'emploi générales

##### 3.7.2 précautions d'emploi spécifique

##### 3.7.3 interactions médicamenteuses

##### 3.7.4 contre indications

#### 3.7.5 effets indésirables

##### 3.7.5.1 indépendants du site d'injections

##### 3.7.5.2 dépendants du site d'injection



### 3.8 indications

- 3.8.1 spasticité
- 3.8.2 blépharospasme
- 3.8.3 hémispasme facial
- 3.8.4 torticolis spasmodique
- 3.8.5 hyperhidrose axillaire sévère

## Partie pratique :

- 1) chapitre 1 : Objectifs de ce travail
- 2) chapitre 2 : matériel et méthode
- 3) chapitre 3 : présentation d'une consultation de toxine botulique
  - 3.1 injection
    - 3.1.1 injection
    - 3.1.2 recommandations concernant l'élimination du matériel
    - 3.1.3 recommandations lors d'un incident
  - 3.2 prise en charge post injections
- 4) chapitre 4 : résultat de notre étude
  - 4.1 population étudiée
    - 4.1.1 effectif
    - 4.1.2 sexe
    - 4.1.3 âge
    - 4.1.4 autre caractéristique
    - 4.1.5 étiologies
  - 4.2 les injections
  - 4.3 membre supérieur
  - 4.4 membre inférieur
  - 4.5 injections concomitantes des 02 membres
  - 4.6 comparaison entre les résultats des injections des membres supérieurs et inférieurs
- 5) chapitre 5 : discussion de nos résultats
  - 5.1 membre supérieur

5.1.1 flexion de l'avant bras sur le bras

5.1.2 flexion du carpe

5.1.3 déformation du pouce

5.1.4 flexion des doigts

5.2 membre inférieur

5.2.1 adduction rotation interne

5.2.2 pied équin

5.2.3 pied varus

5.2.4 flexion de la jambe sur la cuisse

6) Problèmes rencontrés et limites de l'étude :

7) Conclusion

8) Bibliographie

## 1 INTRODUCTION :

En l'absence de mouvement, lorsqu'un membre est au repos, nos muscles ne sont pas pour autant totalement relâchés : une tension musculaire minimale et permanente subsiste. Cette tension, appelée tonus, nous permet de lutter contre la gravité et de maintenir une position fixe au repos.

Ce tonus est régulé entre autres par le réflexe myotatique, qui contracte un muscle en réponse à son étirement. Ce réflexe est celui que le médecin obtient en frappant avec son marteau votre genou : il étire brièvement le tendon ; en réponse, le muscle se contracte.

Ce réflexe est essentiel au maintien d'un tonus de posture : il nous permet de maintenir au repos les membres dans une position normale.

En cas de lésions cérébrales ou de la moelle épinière, la fonction du cerveau qui inhibe en partie le réflexe myotatique peut être partiellement détruite. A la clé : le développement d'une augmentation du tonus musculaire, appelée spasticité.

La spasticité est une des composantes du syndrome pyramidal, associée à un déficit moteur et une perte de sélectivité du mouvement. La spasticité est traduite cliniquement par deux signes :

- l'augmentation proprement dite du réflexe d'étirement, c'est-à-dire une contraction musculaire réflexe exagérée, déclenchée par l'étirement vif.
- L'hypertonie musculaire qui est la résistance élastique caractéristique à l'étirement continu du muscle.

Cette spasticité a le plus souvent un retentissement péjoratif sur la motricité et l'appareil locomoteur. Le rôle sur la détérioration de la qualité de vie est également majeur. C'est le retentissement sur la fonction ou le confort du patient qui justifie une approche du symptôme lui-même, indépendamment de la cause.

La spasticité est le seul symptôme à l'heure actuelle accessible directement à un traitement. Il existe de nombreuses thérapeutiques pharmacologiques ou chirurgicales visant à réduire la spasticité. Parmi les traitements, la toxine botulique, qui est une neurotoxine, produite naturellement par *Clostridium botulinum*, un groupe de bactérie anaérobie, qui crée un bloc synaptique durable au niveau des plaques motrices, entraînant alors une relaxation musculaire.

Les neurotoxines botuliques sont reconnues comme les poisons biologiques les plus puissants et sont considérées comme cinq fois plus actives que la toxine tétanique.

## 2 CHAPITRE 1 : RAPPEL SUR LA SPASTICITÉ

### 2.1 Définition :

D'après la définition de Lance 1980, la spasticité est : « un trouble moteur caractérisé par une hyperactivité de l'arc réflexe myotatique entraînant une augmentation vitesse-dépendante du réflexe d'étirement avec une exagération du réflexe ostéo tendineux »

La spasticité se définit comme un accroissement du tonus musculaire qui se traduit par une raideur musculaire persistante, des spasmes (contractures d'apparition soudaine) ou les deux. Tout mouvement coordonné implique que certains muscles se détendent et que d'autres se contractent. La spasticité survient lorsque la coordination est altérée et qu'un trop grand nombre de muscles se contractent en même temps

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.

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

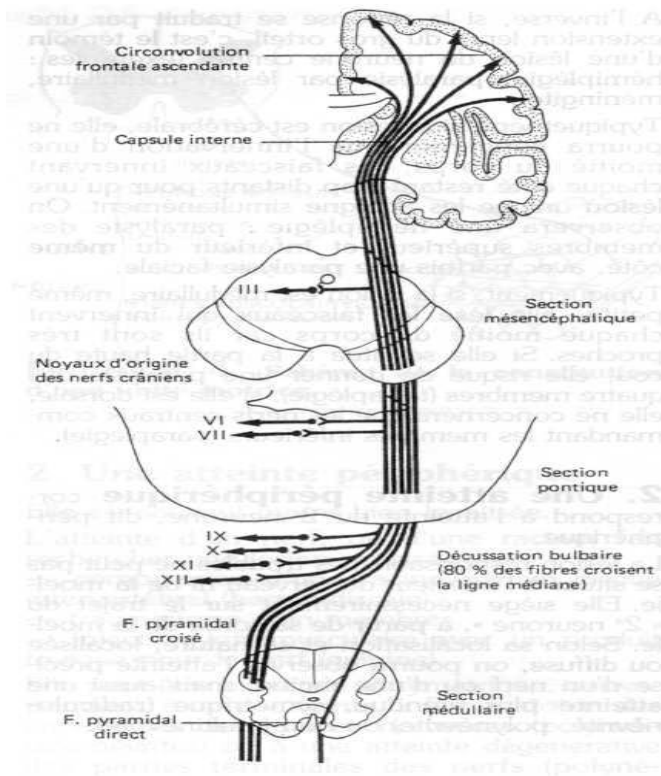
Lorsque la spasticité est peu marquée, elle se manifeste par une légère sensation de raideur musculaire. Lorsqu'elle est grave, elle peut provoquer des spasmes douloureux ou une torsion des muscles des membres, entravant parfois la mobilité et d'autres fonctions physiques.

## 2.2 Mécanismes et physiopathologie de la spasticité :

### 2.2.1 la voie pyramidale :

La voie pyramidal désigne les axones moteurs cortico-spinaux qui transmettent la commande motrice du cortex cérébral jusqu'aux motoneurones et interneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. Ce faisceau cortico-spinal est qualifié de « pyramidal » car il contribue aux pyramides bulbaires, substance blanche située sur la face ventrale et médiale du bulbe rachidien. Il intervient préférentiellement dans le contrôle de la motricité volontaire.

Le faisceau pyramidal est constitué par les axones des neurones du cortex moteur qui se réunissent en regard des centres semi-ovales, descendent via le genou et le bras postérieur de la capsule interne au niveau du tronc cérébral. A ce niveau, 85% des fibres décussent en regard des pyramides bulbaires puis descendent le long de la moelle épinière occupant la partie dorsale du cordon latéral. 15 à 20% des fibres ne croisent pas au niveau du bulbe et forment le faisceau pyramidal direct occupant le cordon ventral.



**Figure n° 1. Le faisceau pyramidal.**

Le syndrome pyramidal est une pathologie qui résulte d'une atteinte de la voie pyramidale. Il se manifeste par différents troubles (de la marche, de la déglutition) et par des atteintes musculaires (hypertonie spastique)

Il est controlatéral à la lésion lorsque celle-ci siège au-dessus du bulbe (moelle allongée), ipsilatéral à la lésion lorsque celle-ci est médullaire (les fibres cortico-spinales passant la ligne médiane au niveau de la moelle allongée).

Le syndrome pyramidal englobe des signes dits « négatifs » et des signes dits « positifs ». Le déficit moteur, qu'il soit partiel ou complet, constitue le signe « négatif ». Les signes dits « positifs » regroupent l'hypertonie spastique, les syncinésies, les réflexes ostéotendineux (ROT) vifs, diffus, poly cinétiques, l'exagération d'autres réflexes poly synaptiques (réflexes cutané-abdominaux, réflexe cutané plantaire, signe de Hoffman...)

L'hypertonie spastique est définie par une hypertonie élastique (comme un ressort), avec une augmentation de vitesse dépendante de la résistance, on parle de résistance en « lame de canif ».

L'hypertonie spastique est le seul symptôme du syndrome pyramidal accessible directement à un traitement.

### 2.2.2 augmentation des réflexes toniques d'étirement :

Ce réflexe a été mis en évidence par Liddell et Sherrington chez le chat décérébré en 1924. C'est un processus neurologique réflexe qui débute au niveau du muscle. Le rôle du réflexe myotatique est de contrôler les changements « brusque » ou « involontaire » de la longueur du muscle. Ce réflexe d'étirement est possible grâce aux récepteurs qui sont des terminaisons primaires et secondaires des fuseaux neuromusculaires situés dans le muscle. Ces fuseaux captent les informations sur la longueur des muscles, c'est-à-dire leurs états d'étirement et de contractions. Le muscle étiré ou contracté brusquement va exciter le fuseau neuromusculaire provoquant le réflexe myotatique.

Le réflexe myotatique possède deux composantes, une phasique et l'autre tonique. La composante phasique est liée à la vitesse rapide d'étirement provoquant une contraction réflexe, elle met en jeu les fibres nerveuses afférentes de type Ia (d'où l'indication de nombreux auteurs de ne pas faire un stretching rapide). La composante tonique de réflexe est liée à l'intensité faible de l'étirement qui provoque aussi une contraction réflexe, elle met en jeu les fibres nerveuses afférentes de type II. Ce réflexe est monosynaptique et homolatéral.

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 (fibre Ia) ceci par l'intermédiaire du circuit d'inter-neurones médullaires.

On considère que l'apparition de la spasticité est la conséquence de la libération ou de la dérégulation de l'activité des circuits réflexes spinaux à la suite d'une lésion supra-spinale.



Deux mécanismes jouent un rôle dans l'apparition de la spasticité :

-Diminution des contrôles inhibiteurs des réflexes myotatiques :

-Inhibition réciproque di-synaptique Ia : les circuits de l'inhibition réciproque sont impliqués dans le relâchement des muscles antagonistes aux muscles contractés. Une diminution de cette inhibition réciproque sur les fléchisseurs du pied a été observée chez les patients spastiques.

-Inhibition pré synaptique Ia : l'inhibition pré synaptique est un mécanisme qui permet au système nerveux central (SNC) de contrôler les boucles d'activation. La diminution de l'inhibition pré synaptique des fibres Ia pourrait donc être responsable d'une hyper activation du réflexe myotatique. Ce mécanisme a été principalement démontré chez le patient spastique médullaire.

-Autre mécanisme : la dépression post-activation ou dépression homo-synaptique qui est très diminuée chez le patient hémiparétique vasculaire, la paralysie et l'absence d'activité entraînent une modification de la libération des neurotransmetteurs.

-Inhibition récurrente de Renshaw : elle est transmise par les cellules de Renshaw localisées dans la corne ventrale de la moelle épinière ou elles reçoivent des collatérales excitatrices des axones des motoneurones et se projettent aussi bien sur les motoneurones que sur les collatérales des afférences Ia. Chez le patient spastique spinal, il a été retrouvé une diminution de l'inhibition réciproque de Renshaw.

-Inhibition auto génique Ib : Elle est déclenchée par l'activation des organes tendineux de Golgi. Chez le sujet spastique hémiparétique, il a été montré une diminution de cette inhibition, et plutôt une augmentation de la facilitation.

-Augmentation du contrôle facilitateur :

Excitation des circuits du groupe II : il est retrouvé une augmentation de cette excitation chez le patient spastique d'origine encéphalique et spinale.

La spasticité s'inscrit donc dans un processus global impliquant le déficit moteur, l'adaptation plastique cérébrale et spinale à ce déficit, l'immobilisation musculaire qui en

découle et les modifications périphériques musculaires qu'entraîne cette sous-utilisation musculaire.

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).

### 2.3 Manifestation cliniques de la spasticité :

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.

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 la composante polycynétique (secousses musculaires successives provoquées par l'étirement brusque et soutenu d'un muscle). Néanmoins, il faut que ces réflexes ostéotendineux (ROT) sont parfois absents chez certains hypertoniques.

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.

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 et ils sont 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.

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

## 2.4 Etiologies et évaluation de la spasticité :

### 2.4.1 étiologies et histoire naturelle de la spasticité :

La spasticité est fréquente lors de diverses lésions du SNC, atteignant l'encéphale ou la moelle épinière. Les pathologies les plus couramment en cause sont les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaque et les blessures médullaires.

#### 2.4.1.1 accident vasculaire cérébral ischémique – hémorragique :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de spasticité. Il est dû à l'obstruction ou à la rupture d'une artère qui irrigue les cellules cérébrales. Conséquence : une partie du cerveau n'est plus irriguée et meurt.

Le plus souvent après un AVC, la paralysie est dite flasque au début : absence de ROT et absence d'hypertonie à la mobilisation. Cette période dure de quelques jours à plusieurs semaines. Les ROT réapparaissent ensuite progressivement pour devenir exagérés par rapport au côté sain. Ils sont alors vifs dès le 5eme jour, polycinétique et diffusés.

L'hypertonie musculaire est souvent un peu retardée par rapport à l'exagération des réflexes, en général entre le 4eme et le 10eme jour, et peut déjà menacer la posture. Habituellement elle prédomine sur les muscles fléchisseurs au membre supérieur (rotateurs internes de l'avant-bras, fléchisseurs de coude, pronateurs, fléchisseurs de poignet, fléchisseurs de doigts), et sur les extenseurs au membre inférieur ou muscles anti-gravidiqes (fessiers, quadriceps, triceps).

L'apparition de la spasticité ne permet pas de prédire la récupération motrice, Elle peut même empêcher l'expression d'une motricité émergente. La spasticité varie au cours du temps chez un même patient, en fonction de facteurs extrinsèques (froid /chaud), ou intrinsèques (stress, fatigue, sommeil).

Elle est également aggravée par toute épine irritative (épisode infectieux, escarres, états douloureux (lithiases vésicales), fécalome...) qu'il conviendra naturellement de traiter pour leur propre compte. Son évolution naturelle se fait vers une aggravation de la symptomatologie du fait du déséquilibre postural qu'elle engendre entre les muscles hypertoniques et paralysés.

Il est fondamental de savoir si la spasticité est gênante, et dans quelle mesure, avant toute approche thérapeutique.

L'hyperactivité du quadriceps peut être considérée comme gênante si elle empêche le déverrouillage du genou à la marche ou dans les escaliers malgré l'existence d'une commande volontaire sur les fléchisseurs du genou. Tout comme l'hyperactivité du triceps induisant un équin à la marche malgré l'existence d'une commande volontaire sur les releveurs de pied.

#### 2.4.1.2 la sclérose en plaque :

Plus de 8 patients sur 10 atteints de SEP présentent une spasticité à un moment ou un autre de leur maladie, touchant plus souvent les hommes que les femmes, la fréquence de la spasticité au cours de la SEP semble augmenter avec l'âge et avec l'ancienneté de la maladie et son intensité est d'autant plus importante que le niveau de l'handicap est élevé.

Au cours de la SEP, la spasticité est probablement liée aux troubles de la conduction nerveuse, secondaires aux lésions qui touchent les fibres nerveuses situées dans le système nerveux central. Comme c'est le cas des différents troubles observés dans la SEP, la spasticité peut se manifester par des troubles très variables d'une personne à une autre, et chez une même personne, survenir à différents moments de la maladie et évoluer au cours du temps.

Lorsque la spasticité est peu marquée, la personne ressent une sensation de raideur musculaire ; quand elle est plus prononcée, les spasmes douloureux et l'augmentation importante du tonus musculaire peuvent être à l'origine d'une gêne fonctionnelle importante.

La spasticité peut être focale et toucher seulement certains segments ou au contraire être plus généralisée. Généralement, elle concerne d'avantage les membres inférieurs que les membres supérieurs, en particulier les muscles fléchisseurs et extenseurs des jambes. Parfois isolée, la spasticité peut être aussi associée à d'autres troubles, des douleurs, des spasmes musculaires douloureux, des tremblements et/ou une faiblesse musculaire. Ainsi, la spasticité est variable d'une personne à l'autre, presque anodine dans certains cas ou se révélant au contraire très invalidante ; son évolution au cours du temps est imprévisible.

A côté des troubles qu'elle provoque, la spasticité peut être bénéfique et par exemple, compenser un déficit, une faiblesse musculaire. Certaines personnes peuvent grâce à la spasticité, marcher, se déplacer et/ou se tenir debout. C'est la raison pour laquelle, toute spasticité ne doit pas être systématiquement traitée et seule la spasticité fonctionnellement gênante participant à l'aggravation du handicap, doit être prise en charge.

La prise en charge de la spasticité a pour objectif d'apporter une amélioration fonctionnelle, un soulagement des douleurs et parfois une facilitation des soins. Elle repose sur une information détaillée des patients, la mise en place d'un programme de rééducation, des traitements médicaux ou chirurgicaux et une surveillance régulière. Alors que dans certaines situations, la spasticité ne doit pas être traitée car bénéfique pour la réalisation des activités de la vie quotidienne, certaines spasticités quand elles sont négligées peuvent évoluer défavorablement et provoquer des raccourcissements musculaires fixant par exemple un membre supérieur ou un membre inférieur dans une position donnée. Ces situations sont alors difficiles à traiter.

#### 2.4.1.3 Blessé médullaire :

A la phase initiale des lésions complètes, l'automatisme du segment médullaire sous lésionnel est aboli (choc spinal).

En cas de lésions motrices incomplètes, on retrouve fréquemment un automatisme précoce mais aussi une hyper-réflexivité cutanée (signe de Babinski et/ou triple retrait, voire réflexes toniques de masse et/ou asymétrique). Dans les semaines qui suivent, le « choc spinal » s'atténue et laisse apparaître un début de réflexivité, initialement au niveau des segments sacrés (réflexes anal et bulbo-caverneux). Il apparaît par la suite le réflexe cutané plantaire (réflexe de Babinski) précédant les réflexes tendineux « pyramidaux » et l'hypertonie spastique de repos prédominante sur les muscles anti-gravidiqes. Cette évolution spontanée est plus longue dans les lésions cervicales et lombaires que dans lésions thoraciques.

La spasticité et les spasmes constituent une déficience chez la plupart des patients blessés médullaires complets ou incomplets. Les conséquences sont multiples : altération de l'état cutané, attitudes vicieuses, impotences fonctionnelles. Ainsi 5 ans après le traumatisme initial, plus de 25% des patients considèrent cette spasticité comme gênante. Elle est définie habituellement par les blessés comme celle qui est à l'origine de douleurs et/ou qui limite les activités de la vie quotidienne. La spasticité en extension des membres

inférieurs est souvent plus utile notamment pour l'habillage alors que la spasticité en flexion constitue plus une gêne lors des transferts ou également pour la manipulation du fauteuil roulant.

Cependant, la spasticité n'est pas uniquement responsable d'effets néfastes. Elle peut également potentialiser une motricité déficiente et faciliter l'autonomie du patient : transfert, passage en position debout, marche. Souvent source de complications, parfois utile, la spasticité est un élément fondamental à prendre en compte lors de la prise en charge des patients blessés médullaires.

#### 2.4.1.4 Démence mixte à prédominance vasculaire :

La plupart des études épidémiologiques ont défini la démence mixte comme la coexistence de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire. L'existence d'une maladie cérébrovasculaire associée diminue significativement les performances cognitives des patients atteints de maladie d'Alzheimer, au moins aux stades les plus précoces.

La démence vasculaire est évoquée devant plusieurs critères diagnostiques :

- un syndrome cognitivo-comportemental : avec un syndrome Dyexécutif, des troubles de mémoire de profil « sous-cortico-frontal », des troubles de l'humeur (dépression, apathie, labilité émotionnelle) ; associé à des troubles moteurs tels une marche à petits pas, dysarthrie, dysphagie, syndrome parkinsonien, ainsi qu'à des troubles sphinctériens.
- une histoire d'AVC avec des signes focaux et/ou un syndrome supra-bulbaire à l'examen clinique - une relation temporelle entre l'installation du syndrome démentiel et l'AVC ou une aggravation en marches d'escalier
- l'existence de facteurs de risque vasculaires (HTA, diabète, fibrillation auriculaire, tabac)
- la présence de lésions d'origine vasculaire à l'imagerie cérébrale.

Le diagnostic de démence mixte doit être évoqué dans 2 circonstances :

- lorsqu'un malade chez lequel le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été fait, a un AVC qui aggrave son état intellectuel

- lors de l'aggravation progressive de la démence survenue après un AVC.

Très peu d'études ont analysé les particularités cliniques des démences mixtes. Il a été montré que les patients atteints de démence mixte avaient une dysthymie, une dépression, des signes focaux moteurs ou sensoriels et une instabilité de la marche beaucoup plus importants que ceux de la maladie d'Alzheimer, mais sans prédiction de la rapidité de progression de la démence.

#### 2.4.2 Moyens d'évaluations de la spasticité:

L'évaluation de la spasticité est une évaluation globale qui dépasse le cadre seul de l'évaluation du tonus musculaire. Elle est délicate car elle comprend plusieurs paramètres, ce qui justifie l'existence de plusieurs méthodes d'évaluation de cette pathologie, aucune d'entre elles n'étant réellement très précise.

Les muscles les plus souvent concernés sont :

Membre supérieur : - les adducteurs des épaules

-les fléchisseurs des coudes

-les fléchisseurs des poignets

-les fléchisseurs des doigts

-les fléchisseurs des pouces

Membre inférieur : -les fléchisseurs des hanches

-les extenseurs des genoux

-les fléchisseurs des genoux

-les fléchisseurs plantaires des pieds



#### 2.4.2.1 Evaluation analytique du tonus musculaire :

Plusieurs échelles cliniques permettent l'évaluation clinique de la spasticité. Deux d'entre elles sont utilisées dans la quasi-totalité des publications : il s'agit de l'échelle d'Ashworth et l'échelle de fréquence des spasmes de Penn.

-l'échelle d'Ashworth : il se base sur l'évaluation de la résistance à l'étirement lors d'un mouvement passif. Elle a été validée par Ashworth en 1964, à l'origine pour des patients atteints de sclérose en plaque. Cependant cette échelle est remise en question puisqu'elle prend en compte de nombreux facteurs de l'étirement d'un muscle, ne fait pas de distinction entre l'augmentation du tonus musculaire et la raideur mécanique du membre et est seulement validée pour la mesure de la spasticité du membre inférieur. Elle a été modifiée en 1987 par Bohannon et Smith, pour différencier la spasticité légère et la spasticité modérée. Bohannon a validé l'échelle en mesurant la flexion du coude chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral.

0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement
1+	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement

3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction

Tableau- Echelle d'Ashworth modifiée

-L'échelle de Tardieu : est une échelle ordinale qui tient compte de la posture et de la vitesse d'étirement. La résistance à la mobilisation est évaluée à deux vitesses : la plus lente et la plus rapide possible. L'angle d'apparition ainsi que l'intensité de la résistance sont notés. Cette échelle française a fait l'objet d'une validation en anglais. La variabilité est meilleure que dans l'échelle d'Ashworth. L'évaluation est toujours réalisée à la même posture. Pour chaque groupe musculaire, la réaction à l'étirement est notée pour une vitesse donnée : V1 aussi lentement que possible, V3 aussi vite que possible. Deux paramètres X et Y sont pris en compte : la qualité de la réaction musculaire (X) et l'angle où apparaît la réaction musculaire (Y).

Qualité de la réaction musculaire (X)	
0	Pas de réaction musculaire
1	Discrète augmentation de la résistance au cours du mouvement passif sans que l'on puisse ressentir clairement un ressaut à un angle précis
2	Ressaut franc interrompant le mouvement passif à un angle précis, suivi d'un relâchement
3	Clonus épuisable (<10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
4	Clonus inépuisable (>10s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
Angle où apparaît la réaction musculaire (Y)	
	La mesure est rapportée à la position d'étirement minimale pour chaque articulation (correspondant à l'angle 0), à l'exception de la hanche où la mesure est rapportée à la position de repos anatomique

## Tableau- Echelle de Tardieu

-L'échelle de spasmes de Penn : élaborée à la fin des années 80, de type auto évaluation de la spasticité après une lésion médullaire. Le patient doit évaluer la présence de « spasmes » et les quantifier selon 5 classes (de 0 à 4). A partir du niveau 1 inclus, il doit également évaluer la sévérité des spasmes sur une cotation en 3 niveaux (peu sévère, sévère, très sévère).

0	Absence de spasmes
1	Absence de spasme spontané (présence de spasmes induits par stimulations sensorielle ou mobilisation passive).
2	Spasmes spontanés occasionnels.
3	Nombre de spasmes spontanés compris entre 1 et 10 par heure.
4	Plus de 10 spasmes spontanés par heure.

## Tableau -Echelle de spasme de Penn

-Evaluation des amplitudes articulaires passives :

Cette mesure est un élément fondamental de l'évaluation des patients spastiques. Elle permet de faire la part de spasticité et de rétractions musculaires. Dans certains cas de spasticités sévères (mobilisation passive difficile), la mesure ne permet pas d'évaluer les parts respectives de chacun des mécanismes. Il est alors nécessaire de pratiquer des tests

pharmacologiques. Il s'agit essentiellement des blocs moteurs périphériques par un agent anesthésique ou les tests par injection intra-thécale de Baclofène.

-Evaluation des amplitudes articulaires actives :

Elle est primordiale dans l'évaluation de retentissement fonctionnel de la spasticité. Elle permet de connaître la gêne que représente la spasticité au cours du mouvement volontaire.

Cette évaluation des amplitudes articulaires peut se faire soit cliniquement, soit à l'aide de goniomètres électroniques.

-Evaluation mécanique :

Par des tests d'évaluation comme le Pundulum test. Ce test consiste en une évaluation de la résistance à la chute passive du membre. Mais ce test n'est réalisable qu'au niveau du genou ou du coude. Sa reproductibilité est peu satisfaisante et il nécessite une forte participation du patient qui doit pouvoir se relâcher complètement.

-Evaluation électro physiologique :

Permet d'étudier chez le sujet sain et chez le sujet spastique, l'arc réflexe myotatique ainsi que ses nombreux systèmes de contrôle, excitateurs ou inhibiteurs. La plupart de ces méthodes d'exploration sont du domaine de la recherche.

#### 2.4.2.2 Evaluation des déficiences motrices et des limitations d'activités :

La spasticité au sens large du terme entraîne une gêne fonctionnelle motrice pour le patient.

Après mise en place d'un traitement, il faut vérifier que ce traitement améliore la déficience motrice, mais également la limitation fonctionnelle.

Au membre supérieur, les épreuves les plus utilisées et de façon non exhaustive pour évaluer la préhension sont :

- le Box and Block test : mesure la capacité à transférer le plus de cubes possible, en une minute, d'un compartiment d'une boîte au compartiment adjacent. Il s'agit d'une prise relativement grossière d'un déplacement et d'un lâcher. Ce test a été créé, à l'origine pour les patients adultes présentant une paralysie cérébrale, afin d'être une mesure de dextérité grossière.

- Motor Activity Log : étudie la fonction et la qualité des mouvements du membre supérieur lors d'activités de la vie quotidienne. 26 activités réalisées dans la semaine précédente sont autoévaluées de manière quantitative (score de 0 à 5) et qualitative (score de 0 à 5) par le patient. Cette échelle est utilisée dans les études évaluant la contrainte induite.

- Frenchay Arm Test (FAT) : Le malade est impliqué dans cinq tâches successives, uni ou bi-manuelles. Ce test mesure l'approche et la préhension de façon simple et reproductible. Mais il n'est utilisable que pour des patients ayant une bonne récupération de la commande volontaire. L'examineur note simplement le nombre d'épreuves réalisées avec succès (de 0/5 à 5/5).

1	Stabiliser une règle pendant que l'autre main tire un trait.
2	Prendre et lâcher un cylindre d'un demi-pouce (soit 1,27 cm).
3	Boire un verre d'eau.
4	Ouvrir et fermer une pince à linge.
5	Se peigner les cheveux.

Tableau- Frenchay Arm Test

- le Nine Hole Peg Test (ou test des 9 chevilles) : Ce test a été validé pour la SEP, et de manière générale n'est utilisable que pour les personnes ayant des déficits partiels modérés. Le patient doit placer 9 chevilles en bois dans des trous. L'examineur

chronomètre le temps du démarrage à la fin de la tâche. La normale est de 18 secondes pour les 9 chevilles.

Au niveau de la marche, les échelles validées de marche sont multiples. On citera :

- le up and go test : évalue principalement l'équilibre dynamique. Le patient est assis sur une chaise à 3 mètres d'un mur. L'examineur évalue l'équilibre assis, le transfert assis-debout, l'équilibre debout avant la marche puis à la marche, et lors du demi-tour pour venir se rasseoir sur la chaise.

On cote l'épreuve de 1 à 5 : 1 pour les sujets ne présentant aucun signe d'instabilité ; 5 traduisant un risque permanent de chute durant le test. L'épreuve peut-être chronométrée. Les scores intermédiaires correspondent à une lenteur d'exécution, à des hésitations, ou à la mise en jeu de mouvements des bras ou du tronc, à une marche ébrieuse ou encore trébuchante.

#### 4-2-3- Evaluation de la douleur :

Il est nécessaire de pouvoir bénéficier d'échelles d'évaluation validées : principalement la méthode la plus répandue est l'échelle visuelle analogique, qui est une échelle d'auto évaluation, elle est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aigüe que la douleur chronique, Où le patient attribue un chiffre en fonction de l'intensité de sa douleur, 0 étant l'absence de douleur, 10 étant la douleur maximale imaginable.

Il existe d'autres échelles :

- l'échelle verbale simple, fondée sur le choix d'un adjectif pour définir la douleur.
- le questionnaire Saint-Antoine adapté et traduit en français du Mac Gill Pain Questionnaire, où le vocabulaire de la douleur a une certaine valeur d'orientation diagnostique pour faciliter la reconnaissance de certaines douleurs (par exemple douleurs neurogènes) et permet d'apprécier le retentissement affectif de la douleur, mais questionnaire long et souvent difficilement applicable.

Depuis 2009, une échelle d'hétéro-évaluation de la douleur, chez les patients adultes non communicants, est validée. Il s'agit de l'Echelle d'Observation Comportementale modifiée (EOC), proposée par F. Boureau en 1993, modifiée par l'ajout d'un item prenant en compte un comportement agressif ou de mutisme.

Echelle d'observation comportementale modifiée			Score
noter pour chaque item la situation caractérisant au mieux le patient			
Pousse des gémissements, des plaintes (expression de pleurs, de gémissement, de cris avec ou sans larmes)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Front plissé, crispation du visage (expression du visage, du regard, et mimiques douloureuses)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Attitudes antalgiques visant à la protection d'une zone en position de repos « assis ou allongé » (recherche active d'une posture inhabituelle ou adoption spontanée et continue d'une position de protection d'une zone présumée douloureuse)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Mouvements précautionneux (a la sollicitation, réaction de défense coordonné ou non d'une zone présumée douloureuse, ou évitement de la mobilisation d'une zone présumée douloureuse)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Agressivité / agitation ou mutisme/prostration (communication intensifiée traduite par une forte agitation ou absence/refus de communication traduit par une absence de mouvement ou replis sur sol)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Score total			
Le patient est considéré comme douloureux si le score total est supérieur ou égale à 2.			

#### 4-2-4-Echelles d'incapacité :

Parmi les principales échelles d'incapacité, il existe :

- L'index de Barthel: est fiable, sensible et reproductible. Il comporte 10 items (relatant, appareil par appareil, les activités de la vie quotidienne), chacun étant coté de 0 (activité impossible), 5, 10 ou 15 (pour seulement deux d'entre eux). Le score final correspond à la somme des numéros obtenus par chaque item. Un score de 100 équivaut à une indépendance complète.

- La Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF): évalue le patient sur les soins personnels, la mobilité, les transferts, la locomotion, la communication, la conscience du monde extérieur. Elle attribue un score de 1 (aide totale) à 7 (indépendance complète).

Ces échelles sont les outils le plus souvent utilisés en gériatrie. Néanmoins elles sont trop globales pour mesurer les effets des traitements, notamment dans la spasticité.

Chez les patients plus lourdement invalidés, le traitement a pour objectif de faciliter le nursing. Il existe des échelles que l'on peut proposer aux patients et accompagnants permettant d'évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie du patient :

- Disability Assessment Scale : échelle de perception subjective d'amélioration fonctionnelle où le patient et/ou son entourage attribue une note de -4 : aggravation sévère, à +4 : amélioration très importante, 0 étant l'absence de changement.

## 2.5 Indication thérapeutique :

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 surale 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.

### 2.5.1 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.

### 2.5.2 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

- 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.

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 assis 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. 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.

## 2.6 Moyens d'intervention :

### 2.6.1 Traitements médicamenteux anti-spastiques

C'est l'analyse du retentissement fonctionnel d'une spasticité diffuse qui justifie un traitement. Avant toute instauration d'un traitement oral, il conviendra de rechercher et de traiter toute épine irritative, facteur d'aggravation de la spasticité : infection urinaire, lithiase vésicale, escarre, ongle incarné, fracture, luxation, ostéome...

Parmi les principaux traitements, deux molécules ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité évaluée par le score d'Ashworth.

- Le Baclofène (Lioresal®) : antispastique de première intention

Il s'agit d'un analogue structurel du GABA (Acide Gamma Amino-Butyrique). Cette stimulation GABAergique entraîne une augmentation d'inhibition pré-synaptique à l'origine d'une réduction de l'activité des réflexes mono- et poly-synaptiques.

Il existe de grandes variations interindividuelles du métabolisme du baclofène après absorption orale. Sa demi-vie est de 2 à 6 heures, son excrétion est urinaire.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'effet sédatif, l'asthénie, les nausées, les sensations vertigineuses. L'abaissement du seuil épileptogène en fait un produit difficile à utiliser chez des patients cérébro-lésés.

L'efficacité thérapeutique antispastique est avérée dans les traumatismes médullaires et la sclérose en plaques. Dans les accidents vasculaires cérébraux, l'intérêt du Baclofène apparaît moins important, en raison principalement d'effets secondaires plus fréquents.

La dose habituelle per os recommandée chez le sujet adulte est de 1 mg/kg/jour en trois prises, soit environ 90 mg/jour, avec une dose maximale de 120 mg/jour.

- La tizanidine (Sirdalud®) :

La tizanidine est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques. Il agit en bloquant la libération présynaptique d'acides aminés excitateurs des interneurons spinaux et en potentialisant l'action de la glycine, neuromédiateur inhibiteur. La tizanidine régule donc les réflexes d'étirement tonique et les réflexes polysynaptiques.

La tizanidine fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : elle est recommandée en cas d'inefficacité, d'effet indésirable ou de contre-indication au Baclofène (Accord professionnel). Son efficacité est comparable au Baclofène.

Son métabolisme est hépatique, son élimination urinaire, sa demi-vie est de 3 à 5 heures. Les effets secondaires sont dominés par la sécheresse buccale et la sédation. Des altérations des fonctions hépatiques ayant été décrites, il est conseillé une surveillance hépatique. Le traitement est débuté à des doses de 2 à 4 mg le soir au coucher, avec une augmentation progressive sans dépasser la dose maximale recommandée de 36 mg/jour.

Ces 2 types de traitement ne sont pas recommandés en première intention après un AVC récent en raison de leur efficacité insuffisante et des effets indésirables. Ils sont recommandés dans la sclérose en plaques, en dehors des poussées, et les spasticités d'origine médullaire en première intention (grade B).

D'autres molécules comme le Dantrolène (Dantrium®), antispastique d'action périphérique, ont une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais l'ancienneté des études et leurs niveaux de preuve insuffisants ne permettent pas de les recommander sur les données de la littérature.

Certains traitements, n'ayant pas l'AMM, sont utilisés en pratique courante. C'est le cas des benzodiazépines (clonazépam, tetrazépam, diazépam) qui ont une action GABAergique. Cependant aucune preuve ne permet de les recommander sur les données de la littérature, et par ailleurs leurs effets secondaires sont des facteurs limitant : sédation, confusion, risque de syndrome de sevrage...

### 2.6.2 Traitement par Baclofène en intra-thécale :

Cette technique est utilisée depuis désormais 30 ans pour traiter la spasticité responsable de gênes diffuses, non corrigée par les traitements per os ou inaccessible aux thérapies focales en raison de son caractère diffus.

Les premières indications étaient les spasticités d'origine spinale incluant les blessés médullaires et les SEP. Les indications se sont par la suite étendues aux spasticités supra-spinales telles que la paralysie cérébrale, le traumatisme crânien, l'AVC, ou l'anoxie cérébrale.

Le baclofène est un agoniste GABA<sub>B</sub> qui va bloquer la libération de neurotransmetteur à la terminaison des fibres Ia et de la majorité des voies afférentes médullaires polysynaptiques. Il induit ainsi une réduction massive de l'hypertonie associée à une abolition des réflexes ostéotendineux et, par ailleurs, une réduction des spasmes, en flexion ou en extension, liés à une dysrégulation des afférences du réflexe de flexion.

Le baclofène infusé par voie intrathécale (IT) a un effet significatif sur le score d'Ashworth et de spasmes de Penn. Il améliore les capacités fonctionnelles chez les patients paraplégiques gênés par la spasticité lors des transferts et de l'habillage du bas. Il réduit les douleurs associées aux spasmes et contractures et améliore la qualité du sommeil chez les patients blessés médullaires et atteints de SEP. Il n'a pas d'effet significatif au long

cours sur la fonction vésico-sphinctérienne. En revanche, il a souvent un effet délétère sur la fonction génito-sexuelle (érection et éjaculation).

La réalisation de tests préalables à toute implantation de pompe paraît indispensable pour s'assurer de l'efficacité et de la tolérance et anticiper toute détérioration de la fonction induite par le traitement. Il s'agit notamment de patients qui peuvent avoir besoin d'une hypertonie dans certaines situations de vie quotidienne telles que les transferts ou la marche.

Le profil de patients chez qui la thérapie IT a toute sa place correspond aux :

- patients blessés médullaires gênés par des spasmes répétés, des clonies ou une raideur non corrigés par les traitements per os et inaccessibles aux traitements focaux. Ces symptômes perturbent souvent les déplacements en fauteuil roulant, les transferts, l'habillage, la toilette, le sommeil et l'accès au périnée, notamment pour les auto-sondages ;
- patients atteints de SEP ayant perdu l'autonomie de marche, gênés par des spasmes répétés en flexion ou en extension qui perturbent l'installation au fauteuil ou au lit, le sommeil, et sont sources d'escarres et de complications orthopédiques ;
- patients atteints de paralysie cérébrale gênés par une spasticité diffuse inaccessible aux thérapies focales et chez qui les traitements per os sont inefficaces.

Ces 3 pathologies représentent plus de 80 % des patients implantés.

Toute autre pathologie dont la spasticité est gênante de façon diffuse, avec des traitements per os inefficaces et des traitements focaux ne permettant pas une prise en charge optimale des gênes fonctionnelles (AVC, traumatisme crânien, paraplégie spastique familiale, autres pathologies génétiques, etc.). Ce traitement nécessite un suivi rigoureux du patient qui doit s'astreindre à des visites régulières.

Les 2 méthodes de ce traitement consistent en :

- des injections intra-thécales en bolus de Baclofène soit par ponction lombaire, soit par site implantable (pompe)
- des perfusions continues intra-thécales de Baclofène soit par implantation d'un cathéter introduit en intra-thécal (niveau L1), soit par site implantable.

La présence de matériel d'ostéosynthèse au niveau du rachis, de même que la présence d'escarres ne sont pas des contre-indications formelles (Accord professionnel).

Un voire plusieurs tests de pré-implantation (simple injection par ponction lombaire ou site d'accès provisoire) doivent être effectués auparavant. Le médecin qui fait l'injection doit évaluer son efficacité dans les 3 à 4 heures suivantes (Accord professionnel).

La dose test habituelle recommandée est de 50 µg, la dose maximale pour un test est de 150 µg, à atteindre en 3 jours. La dose de stabilisation du patient peut aller de 20 à 1500 µg.

Les risques propres à l'injection intra-thécale de Baclofène sont les risques de surdosage (troubles de la vigilance et respiratoires). Une surveillance doit être faite dans les 3 heures suivant le test.

### 2.6.3 La neurolyse chimique :

La neurolyse chimique est une méthode déjà forte, ancienne, proposée dans diverses indications à visée analgésique et dans le traitement de la spasticité. C'est une destruction chimique du nerf réalisée par un agent chimique (alcool, phénol) injecté soit au contact du nerf sans traumatisme de celui-ci (injection péri neurale) soit au point moteur conduisant alors à un bloc neuromusculaire moteur pur.

Cette technique peut être proposée comme une alternative aux traitements médicamenteux dans la spasticité focalisée, lorsque l'hypertonie spastique entraîne un retentissement.

La neurolyse à l'alcool n'est indiquée que devant une spasticité marquée et durable, responsable d'un retentissement notable. Les techniques de repérage, incluant l'échographie, permettent une injection au plus près du nerf. L'effet est prolongé parfois au-delà de 6 mois.

Grâce aux techniques de repérage, les complications sont rares : hypoesthésie, douleur persistante, déficit moteur marqué. Cependant, la douleur lors de l'injection, bien que brève, est souvent très intense. Ce geste est souvent précédé d'un test d'évaluation par la réalisation d'un bloc transitoire aux anesthésiques locaux (Naropéine, Lidocaine...). Ce bloc transitoire permet d'évaluer la part de la spasticité dans la genèse du trouble moteur, de faire la part de ce qui revient réellement au trouble de la commande voire d'éventuelles déformations ou rétractions. Il permet d'anticiper ce que sera l'effet du bloc neurolytique.

Ces neurolyses chimiques restent peu documentées dans la littérature, où l'on ne retrouve que de rares et anciennes études. Elles sont aujourd'hui concurrencées par les injections de toxines botuliques, mais gardent une place certaine chez les patients les plus fragiles. L'alcool éthylique a l'avantage d'être peu onéreux et fournit des résultats intéressants en cas de spasticité étendue à plusieurs muscles du territoire d'un même nerf ; la toxine botulique est particulièrement adaptée aux spasticités localisées à un territoire, moins bien systématisées ou n'intéressant qu'un seul muscle. Néanmoins ces deux techniques peuvent être couplées chez un même patient, notamment chez le patient hémiplégique.

#### 2.6.4 les traitements chirurgicaux :

Le choix chirurgical est déterminé en tenant compte des impératifs fonctionnels et de la répartition topographique de la spasticité. Parmi les traitements neuro-chirurgicaux, il existe :

- La neurotomie :



Est un traitement de la spasticité localisée. Elle consiste en un geste de dénervation segmentaire partiel des groupes musculaires hyperspastiques.

Elles sont réalisées sous microscope opératoire de façon à individualiser les différents fascicules constituant le nerf. Les neurotomies nécessitent l'utilisation de la stimulation électrique bipolaire de façon à identifier la fonction des fascicules, c'est-à-dire, différencier les fascicules sensitifs (à respecter) - des fascicules moteurs, et reconnaître ceux qui sont le support de l'hyperspasticité (à sectionner).

Au total, les neurotomies sélectives permettent d'obtenir une rééquilibration de la balance tonique, qui se traduit par une amélioration de la force des muscles agonistes parésés ainsi libérer des muscles antagonistes, siège au préalable d'une spasticité excessive

- La radicotomie postérieure (section des racines postérieures) :

Elle a été introduite, dans le traitement de la spasticité chez l'homme par FOERSTER en 1909, après que SHERRINGTON ait démontré en 1838, chez l'animal, que la rigidité de décérébration était abolie par la section des racines dorsales.

La radicotomie postérieure supprime les afférences du réflexe monosynaptique et également des réflexes poly synaptiques de défense qui, dans la spasticité, sont également libérés de leur contrôle inhibiteur supra segmentaire. Elle permet d'atteindre des cibles multi-segmentaires et bilatérales (adducteurs de hanche, ischio-jambiers, triceps suraux) à partir d'un même site opératoire

Les effets indésirables sur la sensibilité et les fonctions sphinctériennes de ces premières radicotomies en ont limité l'application

- La drezotomie microchirurgicale :

Mise au point pour le traitement de certaines douleurs chroniques (SINDOU, 1972), cette méthode s'est avérée également efficace dans certaines spasticités néfastes.

Le principe de la méthode repose sur des études anatomiques ayant montré l'existence d'une ségrégation topographique des fibres afférentes à leur entrée dans la moelle. Les fibres nociceptives et myotatiques sont situées latéralement alors que les fibres destinées aux cordons postérieurs sont situées médialement

- *Les myelotomies longitudinales :*

Mise au point par BISCHOF, puis améliorée par POURPRE, la méthode consiste en une section frontale entre les cornes ventrales et dorsales du renflement lombaire de T11 à S2. Ce geste est réalisé après incision du sillon dorsal médian jusqu'au canal épendymaire.

Dans la série de LAITINEN (LAITINEN, 1971), concernant 25 patients, la spasticité a été réduite dans 60% des cas. Chez 36% des patients, il persistait une spasticité résiduelle dans un ou les deux membres inférieurs. Au bout d'une année, le tonus musculaire réapparaissait chez la plupart des patients mais sans caractère spastique invalidant. Un effet néfaste transitoire sur la fonction vésicale était présent dans 27% des cas.

Les myélotomies longitudinales sont indiquées seulement pour les paraplégies spastiques avec spasmes en flexion, quand les patients ne possèdent pas de motricité utile, ni de fonction vésicale et sexuelle utile.

Sur le plan orthopédique, les gestes chirurgicaux les plus fréquents sont les ténotomies d'allongement. Par exemple un geste sur les tendons fléchisseurs du poignet et des doigts a pour objectif d'obtenir un poignet à 0°, doigts en rectitude.

Les objectifs principaux du traitement orthopédique sont l'amélioration fonctionnelle et hygiénique. Quelque soit le type de traitement envisagé, il est important de souligner le rôle complémentaire de la rééducation. Une prise en charge kinésithérapique et ergothérapique est indispensable.

L'objectif de la kinésithérapie chez le patient spastique est triple : inhiber la réponse motrice spastique spontanée ou lors d'une amorce de mouvement volontaire, favoriser la récupération motrice analytique, prévenir la survenue de complications tels les rétractions musculotendineuses. Certains auteurs préconisent la réalisation d'orthèses à visée antalgique et pour certains, allant dans le sens d'un gain d'amplitude.

### 2.6.5 la toxine botulique :

L'utilisation de la toxine botulique a pris un essor considérable ces dernières années dans le traitement de certaines dystonies (blépharospasme, torticolis spasmodique), de l'hémispasme facial, de la spasticité de l'enfant IMC et de l'adulte (par AVC), cas où la toxine botulique a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La toxine botulique est produite à partir d'une bactérie, le clostridium botulinum, qui est normalement responsable du botulisme, maladie contractée lors de l'ingestion de charcuterie ou de conserves avariées.

La toxine provoque un blocage de la transmission neuromusculaire en empêchant la libération du neurotransmetteur de la plaque motrice, l'acétylcholine. Ce blocage entraîne un relâchement des fibres musculaires injectées, et donc à la fois une paralysie et une baisse de la spasticité des muscles injectés, selon les quantités de toxine injectées. Elle n'a aucune action sur la rétraction musculo-tendineuse elle-même. L'effet apparaît en 3 à 6 jours, avec un maximum d'efficacité à 3-6 semaines, pour une durée totale d'action de 3 à 6 mois.

Elle est injectée par voie intramusculaire, le plus souvent après repérage par « électrostimulation », grâce à une aiguille qui permet à la fois la neurostimulation (ce qui permet de stimuler le muscle et vérifier que l'on est bien dans celui à injecter) et l'injection. Après vérification que l'on n'est pas en intravasculaire (aspiration de 0,2 cc) on injecte la toxine au site d'injection.

## 3 CHAPITRE 2 TOXINE BOTULLIQUE

### 3.1 historique et origine de la toxine

#### 3.1.1 HISTORIQUE

Le nom de botulisme donné à la maladie provient des fréquentes intoxications dues à la consommation de boudins ou saucisses.<sup>20 21</sup> 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".<sup>22</sup>

En 1904, en Allemagne, LANDMAN isola la bactérie responsable d'un foyer survenu après la consommation de conserves de haricots blancs. 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.<sup>23</sup>

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

DUTOIT et ROBINSON découvrirent la toxine D, en 1927, lors d'un foyer de botulisme bovin en Afrique du sud.<sup>20</sup>

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.

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.<sup>20</sup>

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. <sup>23</sup>

### 3.1.2 EPIDIMIOLOGIE :

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).<sup>24</sup>

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. Depuis 1996, ces cas sont en régression au profit du botulisme secondaire à l'ingestion des aliments du commerce.<sup>24 25</sup>

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. Le jambon est l'aliment le plus souvent incriminé; cependant les formes mortelles sont dues à d'autres nutriments et toxines.

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. 20 26

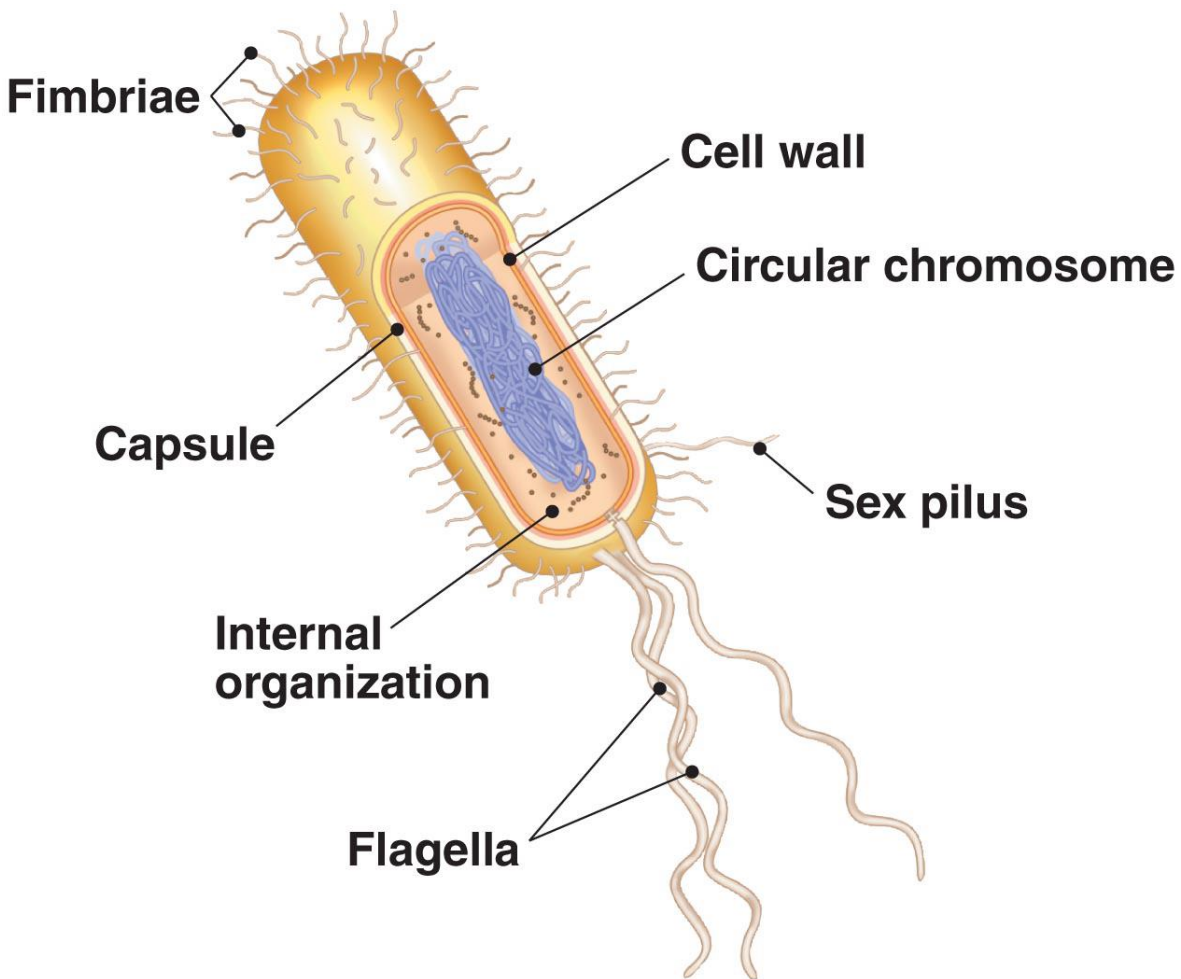
Le botulisme de type E prédomine au Japon (consommation de poissons crus) et en Iran où les poissons sont conservés dans de la saumure, sans éviscération préalable ce qui favorise la persistance des spores.

## 3.2 DE LA BACTERIE A LA NEUROTOXIE :

### 3.2.1 CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES :

#### 3.2.1.1 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.30 31 32



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

### 3.2.1.2 Culture

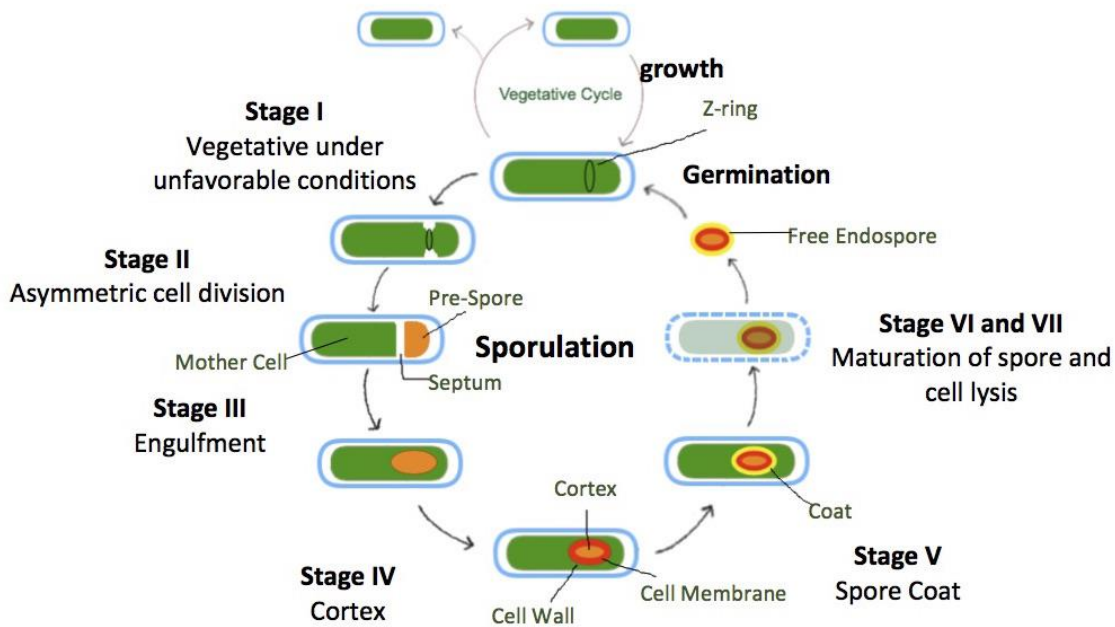
Il s'agit d'un germe anaérobie stricte. Sa température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C à l'exception du type E pour lequel elle est de 30°C; la température minimale est, quant à elle, de 10°C. En outre, un pH inférieur à 4.5 inhibe son développement. Enfin, la concentration en chlorure de sodium, les nitrites, les antioxydants phénoliques, les polyphosphates, les lactates et l'EDTA bloquent sa croissance. [33](#) [34](#) [35](#)

### 3.2.1.3 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. 28

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 l'ultra violet, l'alcool, les hypochlorites, les ammoniums quaternaires, le formaldéhyde et les oxydes d'éthylène et de propylène 20 28. Le chlorure de sodium, les nitrites à des concentrations supérieures à celles autorisées et certains agents et substances antibiotiques peuvent inhiber la germination. 28 34 35



### 3.2.2 Toxine botulique



C'est une toxine de nature protéique, qui agit en bloquant l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, provoquant ainsi des paralysies flasques.

Après une incubation de 12 à 48 h, des symptômes digestifs discrets (parfois quelques vomissements, constipation habituelle) apparaissent, la paralysie se manifeste d'abord par des troubles de l'accommodation et de la déglutition (muscles oculomoteurs et muscles pharyngés), pour s'étendre ensuite aux muscles respiratoires.

La toxine botulique est une des toxines les plus actives : la dose mortelle par inhalation est d'environ 1 µg pour un homme de 80 kgN 1

### 3.2.2.1 Structure de la toxine botulique

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).

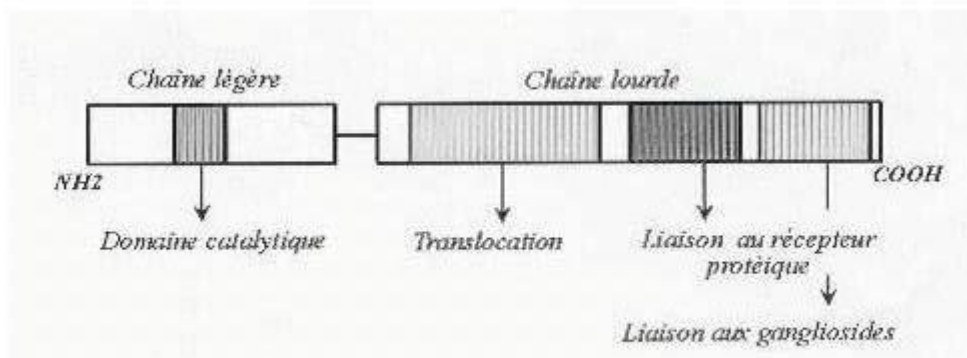


Figure 1: Structure tertiaire de la toxine botulique

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. 24 37

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. 37 C'est la raison pour laquelle la toxine botulique est employée en thérapeutique et non la neurotoxine.

### 3.2.2.2 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). 20 29

### 3.2.3 mécanisme d'action de la toxine

#### 3.2.3.1 mécanisme d'action 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).

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. Il a été mis en évidence, par Aoki, un transport rétrograde rapide vers la corne antérieure de la moelle épinière, ainsi qu'au niveau contralatéral et au niveau d'autres segments médullaires, à l'origine d'une recapture de la toxine botulique dans le système nerveux central et périphérique. 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). 45

### 3.2.3.2 mécanisme d'action 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 adrénérgiques, 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

### 3.2.3.3 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. [21 38 39](#)

#### **a – La liaison**

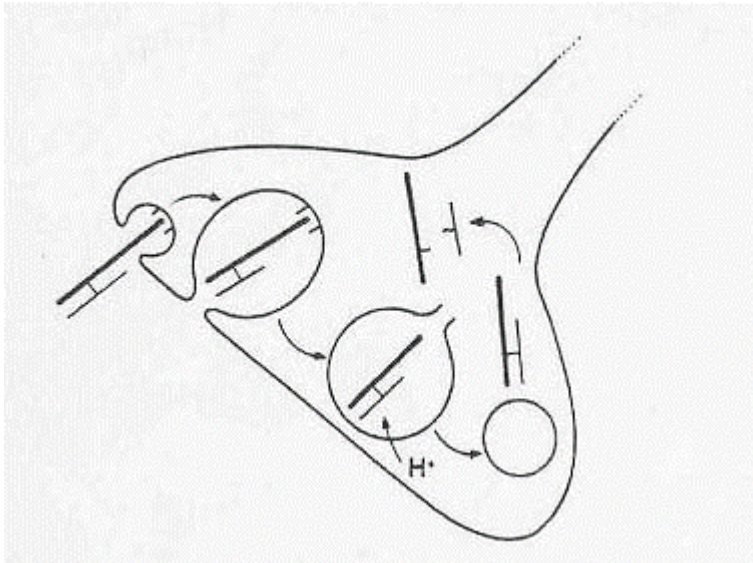
La liaison de la toxine aux fibres axonales, terminales et amyéliniques des nerfs moteurs est assurée par l'extrémité C-Terminale de la chaîne lourde ou fragment C. Cette étape implique des gangliosides et des protéines. Les gangliosides permettent, par leur charge négative, une première liaison de la 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 anti botulique spécifique peut y mettre un terme [27 37 40](#)

#### **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. 39 40 41



### 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 :

Les chaînes légères 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.

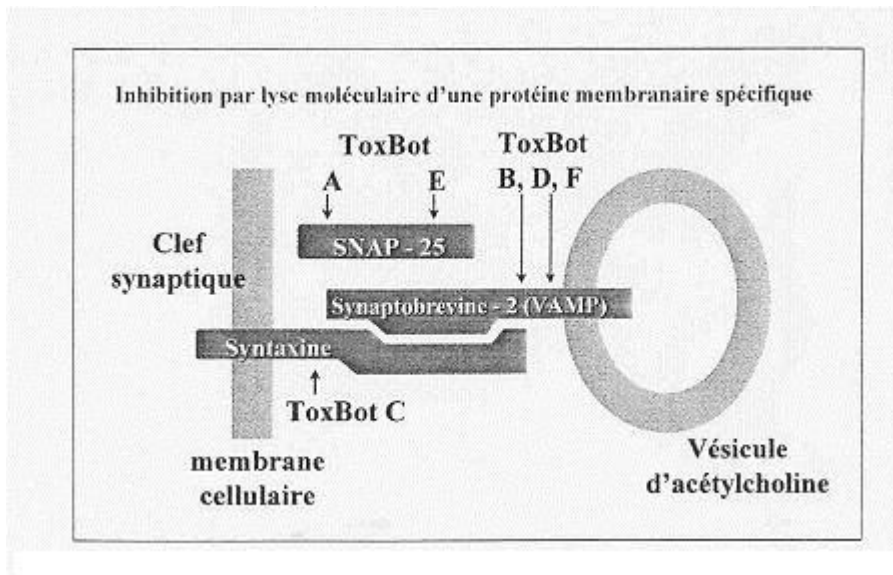


Figure 3 : Cibles protéiques des différentes toxines botuliques. (37)

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 neuronales ne sont pas altérées. Le clivage de ces trois protéines à 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. 39 40 41

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. 37

### 3.2.4 EXPLICATION DE LA REVERSIBILITE DE L'EFFET DE LA TOXINE

#### ▪ 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. Elles permettent de retrouver une commande motrice efficace alors même que l'ancienne synapse est encore bloquée.

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. 36 37

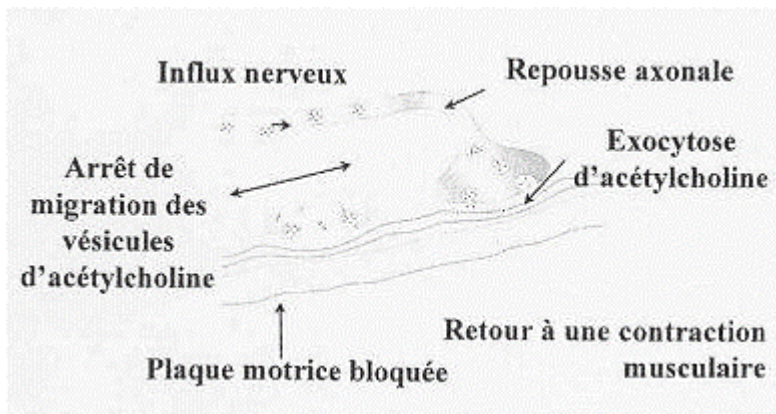


Figure 4 : Schéma de la repousse axonale (37)

### 3.3 molécules disponibles et produits pharmaceutiques :

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.

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.

Cependant, les deux spécialités que sont le BOTOX® et le DYSPORT®, bien que possédant les mêmes indications, présentent la particularité d'être dosées en unités différentes: Allergan pour le BOTOX® et Speywood pour le DYSPORT®. 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. 46 53 54

La technique de purification des protéines employée par les laboratoires BeaufourIpsen pharma conférerait au DYSPORT® une activité pharmacologique plus puissante que le BOTOX® 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® contient 40 unités/souris tandis qu'un nanogramme BOTOX® n'en contient que 2.5.

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. 37 43

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

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

Aoki a démontré que le DYSPORT® diffuse plus dans les muscles adjacents que le BOTOX®. 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® 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. 53 55

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.

### 3.3.1 Le BOTOX®

Cette spécialité se présente sous la forme d'un lyophilisat de toxine botulique A, associé à du 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 intramusculaire ou intra dermique stricte.[46 51 54](#)

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'hyperhidrose 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. 46

### 3.3.2 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. Elle dispose d'un conditionnement unitaire; chaque flacon renfermant 500 unités Speywood. 47 50 51

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. 46

### 3.3.3 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 (EPI) employée comme solvant.

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.

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 47 51

### 3.3.4 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. 46 51

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.

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

Son unique indication est "la correction temporaire des rides verticales inter-sourcilières 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. [51 54](#)

### 3.4 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. 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. 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. 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.

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 $\mu$ g et de 1,6.10 -3 $\mu$ 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'oeil 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<sup>48 54</sup>

Enfin, il faut savoir qu'il n'existe aucun antidote au traitement.

### 3.5 toxicité du produit :

#### 3.5.1 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 mUallergan (30 à 40 U/kg), 6200 et 8400 mUspeywood et130000 mU NEUROBLOC®. Or, l'AMM limite la dose maximale de toxine injectée chez

l'homme, par voie intramusculaire, à 360 mUallergan, 1500 mUspeywood et 15000 mU NEUROBLOC® . 37 43 51

### 3.5.2 Toxicité à long terme

#### 3.5.2.1 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.

37

#### 3.5.2.2 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. 37 44 47 48 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 mUallergan ou de 300 mUspeywood/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®, 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. Le DYSPORT® serait donc plus immunogène que le BOTOX®. 56 57

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 µl de DYSPORT® ou 40 µl de BOTOX® 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. 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.

### 3.6 utilisation de la toxine botulique

TDD \* DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD

#### 3.6.1 Recommandations générales :



La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par Dysport 500 unités Speywood. En conséquence, certaines règles de prudence doivent être respectées : intervalle minimum de 2 mois entre 2 périodes d'injection.

En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face, et chez les personnes âgées de plus de 70 ans, il est recommandé de réduire la posologie lors de la première injection (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

### 3.6.2 Technique de dilution :

Pour reconstituer Dysport 500 unités Speywood lyophilisé, utiliser une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

Aspirer une quantité de solvant adaptée à la dilution souhaitée dans une seringue de taille adéquate.

Après avoir nettoyé à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc, introduire lentement ce solvant dans le flacon à température ambiante et mélanger doucement pour en dissoudre le contenu, en évitant la formation de bulles susceptibles de dénaturer le produit.

On obtient ainsi une solution reconstituée limpide à la concentration souhaitée exprimée en unités Speywood.

### 3.6.3 modalités d'administration et techniques d'injection

Exemple ADULTE : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE LOCAL DE LA SPASTICITE (HYPERACTIVITE MUSCULAIRE) DES MEMBRES SUPERIEURS ET/OU INFERIEURS:

1) Préparation du produit

Préparer une solution dont la dilution est adaptée à la posologie (voir rubrique 6.6).

2) Posologie et mode d'administration

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.

Muscle	Dose <sup>1</sup> par muscle (unité SPEYWOOD): Nombre de sites <sup>2</sup> d'injection par muscle
Biceps brachii (biceps brachial)	300-400: 2 sites
Flexor digitorum profundus (fléchisseur profond des doigts)	150: 1 site
Flexor digitorum superficialis (fléchisseur superficiel des doigts)	150-250: 1 site
Flexor carpi ulnaris (cubital antérieur)	150: 1 site
Flexor carpi radialis (grand palmaire)	150: 1 site
Gastrocnemius (gastrocnémien)	250-750: 1 à 2 sites
Soleus (soléaire)	250-750: 1 à 2 sites
Tibialis posterior (jambier postérieur)	200-350: 1 à 2 sites
Flexor digitorum longus (fléchisseur commun des orteils)	150-300: 1 à 2 sites
Adductor (adducteurs)	500-1 500: 1 à 2 sites

général, la dose totale maximale est fixée à 6 U/kg.

Mode d'administration :

Utiliser une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue pour les muscles plus profonds Afin d'isoler les muscles concernés, le recours

à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de plusieurs sites d'injection par muscle permet de répartir plus uniformément BOTOX et s'avère particulièrement utile pour les gros muscles.

L'amélioration clinique de l'hypertonie musculaire s'observe généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection. L'effet clinique maximal apparaît généralement quatre à six semaines après le traitement. Les séances d'injection pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 3 mois.

Dans les essais cliniques, l'intervalle entre 2 séances d'injections était compris entre 12 et 16 semaines.

Lors d'une nouvelle séance d'injection, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à modifier la dose de BOTOX administrée et le choix des muscles à injecter.

### 3.7 PHARMACOVIGILANCE :

#### 3.7.1 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. 47 48

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.

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'aplatissement de la dose. 51 54

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. 46 47

### 3.7.2 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.

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. 46 48 54

### 3.7.3 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 raison de la réponse inhabituelle des curares, chez des patients ayant reçu des injections de toxines, un monitoring de la curarisation est nécessaire.

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. 42 48

#### 3.7.4 CONTRE INDICATIONS :

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

- Les myasthénies
- L'allaitement

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.

- 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.

### 3.7.5 EFFETS INDESIRABLES

#### 3.7.5.1 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. [37 42](#)

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, œdèmes locaux aux points d'injection sont toujours possibles, quelles que soit la localisation et l'indication. 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.[49 52](#) Ces effets sont doses dépendantes et disparaissent en quelques jours.

#### 3.7.5.2 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.

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 œsophagienne. 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.

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. 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. [37 42 48](#)

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.

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. [48](#)

### 3.8 INDICATIONS :

#### 3.8.1 la spasticité

#### 3.8.2 le blépharospasme :

Le blépharospasme est une maladie qui se manifeste par des contractions répétées et involontaires des muscles des paupières.

Cette maladie se présente sous plusieurs formes, de gravité variable. Elle peut intéresser un seul côté (spasme hémifacial) ou les deux côtés. Le blépharospasme peut être isolé, ne concernant que les paupières, ou s'accompagner de contractions d'autres muscles de la face (syndrome de Meige) ou d'autres parties du corps (dystonies généralisées).

La toxine botulique est injectée à des doses très faibles dans les muscles des paupières, et a pour effet de bloquer la transmission de l'influx nerveux du nerf aux muscles. Les injections de toxine botulique ne traitent pas la cause de la maladie, mais paralysent partiellement le muscle responsable des contractions, soulageant ainsi le patient. L'effet du traitement se manifeste au bout de quelques jours, et dure environ 3 à 6 mois [47 48 54](#)

### 3.8.3 hémispasmes facial :

Une maladie chronique qui touche un côté du visage. Un patient atteint d'un hémispasme facial souffre de contractions musculaires involontaires, ou « spasmes » des muscles d'un côté du visage. Cette moitié du visage est globalement contractée lors des spasmes, alors que l'autre moitié demeure normale. Lors d'un mouvement spastique, l'œil situé du côté atteint se referme alors que le coin de la bouche se soulève. Le spasme peut être bref ou à l'inverse soutenu, et peut être déclenché par un mouvement du visage.

Les hommes et les femmes d'âge moyen en sont atteints avec une fréquence similaire. Le spasme persiste durant le sommeil. Ces mouvements peuvent être amplifiés par le stress ou l'anxiété, alors qu'ils peuvent diminuer d'intensité (sans disparaître) après un traitement par lorazepam. Quelques patients peuvent être améliorés par l'ingestion d'alcool, mais les quantités nécessaires pour obtenir cet effet sont telles, que ceci ne constitue pas une option thérapeutique envisageable.

Il est possible que l'hémi spasme facial résulte d'un contact entre un vaisseau sanguin et le nerf facial, à sa sortie du cerveau. La chirurgie peut parfois être utile, par la mise en place d'une petite éponge entre le nerf et le vaisseau sanguin (« décompression » du nerf facial). Cependant, le traitement le mieux codifié et le moins dangereux dans cette pathologie est l'injection de la toxine botulinique, ou BOTOX. [42](#)



### 3.8.4 Torticolis spasmodique :

Le torticolis spasmodique, également appelé dystonie cervicale, est la forme la plus commune des dystonies focales de l'adulte. La dystonie focale (ou dystonie localisée) se définit par des contractions involontaires et soutenues des muscles d'une région particulière du corps. Ces contractions entraînent ainsi des mouvements répétitifs, des torsions ou des postures anormales. Plusieurs formes de dystonies focales existent selon la région du corps impliquée.

Le torticolis spasmodique est localisé au niveau des muscles du cou et des épaules (spasmes). Cette anomalie peut être intermittente ou permanente.

Les causes du torticolis spasmodique restent, pour l'instant, inconnues. Cette forme de dystonie focale, pourrait provenir d'un dysfonctionnement de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau, qui contrôlent la fluidité des mouvements en filtrant les éventuels mouvements parasites. Leur altération peut, selon les cas, provoquer des mouvements anormaux (tremblements) et des spasmes musculaires (contractures et postures anormales). Si la maladie s'installe le plus souvent sans cause apparente, elle peut cependant se révéler à l'occasion d'un stress ou d'un traumatisme.

Le torticolis spasmodique provoque une déviation involontaire de la tête, dont il existe différentes formes :

- torticolis : rotation vers la droite ou la gauche (72 % des cas),
- latérocotis : inclinaison de l'oreille vers l'épaule (40 à 70 % des cas),
- antécotis : bascule vers l'avant (10 à 20 % des cas),
- rétrocotis : bascule vers l'arrière (25 à 35 % des cas),
- torticolis complexe : combinaison variée des déviations.

Les contractions peuvent être brèves, s'apparentant à des tremblements, ou plus toniques, jusqu'à atteindre une posture anormale de la tête plus ou moins figée. Cette posture anormale peut être accompagnée de tremblements de la tête, de douleurs au niveau du cou, ainsi que d'une élévation de l'épaule.

Les symptômes du torticolis spasmodique débutent généralement de façon insidieuse : initialement la posture anormale de la tête est intermittente, n'occasionne pas de gêne et

n'est souvent remarquée que par l'entourage. Un déclenchement plus brutal peut être rapporté après un choc physique ou psychologique.

Il existe des traitements pour soulager les malades. Un traitement adapté et régulier permet de réduire les symptômes, mais ne guérit pas définitivement la maladie. Les injections de toxine botulique constituent un traitement symptomatique. Elles sont utilisées lorsqu'il existe une gêne fonctionnelle. Les injections sont renouvelées à intervalles réguliers. La rééducation fonctionnelle ciblée par kinésithérapie vient compléter ce traitement en renforçant les muscles non injectés et en réduisant le mouvement anormal.

### 3.8.5 l'hyperhidrose axillaire sévère :

L'hyperhidrose est une pathologie définie par une production excessive de sueur par les glandes sudorales exocrines dépassant les besoins de la thermorégulation. Dans la grande majorité des cas, l'hyperhidrose n'est pas liée à une affection sous-jacente et se présente sous la forme d'une transpiration abondante allant jusqu'au ruissellement généralement localisé au niveau axillaire ou palmaire. L'hyperhidrose entraîne un retentissement psychologique important pouvant être à l'origine d'un handicap socioprofessionnel majeur. Les traitements conservateurs de l'hyperhidrose sont souvent décevants dans les formes sévères. La toxine botulique, utilisée dans cette pathologie depuis plus de dix ans, représente une importante avancée thérapeutique qui permet une diminution drastique de la sudation et une amélioration rapide de la qualité de vie.

## **Partie pratique**

## 1. chapitre 1 : OBJECTIFS DE CE TRAVAIL

L'objectif de ce travail est de réaliser un bilan des injections de toxine botulique effectuées, entre le 10 novembre 2012 et le 24 avril 2019, au sein du service de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) de CHU Tlemcen.

Il s'agit, plus précisément:

- de définir les différentes indications; et les objectifs recherchés a la pose de cette indication
- de déterminer, pour chaque objectif, les principaux muscles injectés, les doses injectées, la fréquence des injections,
- d'identifier l'efficacité du traitement et les éventuels effets indésirables.

## 2. MATERIEL ET METHODE

Chaque patient traité, par de la toxine botulique, en MPR est répertorié dans un dossier médical avec une fiche d'injection de la toxine dans lesquels sont précisés:

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

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),
- Infirmité Motrice Cérébrale (IMC),

- 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

- le ou les troubles à traiter

- la toxine botulique (DYSPORT®)

- les muscles injectés

- pour chaque muscle, la dose instillée

- la quantité totale de toxine

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

### 3. PRESENTATION D'UNE CONSULTATION DE TOXINE BOTULIQUE

Au sein du service de Médecine Physique et de Réadaptation, les injections de toxine botulique sont réalisées lors de séances nommées "consultations de toxine botulique" programmées le mardi 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, et 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).

#### 3.1 L'INJECTION

##### 3.1.1 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:

- gants
- flacons de produit
- seringues de 5ml et des seringues de 1ml
- chlorure de sodium (ampoules de 10ml)

- BETADINE® dermique
- alcool à 70°
- compresses stériles
- électro-stimulateur de type CEFAR® ou de l'EMG (électromyographie) de détection
- échographie
- collecteur d'aiguilles
- conteneur à déchets à incinérer.

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

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 250 unités DYSPORT® (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 du muscle à injecter, repérées par l'électrostimulation.

Le repérage des points au niveau des muscles à injecter s'effectue en utilisant la capacité d'électrostimulation de l'appareil « CEFAR », ces derniers étant prédéfinis anatomiquement ; il s'agit des points moteurs du muscle et qui sont responsable chez le patient de la spasticité au niveau du segment de membre concerne, mais qui varient d'un patient a un autre d'où l'importance capitale de cette étape et qui requiert un praticien expérimenté capable de définir ces points le plus précisément possible .

Cette technique permet d'obtenir une efficacité optimale en sélectionnant précisément les points moteurs des muscles à injecter et ceci en injectant la toxine a des doses faibles mais efficaces dans le muscle cible. Il en résulte l'emploi de doses très faibles de médicaments au total et en conséquence, la diminution des effets indésirables.

L'électrostimulation est la méthode de repérage des points moteurs la plus fréquemment utilisée en MPR.

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 ; « le point moteur ». 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 également employé en MPR.

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 recommandée mais rarement utilisée a notre niveau, d'autres méthodes d'analgésie sont cependant utilisées.

### 3.1.2 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.

### 3.1.3 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'hypochlorites, 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.

### 3.2PRISE EN CHARGE POST INJECTION(S)

Une évaluation systématique est réalisée à 15 jours 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 ne sont pas 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, si la gêne fonctionnelle est liée au déficit et non à la spasticité. Ainsi que Les muscles cibles qui seront 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 exercices d'étirements et d'assouplissements des muscles injectés, un renforcement des muscles antagonistes des postures, manuel ou instrumental et segmentaires, un travail d'amélioration de la fonction, des médicaments (Baclofène, benzodiazépines...) appareillages voire de la chirurgie orthopédique ou de la neurochirurgie dans de rares indications. Ces traitements ainsi que la place de la toxine botulique en leur sein seront discutés ultérieurement dans un cadre pluridisciplinaire.



## 4. Chapitre 4 : Résultats de notre étude

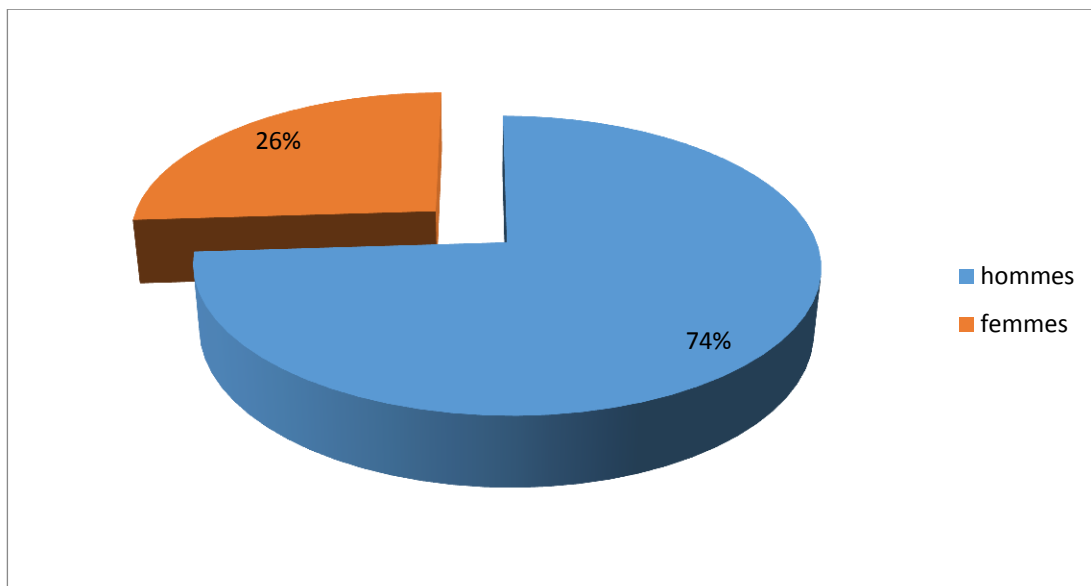
### 4.1 population étudiée

#### 4.1.1 Effectif :

Entre le 10 novembre 2012 et le 24 avril 2019, on a étudié les dossiers de 50 patients qui ont participé aux 65 séances d'injection de toxine botulique réalisées au sein du service de médecine physique et réadaptation du centre hospitalo-universitaire Tlemcen (CHU Tlemcen).

#### 4.1.2 Sexe :

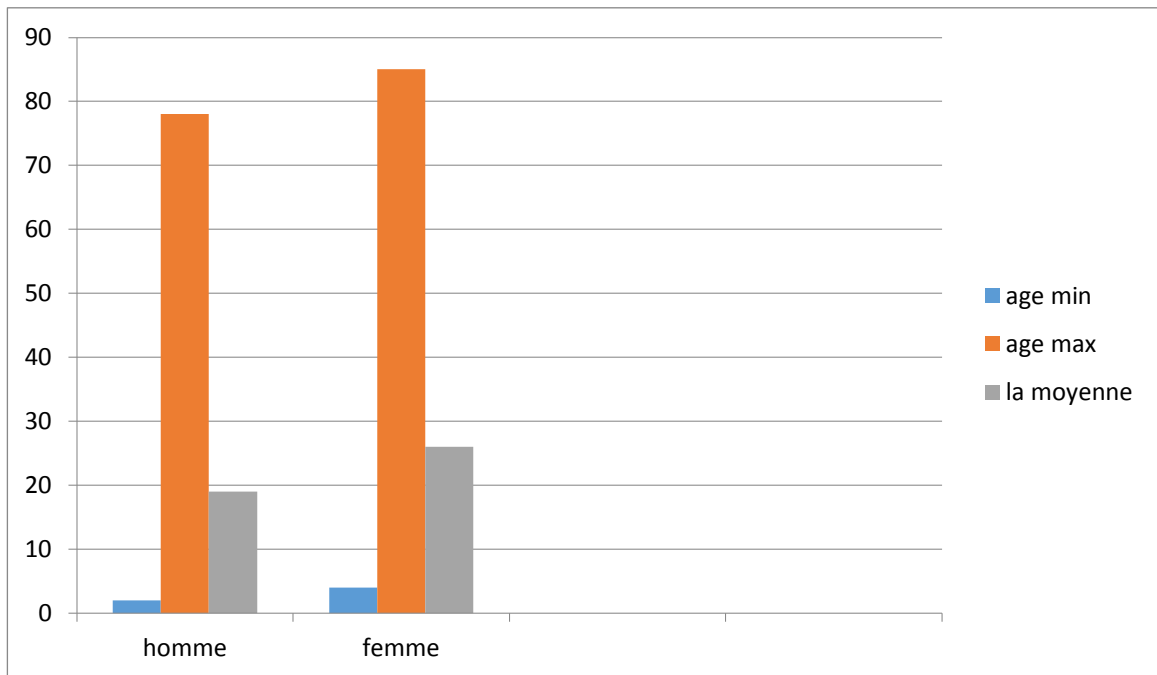
Il s'agissait de 37 hommes qui présentent 74% de la population étudiée, et de 13 femmes qui présente 26% de la totalité.



Graphique1 : répartition du sexe

#### 4.1.3 Age :

La moyenne d'âge des hommes de notre population est de 19 ans (extrêmes : 2 ans-78ans) et de 26ans pour les femmes (extrêmes : 4ans-85ans).



Graphique 2 : répartition des âge des patients selon le sexe

#### 4.1.4 D'autres caractères :

-Marchant ou pas :

Parmi cette population étudiée, on a 29 sujets marchants (58% de la population), et 21 non marchant (42%).

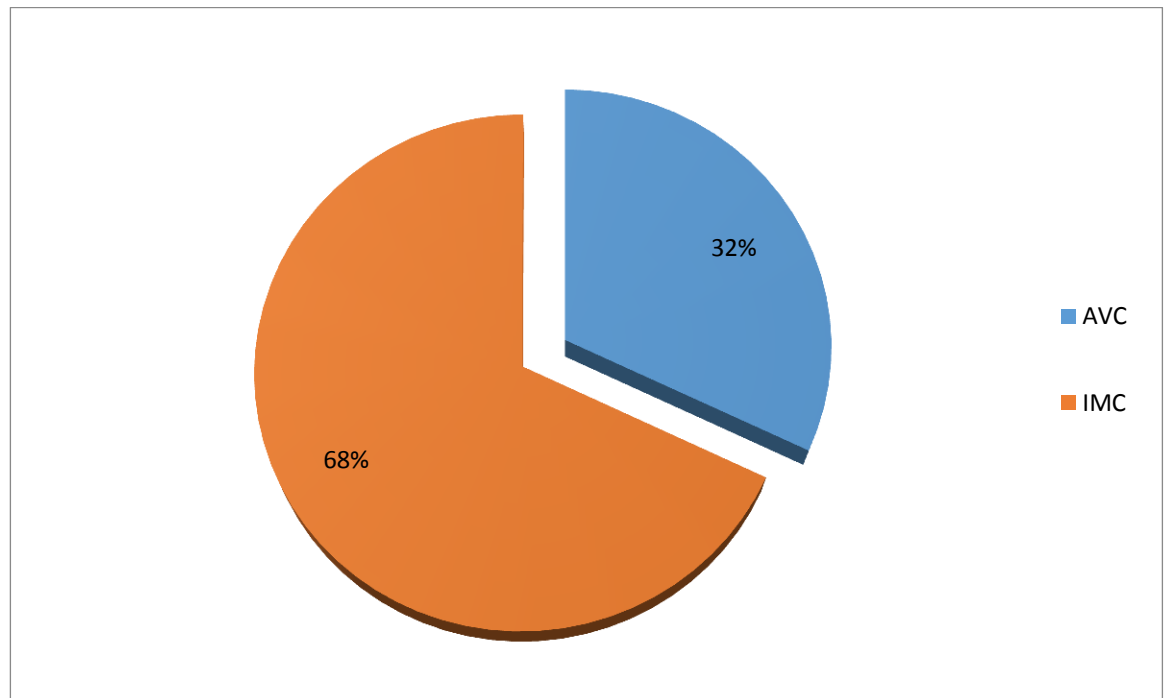
-Le membre dominant :

41 patients de la population étudiée ont le membre droit comme membre dominant (82%), tandis que 9 patients ont le membre gauche comme membre dominant (18%).

#### 4.1.5 les étiologies :

Les lésions cérébrales (AVC) et les IMC sont les 2 étiologies qu'on a étudié. Elles se répartissent de la façon suivante :

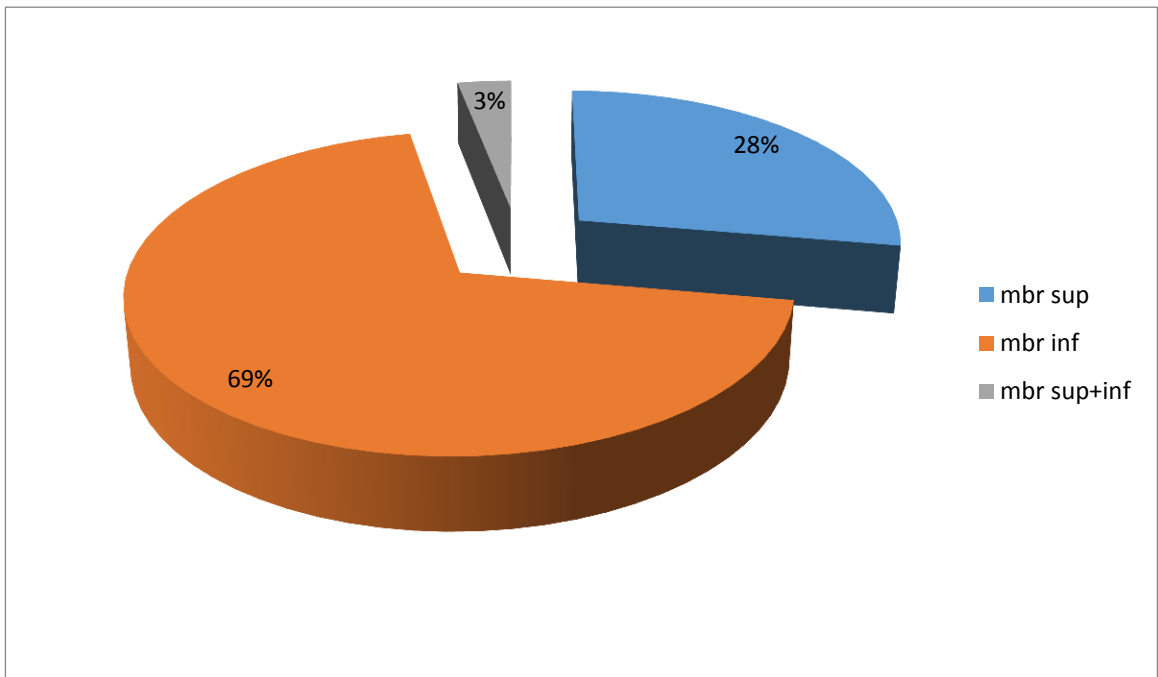
- 16 accidents vasculaires cérébraux
- 34 cas d'infirmitté motrice cérébrale



Graphique3 : Répartition des étiologies

#### 4.2 les Injections

Pendant notre période de référence entre le 10-10-2012 et le 24-04-2019. 65 séances d'injections ont été réalisées (18 aux membres supérieurs, 45 aux membres inférieurs et 02 séances effectuées où les membres supérieurs et inférieurs sont injectés à la fois), chez 50 patients traités par la toxine botulique au niveau du service de médecine physique et réadaptation Tlemcen.



Graphique04 : répartition des séances d'injections selon les membres injectés

Dans la population étudiée, la moyenne de séance d'injection est de 1,3 par patient au cours de la durée de l'étude.

37 patients ont eu une seule séance d'injection de toxine botulique, 11 sujets ont bénéficiés de deux séances d'injections et 2 patients ont été traités trois fois.

Nombre de séance	Nombre de patients
01	37
02	11
03	02

Tableau : répartition des patients en fonction du nombre de séances d'injection de toxine botulique sur la période étudiée.

On ne dispose que d'une seule molécule de toxine botulique utilisée au niveau du service de MPR du CHU Tlemcen, celle-ci étant « la Dysport type A »

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

Muscle injecté	Nombre total des points d'injections %
Gastronémien	77(24,50%)
Grand adducteur	51(16,24%)
Fléchisseurs commun des doigts superficiels	33(10,50%)
Soléaire	26(8,28%)
Long adducteur	24(7,64%)
Biceps brachiale	19(6,05%)
Rond pronateur	12(3,82%)
Grand palmaire	11(3,50%)
Biceps fémoral	8(2,55%)
Moyen adducteur	8(2,55%)
Semi-tendineux	8(2,55%)
Tibial postérieur	8(2,55%)
Fléchisseurs commun des doigts profond	6(1,91%)
Droit antérieur	4(1,27%)
Droit fémoral	4(1,27%)
Long fléchisseurs du gros orteil	4(1,27%)
Fléchisseurs radial du carpe	3(0,95%)
Inter osseux	3(0,95%)
Long fléchisseurs du pouce	3(0,95%)
Long supinateur	3(0,95%)
Adducteur du pouce	2(0,64%)
Brachial antérieur	2(0,64%)
Cubital antérieur	2(0,64%)
Semi-membraneux	2(0,64%)
Abducteur du pouce	1(0,32%)
Cubital postérieur	1(0,32%)
Gracil	1(0,32%)

Tableau : nombre total des points d'injections par muscle

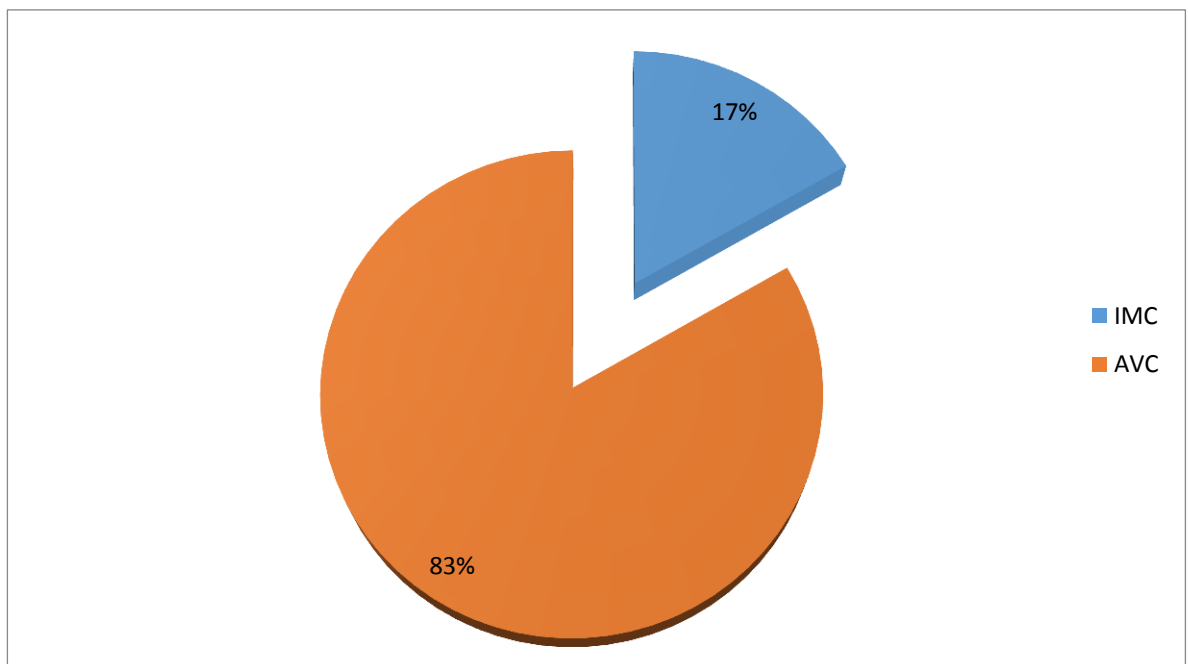
### 4.3 membres supérieur

65 séances d'injections de toxine botulique ont été réalisées au total durant la période de cette étude, 18 séances étant réalisées seulement au membre supérieur.

La répartition des étiologies est la suivante :

-15 séances réalisées chez des patients traités pour hémiplégie spastique post Accident vasculaire cérébrale

-03 séances réalisées chez des patients pris en charge pour IMC

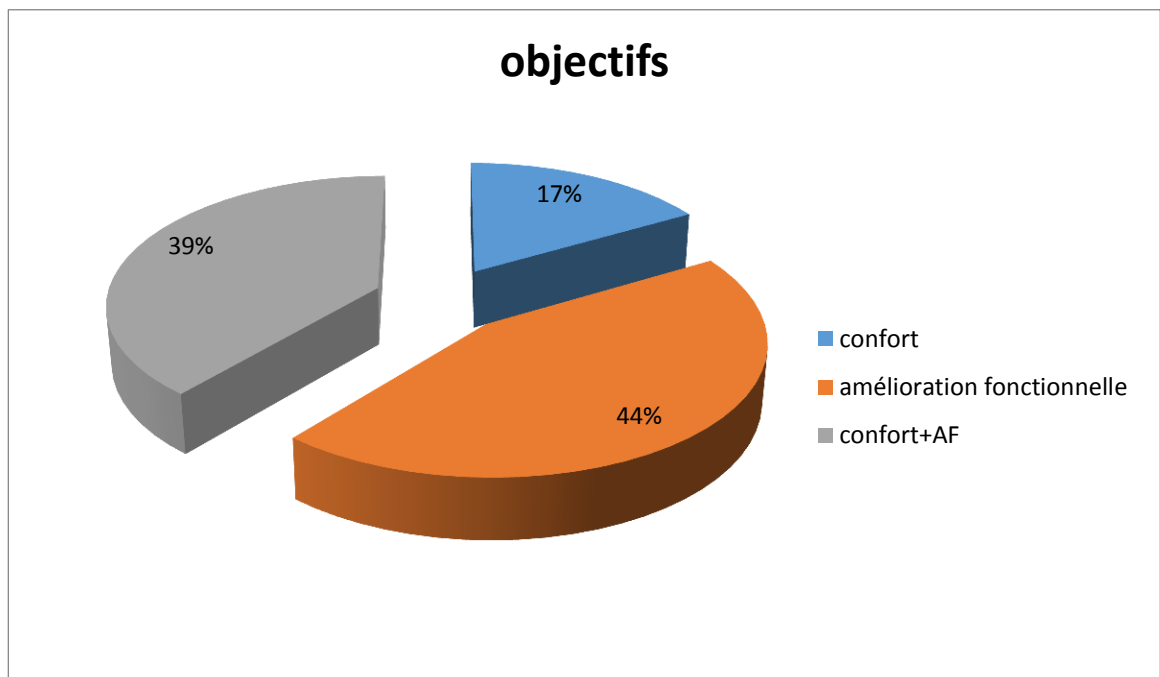


Graphique5 : Etiologies aux membres supérieurs

La dose moyenne de toxine injectée (DYSPORT) par patient, aux membres supérieurs est de 106,70 unités.

Les objectifs ciblés de ces séances d'injection au membre supérieur ont été :

- confort : 03 patients (16%)
- Amélioration fonctionnelle : 08 patients (45,2%)
- Confort+ Amélioration fonctionnelle : 07 patients (38,8%)



Graphique6 : répartition des objectifs des séances d'injection de toxine botulique au membre supérieur

Muscle injecté	Nombre des patients	Moyenne des points injectés	Dose total injecté par muscle (UI)
Biceps brachial	10	1,3	186
Fléchisseurs commun des doigts superficiel	10	3,3	257
Rond pronateur	08	1,5	153,75
Grand palmaire	07	1,57	137,14
Fléchisseurs commun des doigts profond	06	01	100
Long fléchisseurs du pouce	03	01	137,14
Long supinateur	03	01	83,33
Adducteur du pouce	02	01	80
Cubital antérieur	02	01	100
Fléchisseurs radial du carpe	02	1,5	150
Abducteur du pouce	01	1	100
Brachial antérieur	01	02	200
Cubital postérieur	01	01	60
Interosseux	01	03	180

Tableau : toxine botulique aux différents muscles de membre supérieur

Les muscles les plus fréquemment injectés sont le Biceps brachial et le fléchisseur commun des doigts superficiel (10 patients pour chaque muscle), puis le rond pronateur (08 patients) et le grand palmaire (07 patients) tandis que le muscle abducteur du pouce, le muscle brachial antérieur, cubital postérieur et l'interosseux ne furent injectés qu'une seule fois.

Nous avons recensé dix patients dont le muscle fléchisseur nécessitait un traitement par de la toxine botulique, Il s'agissait du muscle le plus injecté par un moyen des points injectés de 3,3 et une dose totale injectée du DYSPORT de 257 UI par muscle, afin de soulager les douleurs induites par la posture de son bras.

On a constate que l'interosseux, le biceps antérieur, le grand palmaire, le rond pronateur, le fléchisseur radial du carpe et le biceps brachial sont les muscles qui on une moyenne des points d'injections la plus élevé (03 ; 02 ; 01,57 ; 01,5et 01,3).



Ainsi, ils sont considérés comme les muscles les plus recevant des doses de la toxine botulique (200 ; 186 ; 180 ; 153,75 ; 150 et 137,14).

Ce qui affirme que ces muscles sont les plus atteints de spasticité pour les 02 étiologies étudiées (AVC et IMC) et de même ils sont accessibles a cette modalité de traitement et dotées d'une bonne réponse d'où la fréquence élevée d'injections à leur niveaux.

Le cubital postérieur est le muscle le moins fréquemment injecté avec une fréquence d'un seul site d'injection chez un seul patient avec une dose de 60 UI de DYSPORT. Ainsi que le muscle Abducteur du pouce chez un patient avec 01 point d'injection mais avec une dose de 100 UI de la toxine botulique.

La posologie moyenne de DYSPORT pour le fléchisseur commun des doigts profond est de 100 UI, alors qu'elle est de 257 UI pour les muscle fléchisseurs commun des doigts superficiel mais avec une fréquence plus élevée que le muscle précédent estimée a 10 patients par apport a 06 patients pour le premier muscle et une moyenne des points d'injections plus élevée aussi de 3,3 pour le F.C.D.S alors qu'elle est de 01 pour le muscle F.C.D.P.

#### 4.4 membre inférieur

Parmi 65 séances d'injections qui ont été programmés par la toxine botulique, 45 séances étaient envisagées seulement pour le membre inférieur.

La répartition des étiologies est la suivante :

-00 cas pour AVC

-45 IMC

La dose moyenne de la toxine botulique A (DYSPORT) par patient, aux membres inférieurs été de 28,17 unités.

Les objectifs de ces séances pour le membre inférieur ont été :

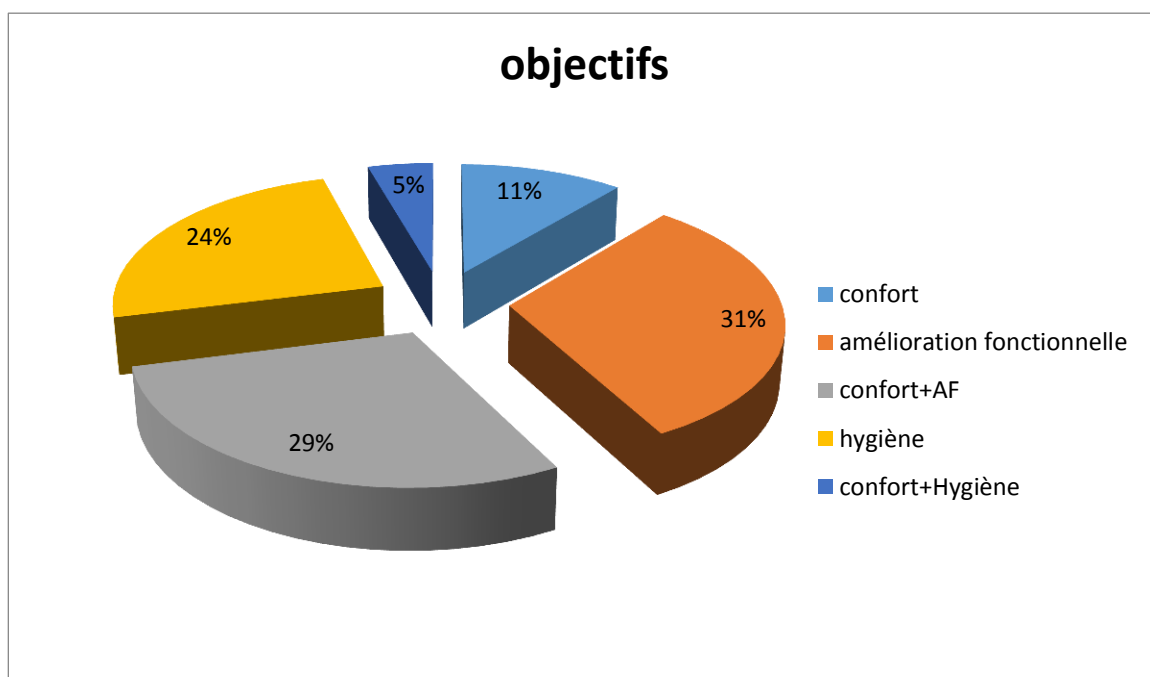
-confort : 05 patients (11%)

-Amélioration fonctionnelle : 14patients (31%)

-Confort+ Amélioration fonctionnelle : 13patients (29%)

-Hygiénique : 11 patients (24%)

- confort+ Hygiène : 02 patients (05%)



Graphique7: répartition des objectifs des séances d'injection par la toxine botulique pour le membre inférieur

Muscle injecté	Nombre des patients	Moyenne des points injectés	Dose total injecté par muscle (UI)
Gastronémien	39	1,97	147
Grand adducteur	35	1,45	83
Long adducteur	22	1,03	68,09
Soléaire	20	1,3	102,5
Biceps fémoral	08	01	85
Moyen adducteur	08	01	80
Semi-tendineux	08	08	85
Tibial postérieur	07	01,14	87,14
Long fléchisseur du gros orteil	04	01	60
Droit antérieur	02	02	160
Droit fémoral	02	02	160
Gracil	01	01	50
Semi-membraneux	01	02	100

Tableau : moyenne des points injectés et la dose totale moyenne de Dysport aux différents muscles du membre inférieur

Les muscles les plus fréquemment injectés sont les Gastronemiens (39 patients), Grand adducteur (35 patients), Long adducteur (22 patients), Soléaire (20 patients). Alors que le muscle Gracil et le semi-membraneux ne furent injectés qu'une seule fois.

Nous avons recensé deux patients dont les muscles Droit fémoral et le droit antérieur nécessitaient un traitement par de la toxine botulique. Ils ont été les muscle les plus recevant de dose du DYSPORT par une dose total de 160 UI de médicament par muscle avec une moyenne de points injectés un peu basse par rapport aux autres muscles ( avec une moyenne de 02 points )

On constate que le Semi-tendineux, le semi-membraneux, le Droit antérieur, le droit fémoral, et les Gastronemiens sont les muscles qui on une moyenne des points d'injections la plus élevé (08 ; 02 ; 02 ; 02 et 01,97).

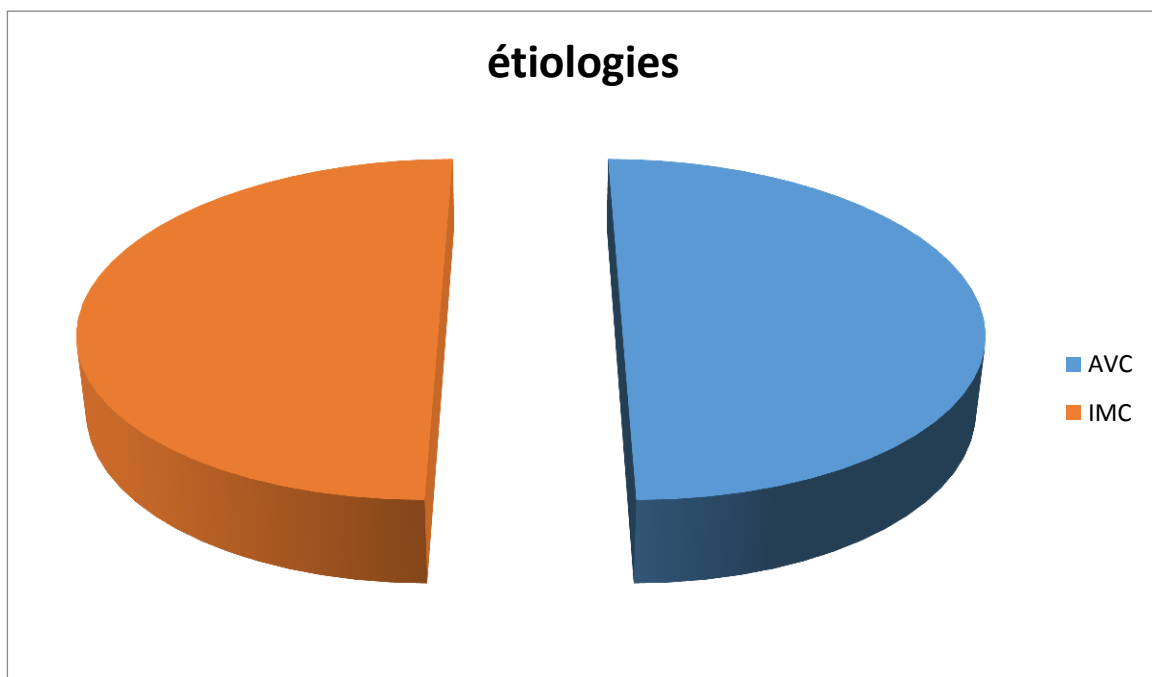
Ainsi, ils ont été parmi les muscles les plus recevant des doses de la toxine botulique (160 ; 160 ; 147 ; 100 ; 80).

Le Gracil est le muscle le moins recevant de dose du DYSPORT par une dose de 50 UI, et le moins injecté par une moyenne d'un seul site d'injection chez un seul patient. Ainsi que le muscle long fléchisseur du gros orteil avec une dose de 60 UI par muscle et 01 point d'injection mais chez 04 patients.

#### 4.5 injection concomitante des deux membres (supérieur et inférieur à la fois)

65 séances d'injections par la toxine botulique étaient programmées, deux séances parmi celle-ci étaient envisagées pour le membre supérieur et inférieur à la fois.

Parmi ces deux séances ; une (01) séance visait le soulagement d'un patient atteint d'IMC, alors que la deuxième ciblait l'amélioration fonctionnelle chez un patient souffrant d'hémiplégie spastique post AVC.



Graphique 8 : étiologies de spasticité des patients bénéficiant d'injections concomitantes

#### 4.6 comparaison entre les résultats des injections des membres supérieurs et inférieurs

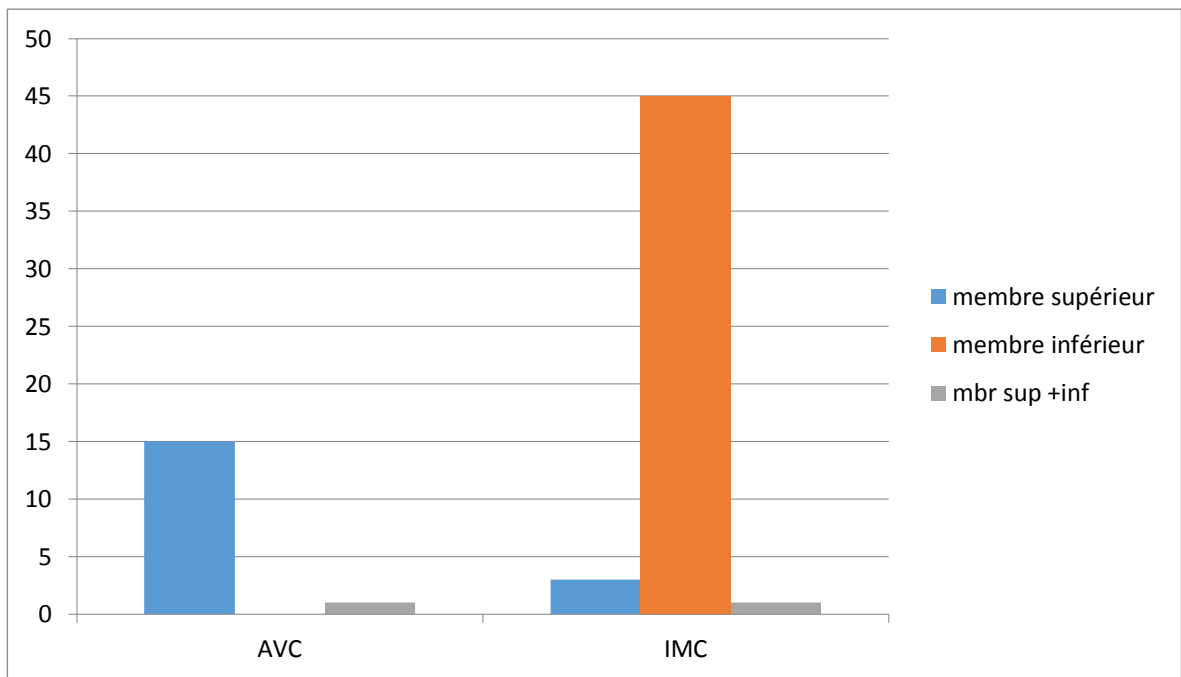
- l'effectif :

Parmi 65 séances d'injections qui ont été programmées, on constate que celles qui ont été envisagées pour traiter les troubles du membre inférieur (63%) étaient plus fréquentes que celles faites au membre supérieur (33%) ou les deux membres à la fois (4%).

- les étiologies :

Concernant l'AVC ; le nombre total des cas traités été de 16 personnes, avec une prédominance de 15 cas au membre supérieur et un seul cas qui intéresse les deux membres à la fois et 00 cas pour le membre inférieur exclusivement.

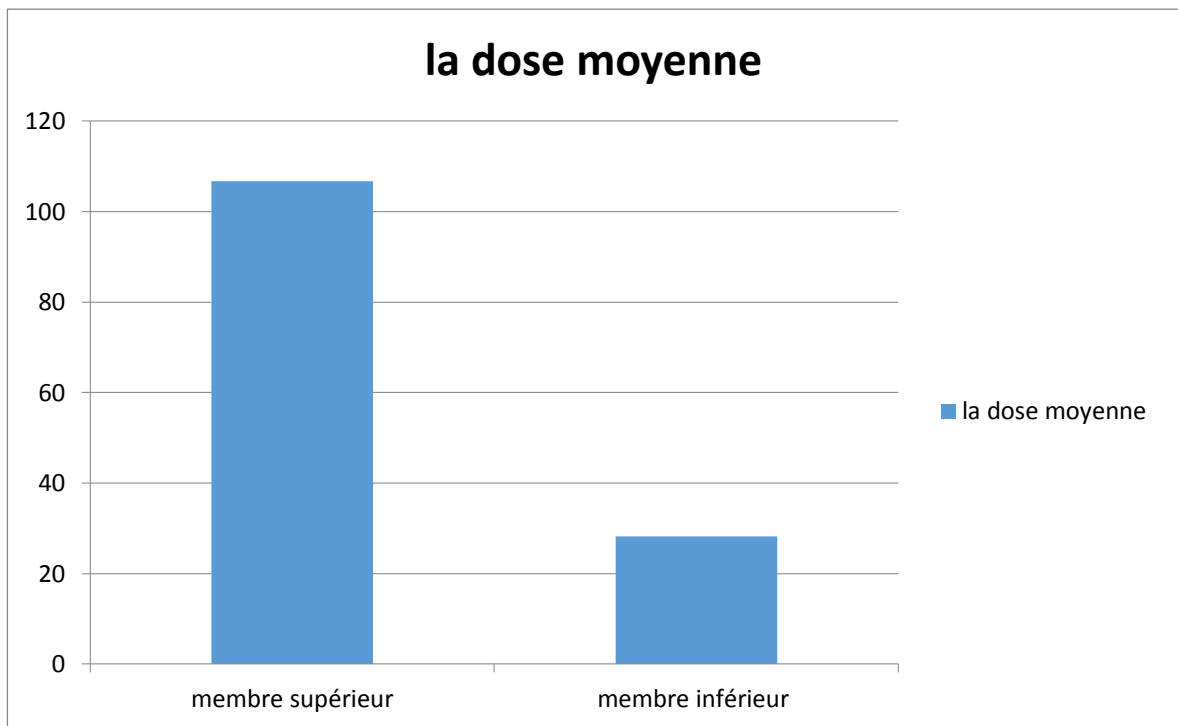
Pour l'IMC, 49 cas ont été traités par la toxine botulique avec 45 patients qui présentaient des troubles au membre inférieur, 03 cas pour le membre supérieur et un seul cas pour les deux membres à la fois.



Graphique9 : répartition des étiologies selon les membres

- la dose moyenne de la toxine botulique :

On a trouvé que la dose moyenne injectée de la toxine botulique A (DYSPOUR) par muscle pour le membre supérieur a été plus élevée que celle du membre inférieur par une moyenne de 106,70 UI pour la première et 28,17UI unités pour la dernière.

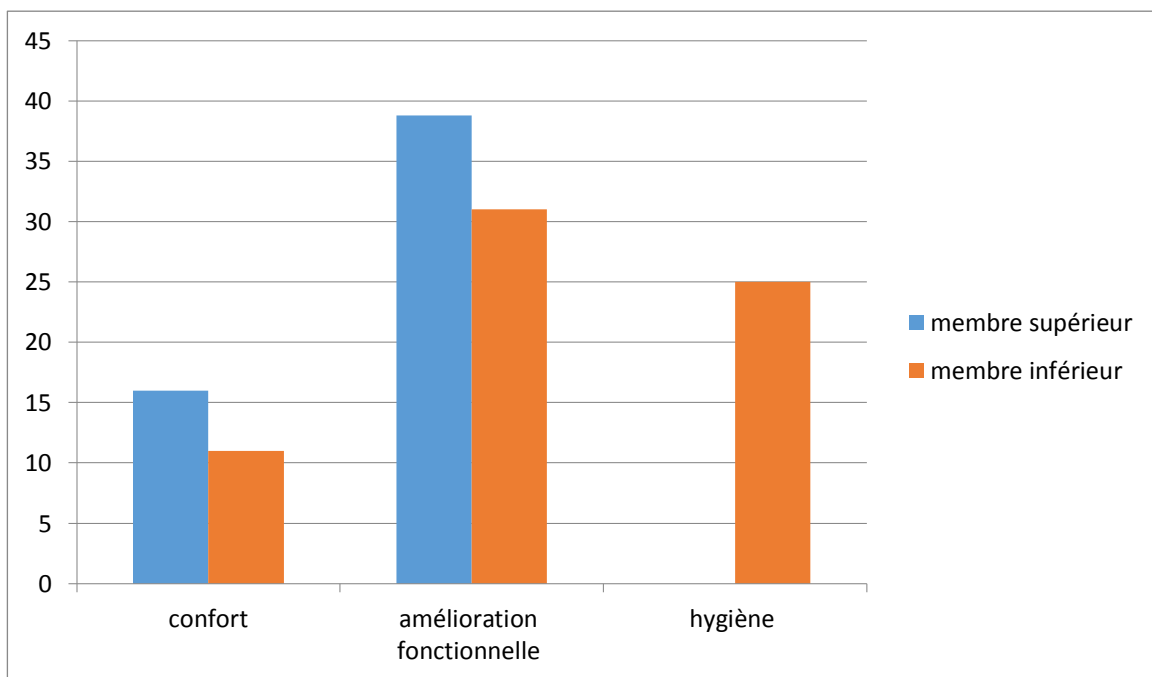


Graphique10 : la dose moyenne de la toxine botulique par membre

- les objectifs :

Pour les objectifs, les pourcentages du confort et de l'amélioration fonctionnelle sont presque en égalité entre les membres supérieur et inférieur (16% du confort, 38,8% d'AF pour le membre supérieur et 11% du confort, 31% d'AF pour le membre inférieur).

Alors que pour l'objectif hygiénique, ça ne concerne que le membre inférieur ou on trouvé 11 cas (25%) traités pour cet objectif exclusivement.



Graphique11 : répartition des objectifs selon les membres

- les muscles injectés, le nombre des sites d'injections et les doses du traitement :

Pour le membre supérieur, on a injecté 14 muscles au total, alors qu'on a traité 13 muscles pour le membre inférieur, donc c'était presque la même somme pour les deux membres.

Les muscles les plus fréquemment injectés pour le membre inférieur ont eu une fréquence plus élevée que celle du membre supérieur (39 ; 35 patients pour le membre inférieur et 10 ; 07 pour le membre supérieur). Mais concernant les muscles les moins injectés, leur fréquence a été la même pour les deux membres (01 patients pour chaque membre).

La dose injectée de la Dysport A par muscle la plus élevée était pour le membre supérieur par une dose de 257 UI par muscle, alors qu'elle était 160 UI par muscle pour le membre inférieur.

Et la moindre était presque la même pour les deux membres par une dose de 50 UI pour le membre inférieur et 60 UI pour le membre supérieur.

La moyenne des points injectés par la toxine A était la plus élevée pour le membre inférieur par une moyenne de 8 points injectés, alors qu'elle était de 3,3 pour le membre supérieur.

Et la moindre était la même pour les deux membres par une moyenne de 01 point injecté.

## 5. Chapitre 5 : Discussion de nos résultats :

### 5.1 Membre supérieur :

#### 5.1.1 Flexion de l'avant bras sur le bras :

Les muscles nécessaires pour ce mouvement principalement :

- biceps brachial
- brachial antérieur

- biceps brachial :

Au niveau de notre service le biceps brachial a été injecté chez (10) dix patients, cible principalement chez des patients hémiplegiques en post AVC, avec une moyenne de points injectés de (1,3) ce qui est inférieur aux recommandations de laboratoire Ipsen producteur de DYSPORT qui recommandent que le biceps brachial soit injecté au niveau de 02 points ou sites, et avec une dose de 300 à 400 UI. Alors que la dose totale moyenne injectée chez nos patients était de 186 UI.

Ceci est justifié par le fait que la minorité de patients sélectionnés et candidats favorables pour l'injection de la toxine botulique à notre niveau sont généralement atteints d'une hémiplegie et plusieurs muscles nécessitent l'injection chez eux, nous obligent à réduire la dose injectée par muscle pour respecter la dose totale maximale qui est de 1500 UI.

- brachial antérieur :

Ce muscle a été injecté seulement chez un patient au niveau de deux sites, avec 100 UI à chaque point d'injection, et une dose totale de 200 UI, ce qui est dans les normes des recommandations du Ipsen producteurs de DYSPORT. Alors qu'il est rarement ciblé pour l'AVC ou l'IMC selon l'étude (Almeida et AL) [59](#).

L'objectif recherché chez les patients qui ont été injectés au niveau de ces 02 muscles était principalement l'amélioration fonctionnelle de la flexion de l'avant bras sur le bras qui a été atteint généralement chez les hémiplegiques post AVC, avec un degré de confort assuré. Alors que pour l'IMC cet objectif a été rarement ciblé ni atteint, par contre c'était bénéfique à visée antalgique.

#### 5.1.2 Flexion du carpe :



Les muscles principalement injectés pour l'amélioration de cette fonction étaient :

- le muscle fléchisseur radial du carpe

- le cubital antérieur

- muscle fléchisseur radial du carpe :

Ce muscle a été injecté chez (02) deux patients, l'un d'eux souffrant d'une spasticité dans le cadre d'une hémiparésie post AVC, alors que le deuxième est un enfant atteint d'IMC. La moyenne des sites injectés est de 1,5 sites, qui est nettement inférieure aux recommandations d'utilisations du DYSPORT qui recommande qu'il soit injecté généralement dans 02 points pour atteindre l'objectif, et avec une dose totale moyenne de 150 UI, alors qu'il est recommandé qu'il soit injecté d'une dose allant de 20 UI jusqu'à 200 UI, donc c'était généralement conforme aux recommandations dans la mesure du possible, la limitation principale était toujours le respect de la dose totale maximale qui dépend du poids du patient.

- cubital antérieur :

Ce muscle a été injecté chez (02) deux patients atteints d'hémiparésies post AVC, il a été injecté au niveau d'un seul patient, avec une dose totale moyenne par muscle de 100 UI, ce qui est complètement conforme aux recommandations d'injections. Ce résultat a été de même retrouvé compatible avec l'étude « Restivo » 58.

L'objectif d'injections ciblé chez des patients a été principalement l'amélioration fonctionnelle, et a été atteint à presque 100% aboutissant à la reprise de pronation, ceci est justifié par le fait que la population bénéficiant de ce geste était limitée à seulement 02 patients.

### 5.1.3 Déformation du pouce : pouce flexus, adductus, flexus adductus

03 patients atteints de déformation du pouce ont bénéficié de l'injection, dont l'un d'entre eux atteint de pouce flexus abductus, alors que les 02 autres patients sont atteints de flexus adductus.

Le muscle long fléchisseurs du pouce a été injecté donc chez trois patients avec une moyenne de site d'injection de (01) point et une dose totale moyenne de 137 UI, alors que les recommandations incitent à l'injection au niveau d'un seul point avec une dose allant

de 100 UI jusqu'aux 200 UI. A notre niveau l'injection a été complètement compatible avec les recommandations.

L'abducteur du pouce a été injecté chez un seul patient au niveau d'un seul point et avec une dose totale moyenne de 100 UI, on n'a pas retrouvé suffisamment de données sur les recommandations d'injection à ce niveau.

L'adducteur du pouce a été injecté chez 02 patients avec une moyenne de un point d'injection et une dose totale moyenne de 80 UI, ce qui a nettement dépassé la dose totale recommandée qui est de 25 UI jusqu'à 50 UI.

L'objectif cherché lors de l'injection chez ces patients est bien l'amélioration fonctionnelle et à la fois l'assurance du confort du patient ce qui a été atteint chez les 03 patients qui souffraient d'ailleurs de déficit moteur spastique au membre supérieur post AVC.

Ces résultats sont retrouvés complètement conformes à ceux retrouvés dans l'étude Francisco et Al. [60](#)

#### 5.1.4 Flexions des doigts :

L'attitude en flexion des doigts de la main spastique est un trouble qui a été traité chez (10) dix patients en post AVC, les 02 muscles qui ont été ciblés principalement sont :

- muscles fléchisseurs commun superficiel des doigts
- muscles fléchisseurs commun profond des doigts

(06) six patients ont été injectés chez les 02 muscles à la fois alors que les quatre patients restants ont été injectés au muscles fléchisseur commun superficiel des doigts seulement.

-muscles fléchisseurs commun des doigts superficiels :

La moyenne des points d'injections était de 3,3 alors qu'il est recommandé de l'injecter au niveau de seulement deux points, et pour la dose totale moyenne était de 257 UI ce qui est nettement supérieur à la dose totale recommandée qui est de 200 UI.

-muscles fléchisseurs commun des doigts profonds :

La moyenne des points injectés était de 02 points avec une dose totale moyenne de 100 UI, ce qui est complètement compatibles aux recommandations.

L'objectif de ces injections a été atteint à 80 %, avec une nette amélioration fonctionnelle, alors qu'à la visée antalgique presque tous les patients injectés ont été satisfaits

## 5.2 Membre inferieur :

### 5.2.1 Adduction rotation interne :

Les muscles spastiques aboutissant à l'attitude en adduction rotation interne principalement chez les enfants atteints d'IMC sont :

- grand adducteur
- long adducteur
- moyenne adducteur

Ces derniers sont injectés simultanément, et ce dans l'objectif surtout hygiénique facilitant la toilette et le conditionnement des patients.

-grand adducteur :

Injecté avec une moyenne de 1,45 points conforme aux recommandations ; 01 à 03 points, et avec une dose totale moyenne de 83 UI, ce qui est inférieur à la dose recommandée de 100 à 300 u, ce ci est expliqué par le fait que le poids de ces patients est léger puisqu'il s'agit d'enfants et par le fait que les 02 deux membres sont injectés en nombreux sites, nous obligeant à réduire la dose injectée pour ne pas dépasser la dose totale maximale possible.

-long adducteur :

Injectée avec une moyenne de 01 un point conforme aux recommandations 01 a 02 point et avec une dose totale moyenne de 68ui, ce qui est conforme à la dose recommandée de 50-100ui

-moyen adducteur : aussi conforme à la recommandation (50-150ui) avec une dose moyenne de 80ui repartis sur 1 point d'injection

-moyen adducteur injecté avec une moyenne de 01 un point conforme aux recommandations (1 a 2), et avec une dose totale moyenne de 80ui ce qui est conforme aussi aux recommandations de 50 à 150 ui

22 patients enfants atteints d'IMC ont bénéficié des injections concernant les trois muscles simultanément et aux niveaux des deux 02 membres à la fois pour permettre un certain degré de confort et surtout dans un but hygiénique ce qui a été atteint chez la plupart d'entre eux 80%

Ce résultat est presque comparable à celui retrouvé dans l'étude « Hyman ». 62

### 5.2.2 Pied équin :

02 deux muscles sont impliqués dans cette atteinte : les gastronemiens et le soléaire

-les muscles gastronemiens : a été injecté chez un nombre total de 39 patients, et dont l'origine de trouble s'inscrit dans la tetraparesie spastique d'infirmité motrice cérébrale (IMC). La moyenne des points injectés étant de (1.97) Conforme aux recommandations de 01 à 03 points, et avec une dose totale de 147ui conforme aussi (100-450ui)

- le soléaire : 20 patients ont bénéficié d'injection de toxine dans le cadre de tetraparesie spastique, avec une moyenne de points injectés de 1.3 et une dose totale moyenne de 102.5ui c'est nettement inférieur aux recommandations qui sont de 250 à 750 ui. Cela peut être expliqué par la limite de la dose maximale lors d'une séance et qui est poids dépendant.

L'objectif principale lors de ces injections était d'améliorer l'attitude du pied et la fonction motrice, mais ni les résultats ni le schéma thérapeutique étaient compatibles ou néanmoins comparable aux résultats trouvés à l'étude « Richardson et Al » et aussi l'étude « Hesse et Al », « Pierson et Al ».

### 5.2.3 Pied varus :

Une attitude vicieuse, et majeur problème au mouvement aussi qu'à la position debout avec une douleur spastique importante. Deux 02 groupes musculaires sont généralement cible pour vaincre la spasticité aboutissant aux pieds varus : le tibial postérieur et le triceps sural

-tibial postérieur : ce muscle fut injecté au niveau de notre service chez 07 sept patients, tous atteints d'IMC, avec une moyenne de points injectés de 1.14 ce qui est conforme aux recommandations qui incitent que ce soit de 01 à 03 points, et avec une dose totale moyenne par muscle de 87ui ce qui est légèrement inférieur à la dose recommandée qui va de 100 jusqu' à 250ui, ce fait est justifié par l'obligation du respect de la dose maximale autorisée sachant qu'à chaque séance on injecte simultanément le triceps sural.

-triceps sural : fait de deux 02 muscles ; le gastronemiens fut injecté à une moyenne de point de 02, à une dose de 100ui, ainsi que le soléaire qui fut injecté avec une moyenne de un 01 point sur dose totale moyenne de 100ui. Ce qui correspond complètement aux recommandations (01 à 02 points) et une dose moyenne allant de 100 à 450 ui.

Objectif principal recherche chez ces patients était l'amélioration fonctionnelle et en assurant en même temps un certain degré de confort, ce qui a été atteint chez seulement

03 patients. Environ 40%. Ce résultat a été presque similaire à celui retrouvé par l'étude « Fock et Al » 63 et « Richardson et Al » mais avec une nette différence de population, cette dernière étant large dans les études mentionnées si dessus

#### 5.2.4 Flexion de la jambe :

08 huit patients atteints d'IMC et souffrant de genou flossum ont été injectés au niveau des ischiojambiers

-Biceps fémoral : les 08 patients ont été injectés à ce niveau avec une moyenne de un 01 point et une dose totale moyenne de 85ui.

-semi tendineux : aussi injecté chez l'ensemble des huit 08 patients avec la même moyenne de 01 un point et de dose totale moyenne de 85ui

-semi membraneux : ce muscle par contre au deux précédant fut injecté chez seulement un patient avec une moyenne de deux 02 points et une dose totale moyenne de 100ui.

Donc au total les ischiojambiers furent injectés avec une moyenne de 2.37 points et une dose de 182ui ce qui est conforme aux recommandations qui sont de 01 à 03 points et une dose totale recommandée allant de 100 a 400 ui

Une nette amélioration du confort a été remarquée chez les patients, ainsi que l'objectif hygiénique qui a été atteint chez tous les patients, ces résultats sont comparables à ceux de l'étude « Foster et Al » 61

## 6. Problèmes rencontrés et limites de l'étude :

L'étude qu'on a menée au niveau du service de MPR du CHU Tlemcen est une étude rétrospective, où on dépendait complètement des archives du service, où étaient classés alphabétiquement les dossiers de tous les malades ayant bénéficiés d'une consultation de toxine botulique et ultérieurement d'une séance d'injection ou de plusieurs séances, la où

l'indication de ce genre de traitement était posée, cependant lors du travail et principalement lors de l'étape de recueil des données on a rencontré des problèmes voir des limitations qui ont rendus la tâche plus ou moins difficile, nécessitant un peu plus de temps que ce qui a été prévu, ces principaux problèmes sont :

- les dossiers étaient remplis manuellement et écrits à la main par le praticien ayant examiné le patient et lui injectant la toxine rendant la compréhension de chaque écriture et l'extraction des informations plus difficile.

- parfois on ne trouvait pas des données importantes concernant le patient et principalement le « poids » ce qui est expliqué par le fait que la plupart des patients étaient non marchants, hémiparétiques ou tétraparétiques d'où la difficulté à les peser, donc le praticien fait une estimation approximative à chaque consultation.

- un autre obstacle majeur lors de l'étude c'est qu'un grand nombre de dossiers ne comportaient pas une évaluation précise de l'efficacité de la toxine lors des séances de contrôle ultérieures, rendant l'analyse globale de l'efficacité de la toxine chez la population étudiée plus ou moins limitée

Les solutions qu'on propose pour faciliter les tâches pour les études prévues à l'avenir :

- la saisie informatisée des données de chaque patient et ça sur des formulaires pré-fabriqués contenant les informations capitales et la fiche clinique des patients dès l'admission

- une fiche de suivi informatisée et qui sera reliée automatiquement au dossier informatisé du patient pour un suivi optimal et une bonne évaluation de l'efficacité long terme

- pour une prise de poids précise du patient à l'admission on recommande d'équiper le service de MPR d'au moins un lit médicalisé avec système de pesée personne au repos (par exemple lit de marque AEGEA modèle : AG-BY009 coûtant de 500 à 2500\$)





## 7. 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, mais dans des indications restreintes et dans le cadre de toute une stratégie thérapeutique multidisciplinaire, comportant dans certains troubles même des traitements chirurgicaux.

Notre étude est rétrospective, comportant l'indication de la toxine botulique dans différents troubles moteurs spastiques qui découlent de deux principales étiologies étant l'AVC et l'IMC, et ce chez 50 patients et dont 13 patients ayant bénéficiés de plus d'une seule séance sur une période allant du 10 novembre 2012 au 24 avril 2019.



Cette modalité thérapeutique est jugée globalement efficace chez la population étudiée, où les objectifs étaient atteints chez approximativement 73% tous objectifs confondus, l'efficacité pour les troubles de flexion de avant bras sur le bras estimée a 100% pour AVC dans un objectif fonctionnelle, cependant elle ne dépassait pas la moitié pour l'IMC, alors que pour la flexion du carpe deux patients ont bénéficiés d'injections chez qui on a eu l'objectif a 100%, alors que pour le flexus, adductus voir les deux 03 patients ont été injectés obtenant une efficacité a 100% mais qui nécessitaient des séances d'injections ultérieures pour garder ces résultats, Pour les déformations des doigts l'efficacité est de 80%. au membre inferieur l'efficacité est de 80% pour l'adduction rotation interne, alors que pour les déformations des pieds c'étaient limitée a seulement 50% entre varus et équin

Les résultats qu'on a trouvé sont comparable et en accord avec ceux de la littérature.

Il s'agit d'une thérapeutique relativement sûre. En effet dans la littérature ainsi que pour notre étude très peu d'effet secondaire sont décrits. Aujourd'hui les travaux complémentaires semblent montrer que pour la Dysport la dose recommandée est globalement efficace, les thérapeutes pourraient alors envisager d'associer le traitement des troubles vésicaux-sphinctériens comme l'hyperactivité vésical avec celui de la spasticité d'un membre comme ils peuvent envisager d'élargir la population des candidats pouvant bénéficier de ce genre de traitement

## **8. BIBLIOGRAPHIE**

1. Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitements Médicamenteux de la spasticité : Recommandations de bonnes pratiques. Saint Denis la Plaine : AFSSAPS ; 2009.
2. La spasticité. Problèmes en médecine de rééducation. N°40. Paris : Masson ; 2001. 250 p.
3. Marque P, Brassat D. Physiopathologie de la spasticité. Rev Neurol (Paris). 2012 ; 168, Supplement 3: S36–S44.

3. Bensmail D, Kieffer C, Russel B. «VALUATION CLINIQUE DE LA SPASTICITE». Neurochirurgie. 2003 ; 49(2-3) : 190–8.
4. Luauté J, Boisson D. Spasticité, Physiopathologie et aspects cliniques. Séminaire Rééducation et SNC, 11-13 mai 2005 – Nantes.  
Disponible à : <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/2a.%20SpasLUAUred.pdf>
5. Poulain B. La neurotoxine botulinique. Rev Neurol (Paris). 2010 ; 166(1) : 7–20.
6. Ranoux D, Gury C. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille : 107 Solal ; 2002. 270 p.
7. Poulain B, Humeau Y. Le mode d'action des neurotoxines botuliques : aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires. Ann Réadaptation Médecine Phys. 2003 ; 46(6) : 265–75.
8. Poulain B, Lonchamp E, Jover E, Popoff MR, Molg<sup>ó</sup> J. Mécanismes d'action des toxines et neurotoxines botuliques. Ann Dermatol Vénéréologie. 2009 ; 136, Supplement 4 : S73–S76.
9. Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle Muscle Activity Before and After Botulinum Toxin Therapy for Lower Limb Extensor Spasticity in Chronic Hemiparetic Patients. Stroke. 1996 ; 27(3) : 455–60.
10. Yelnik A, Colle F, Bonan I, Bradai N. [Efficacy at six months of the botulinum toxin A in the post-stroke lower limb's muscular overactivity]. Ann Réadaptation Médecine Phys. 2002 ; 45(4) : 159–65.
11. Chol C, Blanchon M-A, Quang BL, Celarier T, Gonthier R. La toxine botulinique chez les sujets âgés dans la prise en charge de l'hypertonie spastique des membres et des dystonies des orteils ou des doigts. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2012 ; 10(1) : 17– 26.
12. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc. 2001 ; 8(6) : 559–65.
13. Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. J Neurol. 2002 ; 249(1) : 76–84.
14. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 ; 68(6) : 707–12.

15. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2000 ; 31(10) : 2402–6.
16. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Lamotte DR. Disabling overactivity of the extensor hallucis longus after stroke: clinical expression and efficacy of botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 ; 84(1) : 147–9.
17. Reiter F, Danni M, Ceravolo MG, Provinciali L. Disability Changes After Treatment of Upper Limb Spasticity with Botulinum Toxin. *Neurorehabil Neural Repair.* 1996 ; 10(1) : 47–52.
18. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 ; 61(3) : 265–9.
19. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollwe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res.* 2010 ; 32(3) : 309–13.
20. Collins M.D *et al.* The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combination. *Int.J.Syst.Bacteriol*, 1994, 44: 812 - 826
21. Van Ermengem. Über einem anaeroben Bazillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektion krankt* (1897) 26: 156 (English Translation) *Rev. Infektion. dis.*1979, 1: 701 - 719.
22. Leuch. Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des Bazillus botulinus. *Z Hyg Infektion krankt* 1910, 65: 55 - 84.
23. 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.
24. Berche P *et al.* *Bactériologie: Les bactéries des infections humaines*. Paris, Collection Médecine Science Flammarion, 1988, 378 – 385
25. Popoff M.R, Carlier J.P. Botulisme, épidémiologie, approche thérapeutique et préventive, utilisation thérapeutique des neurotoxines. *Antibiotiques*, 2001, 3: 149 - 162.
26. Martel J.L, Argenti G. Le botulisme chez les bovins. *Bulletins des GTV*, 2003, 19: 37 - 39.

27. Marvaw J.C *et al.* Regulation of toxigenesis in *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*. *Biology of cell*, 2000, 82: 427 - 466.
28. Avril J.H *et al.* *Bactériologie clinique. Clostridium* chapitre 31. Paris : Ellipse édition, 2002, 400 - 417.
29. Coleman E. Clostridial neurotoxins: tetanus and botulism. *Compendium on Continuing Veterinary Education*, 1998, 20: 1029 - 1097
30. Sinyleton P. *Bactériologie* 2<sup>ème</sup> cycle, 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Dunod, 1999, 244 - 302.
31. Flandrais J.L. *Bactériologie médicale*. Presse universitaire de Lyon : Collection Azay, 1997, 242.
32. Mauciel C. *Bactériologie médicale*. Paris : Masson, 2000, 100 - 135.
33. Judicial Opinion 69. Rejection of *Clostridium putrificum* and conservation of *Clostridium botulinum* and *Clostridium sporogenes*. *Int. J. Syst. bacterial*. 1995, 49, 335.
34. Olsen L *et al.* Rejection of *Clostridium putrificum* and conservation of *Clostridium botulinum* and *Clostridium sporogenes*. *Int. J. Syst. bacterial*. 1995, 45, 414.
35. Couture B. *Bactériologie médicale* 3<sup>ème</sup> édition. Decarie édition, 290 - 291.
36. Elston JS. The clinical use of botulinum toxin. *Semin.ophtalmol.*1988, 3: 249 - 60;
37. Ranoux D, Gusy C. *Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique*. Marseille: Solal éditeur, 2002, 270 p.
38. Humeau Y *et al.* How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 2000, 82: 427 - 466.
39. Poulain B. Mécanisme d'action moléculaire de la toxine tétanique et des neurotoxines botuliques. *Path. Biol.* 1994; 2: 173 - 182.
40. Montecusso C *et al.* Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. *Molecular Medicine Today*, 1996, 2: 418 - 24.
41. Selling LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med. Bio.* 1981, 5911 - 5920.
42. *Annales de réadaptation et de médecine physique* Editions scientifiques et médicales: 2003, Vol.46, 6: 265 - 402.

43. Dossiers scientifiques, monographie NEUROBLOC®. Laboratoire Elan Pharma 21 avenue Edouard Belin 92500 Rueil Malmaison
44. Aoki R, The development of BOTOX. Its history and pharmacology. Pain Digest 1998; 8: 337 – 41
45. [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)
46. Dossiers scientifiques, monographie BOTOX®: Laboratoires Allergan 1198 avenue Dr Maurice Donat BP 442 - 06254 Mougins cedex
47. Dossiers scientifiques, monographie DYSPORT®. Laboratoires Beaufour Ipsen Pharma: 24 rue Erlanger 75781 Paris cedex 16.
48. Scott AB *et al.* Pharmacological weakening of extra ocular muscles. Invest. Ophthalmol. 1973; 12: 924 - 7.
49. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin injection as a treatment for blepharospasm. Arch. Ophthalmol. 1988; 103: 347-50.
50. Schantz E.J, Johnson E.A. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol. Rev.1992, 56: 80 - 89.
51. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)
52. 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)
53. 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.
54. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)
55. Rosales *et al.* Pharmacology of botulinum toxin: difference between type A preparations. Eurol. J. Neurol. 2006 fev, 13, suppl 1: 2.
56. Greene P *et al.* Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. Mov. Disord, 1994, 9, 213 - 7.
57. 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.
58. Restivo *et al.* Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. Neurology, 2003, 61: 719 – 721.

59. 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*
60. Francisco *et al.* Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 81: 355 – 367.
61. Foster *et al.* Botulinum neurotoxin. From Laboratory to Bedside. *Neurotoxicity Research*, 2006, vol 9, 133 – 140.
62. 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.
63. 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.