

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA -1-



Faculté de médecine,
Département de pharmacie.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.

THEME :
TOXINE BOTULIQUE ET SPASTICITE

Présenté par : **BELARBI Ikram**

FERDJANI Nesrine

Devant le jury composé de :

- Pr.H.BENHAMED:** Professeur en pharmaco-clinique.....Président
- **Pr.A.BOUAMRA:** Professeur en Epidémiologie.....Examineur
- Pr.Z.BOUKARA:** Médecin chef de service de Médecine Physique et de Réadaptation-
CHU Blida.....Promoteur

Année universitaire : 2020/2021.

Session Juillet 2021.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mes parents pour leur bienveillance et leur présence tout au long de mon cursus universitaire et pendant toute ma scolarité.

Je tiens à leur présenter ma gratitude pour les nombreux conseils qu'ils m'ont donnés et pour leur soutien inconditionnel et sans fin.

Je remercie ma sœur Nihad pour tout ce qu'elle a fait pour moi pendant ces 6 dernières années.

Enfin, je tiens à remercier mon cher petit frère Adel pour sa présence et son aide qui m'ont été d'une très grande utilité.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique du département de Pharmacie et les intervenants professionnels responsables de ma formation.

Ikram

Voilà qu'après toutes ces longues années d'études et de grand labeur que je termine enfin mon cursus universitaire que je n'aurais jamais pu faire sans l'aide de ma très chère famille.

Je commence d'abord par témoigner ma reconnaissance envers mon Papa qui m'a soutenu pendant chaque étape de ma vie et qui je remercie sans fin.

Je remercie ma très chère mère et grand-mère pour l'amour inconditionnel qu'elles m'ont donné. Je remercie notamment mon frère et sœurs pour leurs encouragements.

Enfin, je remercie tous les professeurs du département de Pharmacie, le personnel et chaque individu ayant aidé de près ou de loin à ma formation.

Nesrine

Table des matières

Introduction.....	8
1^{ère} Partie : De Clostridium botulinum au traitement de la spasticité	9
I. CHAPITRE 1 – CLOSTRIDIUM BOTULINUM.....	10
A. Historique :	10
B. Classification :	10
C. Epidémiologie et habitat :.....	11
1. Habitat :.....	11
2. Epidémiologie :	13
D. Pouvoir pathogène et traitement :	13
1. Botulisme humain :	13
2. Botulisme animal :.....	15
3. Forme particulière « toxi-infection » :.....	15
4. Traitement :	15
E. Caractéristiques bactériologiques :	17
1. Morphologie :.....	17
2. Culture :	18
3. Aspect des colonies :	18
4. Isolement :.....	18
F. Caractéristiques Biochimiques :	19
1. Source Energétique :	19
2. Action Protéolytique :	19
G. Sensibilité et résistance aux ATB :.....	20
1. Sensibilité :	20
2. Résistance :.....	20
H. Spores :	20
I. TOXINE :.....	21
1. Origines des toxines :	21
2. Structure :	22
3. Mécanisme d'action des toxines :.....	25

4. Toxicité :	29
5. Dose efficace, toxicité et effets secondaires :	29
6. Stabilité :	29
7. Délai d'action et réversibilité de l'effet de la toxine :	29
II. CHAPITRE II - LA TOXINE BOTULIQUE EN THERAPEUTIQUE	31
A. Historique :	31
B. PREPARATION DES MEDICAMENTS	32
C. PRESENTATION DES SPECIALITEES :	32
1. Dosage et activité spécifique :	34
2. Reconstitution et conservation :	35
3. Traitement par la toxine botulique :	36
D. TOXICITE :	39
1. Toxicité aigüe :	39
2. Toxicité immunologique :	40
E. Indication de la toxine botulique :	40
1. LA DYSTONIE ET LES TROUBLES DU MOUVEMENT ASSOCIÉS :	41
2. SPASTICITE	47
3. TREMBLEMENT	47
4. LES TICS	47
5. ESTHETIQUE.....	48
6. VESSIE NEUROLOGIQUE	48
7. LA DOULEUR	48
F. Précaution d'emploi	49
G. Interactions médicamenteuses	49
H. Effets indésirables :	49
I. CONTRE INDICATIONS (35)	50
III. Chapitre III : La Spasticité	52
A. L'HYPERTONIE :	52
1. Définition :	52
2. DIFFÉRENTS TYPES D'HYPERTONIE :	52
B. La spasticité	53
1. Définition de la spasticité :	53

2.	Physiopathologie et causes de la spasticité :	53
3.	Manifestations cliniques :	54
4.	Evaluation de la Spasticité :	54
5.	Les Traitements de la spasticité :	60
2^{ème} partie: OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL.....		68
IV.	Chapitre 1- L'objectif de ce travail.....	69
V.	Chapitre 2- Matériel et méthode.....	69
VI.	CHAPITRE 3 – PRESENTATION D'UNE CONSULTATION DE TOXINE BOTULIQUE.....	71
A.	EVALUATION PRE ET POST INJECTION.....	71
1.	Evaluation des déficiences :	72
2.	Evaluation des incapacités :	72
3.	Evaluation de la qualité de vie :	73
B.	L 'injection :	74
1.	Injection :	75
C.	PRISE EN CHARGE POST INJECTION(S)	76
3^{ème} PARTIE: RESULTATS DE NOTRE ETUDE.....		77
VII.	CHAPITRE 1 – POPULATION ETUDIEE	78
A.	ETIOLOGIES :	78
B.	INJECTIONS :	80
1.	Les Membres supérieurs :	80
2.	Les Membres inférieurs :	82
VIII.	CHAPITRE 2– Evaluation des injections de TB :	83

4^{ème} PARTIE:

DISCUSSION.....	85
IX. Discussion de nos résultats :	86
CONCLUSION.....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	90
RESUME.....	96

TABLE DES ILLUSTRATIONS

1. Figures :

Figure 1: C.botulinum type A sous microscope.....	17
Figure 2: Poids moléculaires des toxines botuliques (d'après Sebald).....	22
Figure 3:La toxine botulique	23
Figure 4: Structure de la toxine botulique	23
Figure 5 Structure moléculaire de la toxine Botulique et des différentes NAPs	25
Figure 6: Représentation d'un chaperon moléculaire piloté par le pH à travers les endosomes	27
Figure 7: Mode d'action de la toxine botulique.....	28
Figure 8: Dystonie oro-mandibulaire en ouverture	43
Figure 9: : Spasme hémifacial gauche	43
Figure 10: Blépharospasme	44
Figure 11: Crampe de l'écrivain	46
Figure 12: Interactions médicamenteuses déconseillés avec la toxine botulique	49
Figure 14: Echelle SCATS	59
Figure 15: Approche par objectifs de traitement de la spasticité	61
Figure 16: Caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des principaux antispastiques utilisés actuellement en France	63
Figure 17: Mode d'action de la toxine botulique	64

Figure 18: Mode d'action du Baclofène.....	66
Figure 19: Matériel d'injection	75

2. Tableaux :

Tableau 1: Caractéristiques de survie, de croissance et de toxinogénèse des C. botulinum	11
Tableau 2: Mécanisme, facteur de risque, temps d'incubation et incidence des différents types de Botulisme	16
Tableau 3: caractéristiques des espèces de Clostridium productrice de neurotoxine	20
Tableau 4: Les différentes toxines botuliques et leurs spécificités.....	34
Tableau 5: Tableau récapitulatif des différentes indications de la toxine botulique sous l'AMM et en dehors de l'AMM.....	41

3. Graphiques :

Graphique 1: Formes topographiques	78
Graphique 2: Répartition des étiologies.....	79
Graphique 3: Différents muscles supérieurs instillés.....	81
Graphique 4: Différents muscles du membre inférieur instillés.....	82

INTRODUCTION

La toxine botulique est une neurotoxine meurtrière incriminée dans le botulisme. Elle crée un bloc synaptique au niveau de la plaque motrice et entraîne une dénervation chimique du muscle.

Le *Clostridium botulinum*, bactérie anaérobie est responsable de la sécrétion de cette toxine. Il existe 7 sérotypes de toxines botuliques distinctes, les types de A à G.

Le botulisme humain est causé par les sérotypes (A, B, E et rarement F), les sérotypes C, D, E sont à l'origine de maladies chez certains mammifères, les oiseaux et les poissons(1).

Seules les toxines A et B sont utilisées en thérapeutique.

Le lien entre le mécanisme d'action de la toxine au niveau de la jonction neuromusculaire et le mécanisme pathologique de la spasticité a permis son utilisation comme traitement de choix dans la prise en charge de la spasticité notamment en Médecine Physique et réadaptation (MPR)(2). La toxine botulique est la première protéine toxique, extraite de cultures bactériennes, à être utilisée en thérapeutique(2).

La spasticité correspond à une exagération du tonus musculaire et s'exprime par des contractures musculaires incontrôlées pouvant être douloureuses et entraînant une gêne fonctionnelle. L'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire et ainsi de réduire le handicap induit par cette dernière(3).

L'utilisation de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité a motivé la réalisation de cette étude.

1^{ère} PARTIE

DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM AU TRAITEMENT DE LA SPASTICITE

I. CHAPITRE 1 – CLOSTRIDIUM BOTULINUM

A. Historique :

Le botulisme est une maladie due à l'ingestion de neurotoxines puissantes présentes dans les aliments contaminés(4).

Cette maladie était déjà connue depuis le XVIIIe siècle et ce n'est qu'en 1820 que le médecin Allemand Justinus Andreas Christian Kerner donna la première description détaillée du Botulisme(5).

En 1870, le médecin Allemand Muller renomma la « maladie Kerner » en Botulisme évoquant le boyau animal utilisé en Charcuterie(5).

Les études scientifiques sur le botulisme ont commencé en 1896 après une épidémie en Belgique qui a touché 34 personnes ayant mangé du jambon cru, 3 d'entre elles sont décédées(6).

Emile Van Ermengem a pu isoler à partir du jambon incriminé et de la rate de l'un des patients décédés une bactérie anaérobie, sporulée ainsi qu'une neurotoxine. Cette bactérie a été nommée « Bacillus Botulinus »(6).

En 1904, Landman isola la bactérie responsable d'un foyer survenu après la consommation de conserves d'haricots blancs(6).

De 1910 à 1920, 7 différents types de toxines ont été isolées, de A à G(5).

En 2014, un autre type est identifié ; le type H (5).

B. Classification :

Les souches de C.botulinum sont très hétérogènes d'après leurs caractères cultureux, biochimiques et génétiques et elles sont divisées en quatre groupes (Groupe I à IV)(7). De plus, certaines souches atypiques, plus rarement isolées en Europe, et appartenant à d'autres espèces de Clostridium, sont neurotoxinogènes : C. butyricum (neurotoxine botulique E) et C.baratii (neurotoxine botulique F)(7). En général, chaque souche produit un seul type de toxine botulique sauf quelques rares exceptions.(7). Les toxines botuliques se divisent en 7 types (A à G) selon leurs

propriétés immunologiques, chacune étant neutralisée par un sérum spécifique(7). La composition de chaque type en acides aminés, a permis d'identifier des sous types dans chaque type de toxine botulique(7).

Il existe 4 groupes distincts (7):

-Groupe I : organismes protéolytiques et produisant les toxines A, B ou F

-Groupe II : organismes non protéolytiques et produisant les toxines B, E ou F

-Groupe III : organismes produisant les toxines C ou D

-Groupe IV : organismes identifiés comme *Clostridium argentinense* et produisant la toxine de type G.

	C.Botulinum Groupe I protéolytique			C.Botulinum Groupe II non protéolytique			C.Botulinum Groupe III non protéolytique			C.Botulinum Groupe IV protéolytique		
Toxines	A, B, F			B, E, F			C, D			G		
Sous-types de toxines	A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B3, bivalent B (Ba,Bf,Ab), proteolytic F			E1, E2, E3, E6, non proteolytic B, F			C, D, C/D, D/C			G		
Bactéries apparentées non toxinogènes	C.sporogenes			Pas de nom d'espèces.			C.novl			C.subterminale		
Croissances cellules végétatives	Min	Opt	Ma x	Min	Opt	Ma x	Min	Op t	Ma x	Min	Opt	Max
Température (°C)	10	35- 40	48	3	18- 25	45	15	37- 40		/	37	/
PH	4,6	/	9,0	5,0	7,0	9,0	5,1	6,1 - 6,3	9,0	4,6	7,0	/
%NaCl inhibant la croissance	10			5								
Stabilité et inactivation des toxines	Les toxines résistent à la congélation (activité de la toxine préformée dans l'aliment non réduite par la congélation) Détruite après 10 minutes à 100°C ou 30 min à 80°C.											

Tableau 1: Caractéristiques de survie, de croissance et de toxinogène des *C. botulinum* (7)

C. Epidémiologie et habitat :

1. Habitat :

Clostridium botulinum est une bactérie tellurique que l'on peut trouver occasionnellement dans l'intestin des animaux(8). Ses spores sont des contaminants pour les légumes, les fruits et d'autres produits(8). Actuellement, le danger majeur

réside dans les conserves familiales, notamment des haricots verts, petits pois, les poissons fumés, les poissons frais gardés sous vide et le jambon cru(8). Entre 1971 et 1978, 567 cas de botulisme ont été déclarés en France dont 15 mortels(8). On considère qu'il y a en moyenne 20 à 50 cas déclarés par an(8).

De plus, la bactérie est ubiquitaire(9). La présence des différents sérotypes de *Clostridium botulinum* est documentée pour tous les continents mais sa répartition géographique est différente en fonction des sérotypes(9). Par exemple, aux Etats-Unis, Le *Clostridium botulinum* de type A est dominant à l'ouest du Mississippi alors que *Clostridium botulinum* de type B est dominant à l'est de ce fleuve(9). Le sérotype E est, quant à lui, plus fréquent dans la région des Grands Lacs et sur la côte nord de l'océan Pacifique(9).

En Asie, des traces des sérotypes A à F ont été détectés dans les sols de Chine et la présence de B, C et E est documentée au Japon(9). Les sérotypes A, B, C D et F ont également été détectés dans les eaux indonésiennes tandis que les sérotypes C et D ont été détectés dans des poissons de mers bordant l'Inde(9).

En Amérique du Sud, le sérotype A semble dominant(9). Par contre, en Europe, il semblerait que ce soit le sérotype B qui prédomine(9).

Sur le continent africain, *Clostridium botulinum* de type A à D a été détecté dans les sols de Zambie et du Kenya(9).

En Australie, des épidémies dues aux sérotypes A, B et D sont également documentées(9).

Il est à noter que *Clostridium botulinum* de type E se caractérise par sa capacité de se développer à de basses températures (2-3°C), c'est pourquoi, ce sérotype se rencontre préférentiellement dans les régions proches du cercle polaire (Alaska, Nord du Canada, Scandinavie, Russie) et au Japon(9).

La forme de réservoir du *Clostridium botulinum* est due au fait qu'il puisse coloniser le tube digestif de certains animaux comme les poissons, les oiseaux ou encore certains mammifères et cela de façon occasionnelle et asymptomatique (9).

2. Épidémiologie :

Le botulisme est une maladie à déclaration obligatoire et chaque cas de botulisme devrait faire l'objet d'une enquête épidémiologique(10).

Le botulisme est rare en France et c'est généralement des cas de botulisme alimentaire. Où la consommation de conserves familiales et celle des produits artisanaux ou de grande distribution sont incriminés(11).

Les autres formes de botulisme sont encore plus rares(11).

Ces dernières années, une forte incidence de botulisme est enregistrée dans le Caucase (Arménie, Géorgie et Azerbaïdjan)(11).

Il faut également noter que ces dernières années des cas sévères ont été enregistrés(11).

La létalité du botulisme est variable selon la toxine en cause, les toxine types A et E étant responsables des formes les plus graves(12).

En France, la létalité rapportée n'a jamais excédé les 6 % depuis les années 1950 et depuis le début des années 1990, les décès par botulisme sont rares(10).

En Algérie, à la fin des années 90, une importante propagation de botulisme suite à la consommation de cachir à Sétif et ses environs a causé l'hospitalisation de plusieurs personnes dont 44 sont décédées(13).

D. Pouvoir pathogène et traitement :

1. Botulisme humain :

Le botulisme est une intoxication due à l'ingestion de la neurotoxine produite par le *Clostridium botulinum*(10).

Les types de botulisme A, B et E sont les plus fréquents chez l'Homme(7). La gravité des signes cliniques dépend de la quantité de toxine botulique ingérée et du type de toxine, le botulisme de type A étant le plus grave avec insuffisance

respiratoire d'installation plus rapide et plus sévère que dans les autres types de botulisme(7).

Quatre formes distinctes sur le plan épidémiologique ont été décrites :

1. -La plus fréquente est le botulisme d'origine alimentaire qui résulte de l'ingestion d'un aliment contenant la toxine botulique préformée(14).
2. -Le botulisme par colonisation, dont la forme la plus connue est le botulisme du nourrisson, est lié à la formation endogène de toxine après germination intestinale de spores de *C. botulinum* ingérées, ceci est dû à l'immaturité de sa flore intestinale(14). Ce botulisme est aussi connu sous le nom de botulisme infantile qui concerne surtout des enfants en bas âge(14). Une souche de *C. botulinum* productrice de BoNT/F est responsable de botulisme intestinal chez l'enfant et chez l'adulte. La dissémination de la toxine est identique à celle déjà décrite (14).
3. -Le botulisme par blessure est causé par le développement de *C. botulinum* et la production de toxine à partir de plaies contaminées. Cette forme est en recrudescence depuis 15 ans chez des usagers de drogues injectables, aux Etats-Unis et dans certains pays européens(10).
4. -Une quatrième forme, le botulisme d'inhalation a été expérimentalement démontré chez des primates. Cette origine, a priori malveillante, résulte de l'inhalation de toxine sous forme d'aérosols(10).

Le temps d'incubation est généralement de 12 à 36 heures mais ce temps peut changer considérablement selon la quantité de toxine ingérée pour varier de 2 heures à 8 jours(10).

Pour ce qui est de la clinique, elle est de prédominance neurologique vu que la toxine inhibe l'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires(10).

On aura en premier lieu des troubles oculaires : -Diplopie

-Troubles de l'accommodation

-Abolition du réflexe photomoteur(10)

On notera parfois des troubles extrinsèques : -Strabisme

-Ptosis

-Ophtalmoplégie(10)

Ensuite, survient une dysphagie avec un sécheresse buccale parfois associée à une dysphonie(10). La constipation, la dysurie et l'asthénie physique sont des signes constants(10).

Dans les formes graves, les paralysies peuvent atteindre les muscles périphériques et respiratoires, nécessitant une assistance respiratoire(10).

2. Botulisme animal :

On peut rencontrer cette maladie chez les bovins, les moutons, les chevaux, les visons et les oiseaux(15).

Une résistance à cette toxine est observée chez le porc(15).

3. Forme particulière « toxi-infection » :

Le germe est alors isolé chez le malade lui-même au niveau de plaies souillées avec gangrène ou au niveau des sites d'injections parentérales (plus de 40 cas aux USA) (7).

Le germe ingéré, par exemple avec des aliments lactés contenant du miel, s'implante dans l'intestin et y sécrète sa toxine. Il y a production de toxine endogène, puis apparition de constipation, de troubles respiratoires et de décès (enfants vers la 12e semaine) (7).

4. Traitement :

Le traitement est prophylactique est se fait après une exposition. Il est basé sur l'immunothérapie passive(16).

Le traitement spécifique est basé sur la sérothérapie ou la thérapie à base d'anticorps. Actuellement, l'antitoxine équine et l'immunoglobuline botulinique humaine sont utilisées pour traiter le botulisme de l'adulte et du nourrisson(16). Une antitoxine trivalente autorisée qui contient des anticorps neutralisants contre les toxines botuliques de types A, B et E et une antitoxine heptavalente expérimentale (A–G) est également utilisées dans le cadre d'une thérapie à base d'anticorps(16).

Récemment, il a été montré que la neurotoxine de type A peut-être potentiellement neutralisée par un Anticorps oligoclonal constitué de seulement trois anticorps monoclonaux(16). Cette découverte pourrait fournir une voie de recherche vers des

médicaments pour prévenir et traiter le botulisme, ainsi que des maladies causées par d'autres agents pathogènes et agents de menace biologique(16).

Type de Botulisme	Mécanisme	Facteur de risque	Intervalle entre l'exposition et les manifestations cliniques	Epidémiologie
Botulisme Alimentaire	Par l'ingestion de la toxine préformée	Aliments artisanaux dont les plus à risque sont les conserves, le miel, les saucisses, les aliments crus, fermentés ou fumés.	2 à 8 jours (typiquement 12 à 72h)	23cas/an aux Etats-unis 2cas/an en Suisse
Botulisme infantile	Par colonisation intestinale à C.Botulinum avec production in situ de la toxine	Age inférieur à 1 an, flore intestinale non complètement formée, exposition au miel (20% des cas)	Indéfinie	80-100cas/an aux Etats-Unis
Botulisme par infection entérique de l'adulte		Anatomie intestinale modifiée, fonctionnement anormal de l'intestin, utilisation d'agent microbien		Rare
Botulisme contracté par blessure	Par colonisation d'une plaie à C.Botulinum avec production in situ de la toxine	Drogues injectées (surtout Héroïne black-tar), en particulier si c'est par voie sous-cutanée	4 à 14 jours.	Incidence en augmentation depuis les années 90. 2cas/an en Suisse.
Botulisme iatrogène	Par injection de la toxine préformée	Injection illicite à haute concentration		Incidence non connue
Botulisme par inhalation	Par inhalation de la toxine préformée	Injection au laboratoire, bioterrorisme		Rare

Tableau 2: Mécanisme, facteur de risque, temps d'incubation et incidence des différents types de Botulisme (17).

E. Caractéristiques bactériologiques :

Le Clostridium botulinum est une bactérie anaérobie strict, elle est donc hypersensible à l'O₂ et ne peut pas se multiplier en présence de l'air(18).

Cette bactérie est complètement dépourvue des enzymes qui inactivent les dérivés toxiques de l'O₂(18).

1. Morphologie :

Le Clostridium botulinum est un bacille à Gram positif (faible) aux extrémités arrondies de 4-8 µm sur 0,9-1,2 µm(19). Il est mobile (6 à 20 cils péritriches) non capsulé(19).

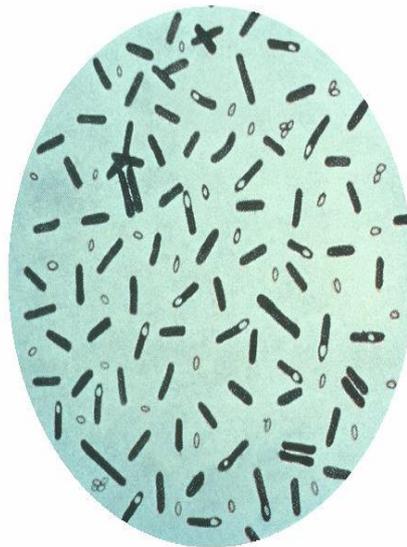


Figure 1: C.botulinum type A sous microscope (73)

2. Culture :

C'est un germe anaérobie strict pour lequel les meilleures conditions de croissance sont une température de 26 à 28°C et un pH alcalin (8 à 8,4) (19).

L'isolement de *C.botulinum* ne peut être réaliser qu'après enrichissement (milieux VF, CMM), chauffage et isolement sur milieu sélectif (gélose au sang ou gélose au jaune d'œuf + néomycine) (20)

3. Aspect des colonies :

Les colonies sont lenticulaires, les parois sont en règle générale lisses mais il se peut qu'elles soient épineuses en oursin(19). La culture se fait sur gélose profonde VF ou VL additionnée de sang ou de jaune d'œuf(19).

En surface les colonies sont circulaires et jaunâtres(19).

4. Isolement :

L'isolement de *C.botulinum* peut être fait soit directement à partir du culot de centrifugation du matériel étudié ; soit après enrichissement de celui-ci dans un milieu convenable (VF ,TGY,CMM ou Cooked meat medium): on pratique l'isolement après avoir démontré la présence de toxine botulique dans le surnagent de culture(20).

Malgré une réalisation facile, Cet isolement ne permet pas d'avoir de bons résultats(20).

L'utilisation de trypsine (0.1%) permet de faciliter la culture de *C. botulinum* E, en inactivant les bactériocines produites par des espèces voisines ou des souches « E-like » qui ont un rôle antagoniste à la croissance de *C. botulinum* E(20).

Pour des souches des groupes II et III, le chauffage peut être remplacé par un traitement à l'éthanol(20).

Il est recommandé d'incuber les cultures d'enrichissements à une température inférieure à la température optimale, par exemple 25°C si le prélèvement a été chauffé, 34°C s'il ne l'a pas été (20).

F. Caractéristiques Biochimiques :

1. Source Energétique :

Glucose, maltose, lévulose... en libérant des acides acétique, butyrique (odeur de beurre rance caractéristique), et en plus faible quantité acide lactique(20).

Les souches de type D sont plus glucidolytiques ; les souches de type C le sont moins(20).

2. Action Protéolytique :

Protéolyse plus ou moins marquée selon les types(20).

On distingue : Des souches protéolytiques, parfois désignées dans la littérature anglo-saxonne « ovolytiques » parce que la protéolyse est aussi détectable sur boîte à l'œuf ou elle se traduit par un éclaircissement du milieu(20). Elles appartiennent essentiellement aux types A, B, F, G (groupes I et V); quelques souches de type C et D ont aussi un faible pouvoir protéolytique. Des souches non protéolytiques, appartenant aux types B, E et F (groupe I); la plupart des souches de type C et D sont non protéolytiques (groupe III) (20).

Les types A et B sont gélatine (+), décarboxylase (+), désaminase (+) ...(19)

Les types C, D et E sont peu protéolytiques. Le type B produit une hémolysine.

Pouvoir Réducteur : -Elevé pour le Type A

- Faible pour le types B , C , E (19)

Groupe de C.botulinum	Types de toxines	Lécithinase	Lipase	Fermentation des sucres	Hydrolyse gélatine
G I	A B F	-	+	+	+
G II	B E F	-	+	+	+
G III	C D	+	+	+	+
GIV C.argentinense	G	-	-	-	+

Tableau 3: caractéristiques des espèces de Clostridium productrice de neurotoxine(19).

G. Sensibilité et résistance aux ATB :

1. Sensibilité :

À l'exception des souches du groupe II, 90 % des souches sont sensibles à la Pénicilline G, Céfaloine, Céfoxitine, Rifampicine, Tétracycline, Chloramphénicol, Métronidazole, Erythromycine, Clinadmycine(19).

2. Résistance :

Toutes les souches résistent à la Gentamicine et à l'acide nalidixique (19) .

Le groupe I : Résistent au Sulfaméthoxazole et au Triméthoprim (19).

H. Spores:

La spore est très thermorésistante(21). Sa destruction nécessite un chauffage à 120°C pendant 15 minutes(21). Ce chauffage joue un rôle crucial dans l'industrie des conserves alimentaires(21).

Elle est ovoïde, déformante, subterminale(19).

La sporulation est favorisée par les conditions de vie difficiles et par l'arginine(19).

La thermorésistance est variable selon les sérotypes, diminuant dans l'ordre suivant C, A, B, D, E ; elle est favorisée par une faible salure (1 à 6 ‰) ou les lipides(19).

La spore résiste aux antiseptiques : un contact avec du formol à 20% pendant 24heures est nécessaire pour détruire les spores(19). Elle est également résistante à pas mal d'agents bactéricides comme l'UV, l'Hypochlorite , l'alcool et les ammoniums quaternaires(19).

C. botulinum sérotype A est l'une des bactéries les plus radiorésistantes(19).

La germination est inhibée par le NaCl (10 à 15 %), certains acides gras et des substances antibiotiques produites par certaines bactéries, tel *B. subtilis*(19).

I. TOXINE :

1. Origines des toxines :

– Elle est sécrétée par la bactérie en phase exponentielle de croissance; elle est en partie endocellulaire et passe secondairement dans le milieu extérieur lors de la lyse des bactéries(19).

– Elle est parfois sécrétée sous forme inactive : protoxines A et E, et activée par des enzymes protéolytiques de la bactérie(19).

– Les milieux utilisés pour obtenir une bonne synthèse de la toxine sont à base d'hydrolysate de caséine ou de bouillon VF glucose à 5 ‰(19).

La température optimale de synthèse est comprise entre 30 et 37°C, elle est inhibée en dessous de 10°C, mais pas par une température « ambiante » de 25°C(19).

– L'optimum de production dans les cultures se situe vers le 6e jour(19).

– La synthèse de la toxine, au moins pour les types C et D, est sous la dépendance de phages lysogènes, les souches non lysogènes n'étant pas virulentes(19).

De même la présence de plasmides a été corrélée notamment avec la production de la toxine G(19).

Type immunologique	Poids moléculaire		
	toxine	sous-unités	
		chaîne lourde	chaîne légère
A	145000	97000	53000
B	167000	104000	59000
Ci	141000	98000	53000
C2		105 000*	50 000*
D	nd	nd	nd
E	147000	102000	50000
F	155000	105000	56000

* toxines différentes n.d. non déterminé

Figure 2: Poids moléculaires des toxines botuliques (d'après Sebald)(19).

2. Structure :

Un polypeptide à deux chaînes, une lourde (H : Heavy) et une légère (L : Light), composent la neurotoxine. Les 2 chaînes (100 kDa et 50 kDa) sont liées par un pont disulfure (22).

Elle est aussi composée de protéines non toxiques dites ANTPs. La toxine est synthétisée sous une forme inactive de 150 000 daltons (monomère). Son activation se fait suite à un clivage protéolytique donnant les deux chaînes lourdes et légères(22).

Le clivage peut avoir lieu en présence de diverses protéinases endogènes de la bactérie ou exogènes (tissulaires) peuvent l'activer(23).

- **La chaîne lourde** : -contient une partie N-terminale qui constitue le domaine de translocation. (Nc) (24).

-et d'une partie C-terminale qui constitue le domaine de liaison. (Hc) (24).

- **La chaîne légère** : constitue le domaine qui a une activité protéase (endopeptidase à zinc) (12).

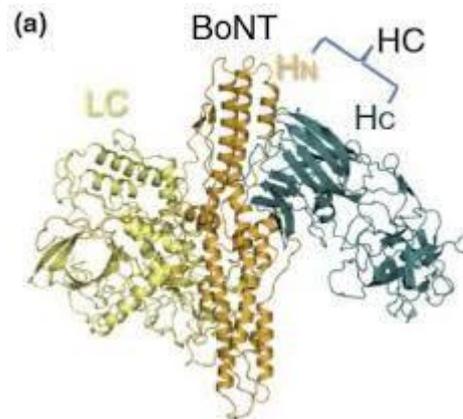


Figure 3: La toxine botulique(74)

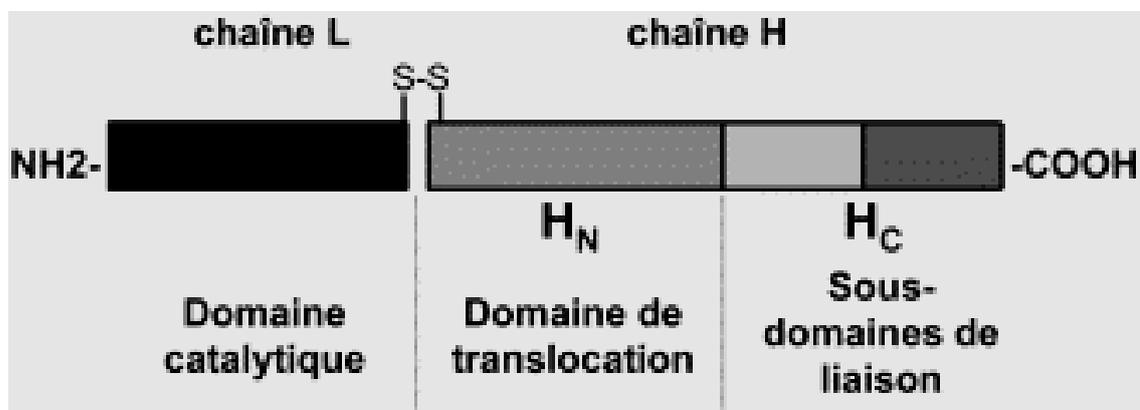


Figure 4: Structure de la toxine botulique (20)

Les protéines non toxiques : Les neurotoxines botuliques (BoNTs) sont produites naturellement sous forme de PTC (Progeniteur Toxin Complexe), qui sont composés de BoNT et de plusieurs composants auxiliaires appelés les protéines associées aux neurotoxines non toxiques (nontoxic neurotoxin-associated protein-NAPs-).

Il existe 3 types de NAPs :

1. Les NTNHA : protéines Non toxique Non Hemagglutinine qui forment avec la toxine botulique le complexe m-PTC retrouvés parmi tous les sérotypes de toxine(24).

2. Les HA : protéines Heamagglutinine qui forment avec la neurotoxine botulique et les NTNHA le complexe L-PTC. Ce dernier est rencontré dans les sérotypes A, B, C, D et G(24).
3. Des protéines codées par un gène orf-X : dont la fonction reste inconnue retrouvées pour les sérotypes A2 et F(24).

Une des principales actions des ANTPs est de stabiliser la BoNT, c'est pour cette raison que la BoTx et non la BoNT est utilisée en clinique(14).

-Rôle du m-PTC :

Son rôle se manifeste dans la Protection de la toxine contre l'acidité et les protéines du tube digestif après absorption par voie orale. En effet, en l'absence de formation de m-PTC la neurotoxine est dégradée plus facilement(24).

Sa dose létale médiane par voie orale (DL50) est réduite de 10 à 20 fois lorsqu'elle forme le m-PTC avec les NTNHA (24).

-Rôle du L-PTC :

Dans le complexe L-PTC, il y'a association de plusieurs protéines HA s'associent formant un complexe HA organisé en 3 bras(24).

C'est en permettant le passage de la toxine à travers la barrière épithéliale pour aller vers la circulation sanguine que ce complexe joue son rôle(24). Effectivement il aurait un rôle dans l'ancrage de L-PTC à la surface des microvillosités intestinales via le mucus grâce à des liaisons glucidiques(24). Par ailleurs le complexe HA permettrait la désorganisation des jonctions entre les cellules épithéliales formant la barrière intestinale(24).

Pour résumer la structure, on peut dire que la chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique tandis que la chaîne lourde a une spécificité sérotypique (25).

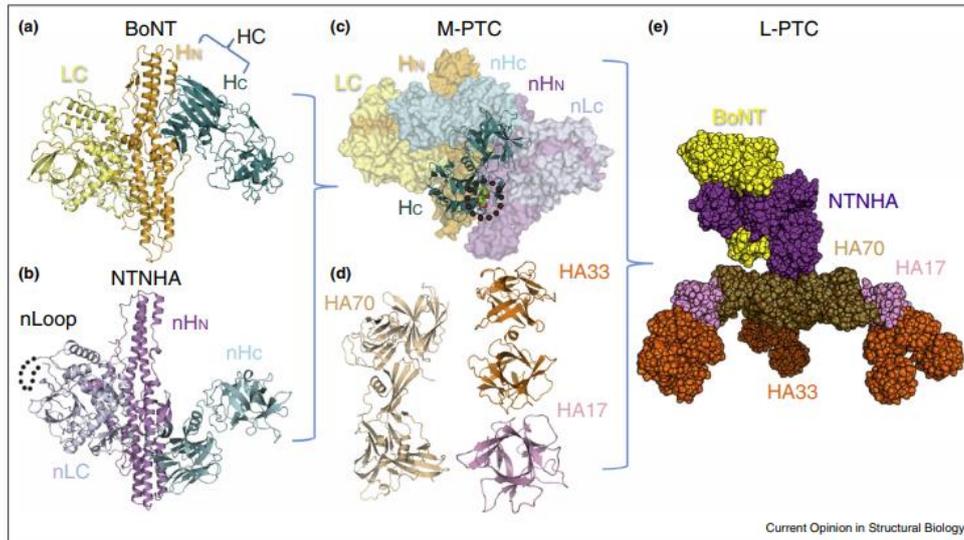


Figure 5 Structure moléculaire de la toxine Botulique et des différentes NAPs.(24).

3. Mécanisme d'action des toxines :

L'effet de la toxine botulique au niveau des terminaisons nerveuses de la jonction neuromusculaire se fait par l'inhibition de l'excrétion de l'acétylcholine provoquant ainsi une rupture de l'émission du signal. Cet enchainement d'inhibitions conduit à une paralysie du muscle(25).

3 étapes sont nécessaires :

- Liaison
- Internalisation
- Inhibition de la libération du neuromédiateur(25)

a) *La liaison :*

La liaison se fait sur les récepteurs membranaires des terminaisons nerveuses(26).

Ce n'est que la chaîne lourde qui est responsable de l'attachement et de l'internalisation par sa partie C-terminale(26). La liaison de la neurotoxine se fait avec une très grande affinité et spécificité(26).

Chaque sérotype possède un récepteur spécifique :

- les sérotypes A, E et F ciblent SV2
- les sérotypes B et G ciblent la Synaptotagmine I et II
- le sérotype C et D (font toujours l'objet de débat) (26)

b) Internalisation et translocation de la chaîne légère dans le cytoplasme neuronal :

L'internalisation se fait par endocytose, puis la chaîne lourde pénètre la membrane vésiculaire pour former un canal à travers lequel la chaîne légère passe dans le cytoplasme(27).

Une fois la toxine internalisée dans la terminaison nerveuse au sein d'une vésicule appelée endosome, la chaîne légère traverse la membrane de l'endosome pour aller dans le cytoplasme de la terminaison cellulaire nerveuse(25). Le passage transmembranaire implique une pompe à proton qui acidifie le contenu de l'endosome et révèle ainsi des régions lipophiles de la chaîne lourde qui lui permettent de passer à travers la membrane tout en restant lié à la chaîne légère(25).

Cette acidification provoque aussi l'exposition des domaines hydrophobes de la chaîne lourde de BoNT favorisant ainsi l'insertion de son domaine N-terminal dans les lipides de la membrane vésiculaire(28). Ceci conduit à la formation d'un pore au travers duquel s'engagerait la chaîne L sous une forme linéarisée(28). La réduction du pont disulfure liant les deux chaînes de la BoNT permet à la chaîne légère de gagner le cytosol.

c) Attaque protéolytique intraneuronale et inhibition de la libération du neuromédiateur :

L'inhibition du largage de l'acétylcholine se fait sous la seule action de la chaîne légère et s'exerce au niveau des protéines de stockage et d'exocytose de l'acétylcholine(25).

La chaîne légère des BoNTs est une endoprotéase à zinc hautement spécifique des protéines du complexe SNARE impliqué dans la fusion des vésicules avec le plasmalemme(28)

Chaque sérotype clive par hydrolyse spécifiquement un site au niveau des protéines de stockage. Ces protéines sont regroupées sous le terme de complexe SNARE (soluble NSF attachment protein receptor), chaque sérotype de toxine agit sur un acide aminé localisé d'une protéine spécifique. Ainsi le sérotype A agit sur la protéine SNAP-25 avec pour site de clivage Gin-Arg, le sérotype B agit sur la protéine VAMP/ Synaptobrevin. La formation et la fusion de la vésicule synaptique avec la membrane présynaptique sont interrompues, et par voie de conséquence la libération par quanta de l'acétylcholine est supprimée(25).

La durée du mécanisme d'action sur plusieurs semaines ferait intervenir un renforcement du clivage protéolytique par un mécanisme enzymatique, la chaîne légère activant des transglutaminases¹⁰ qui modifient le cytosquelette neuronal(25).

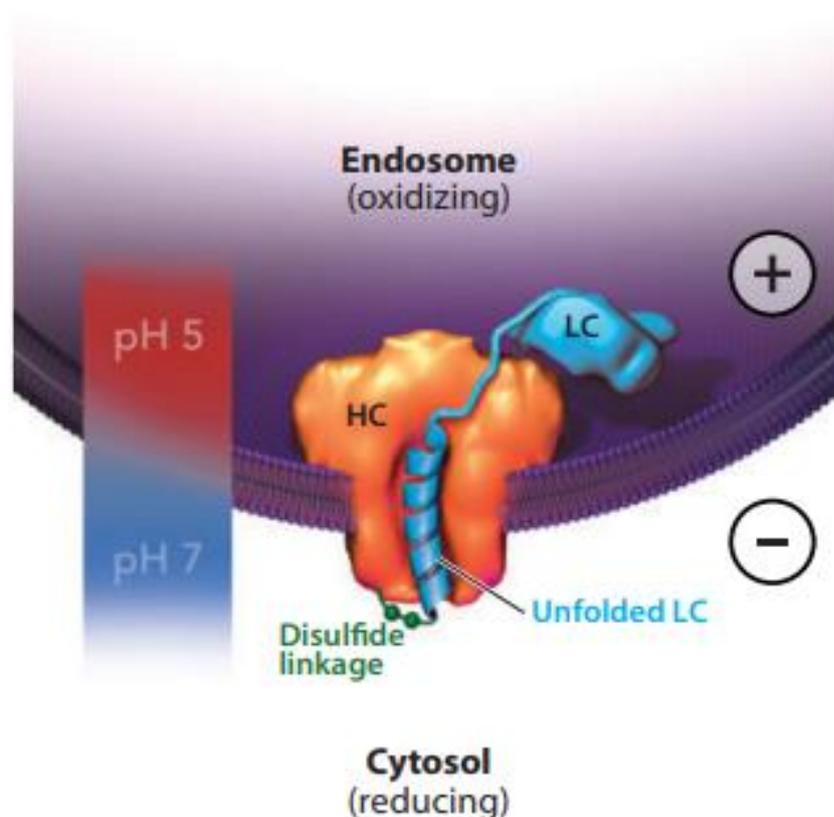
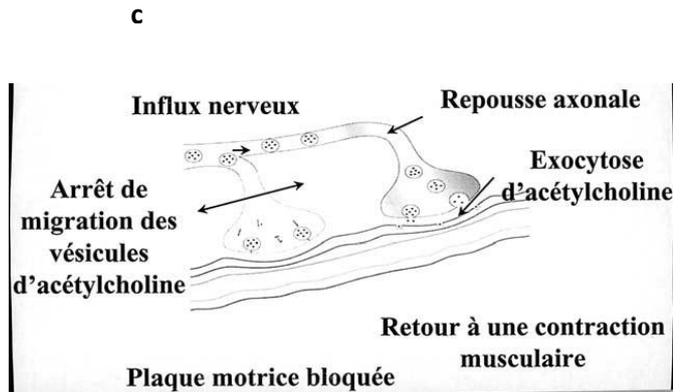
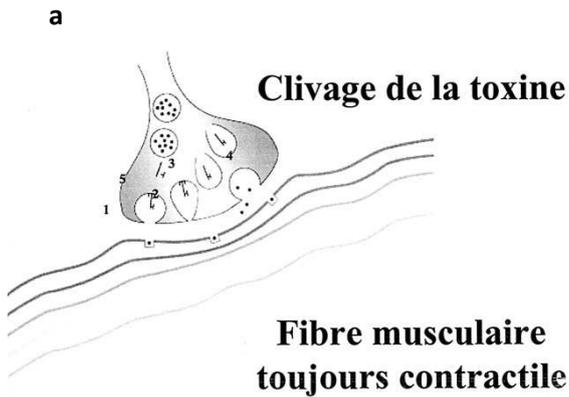
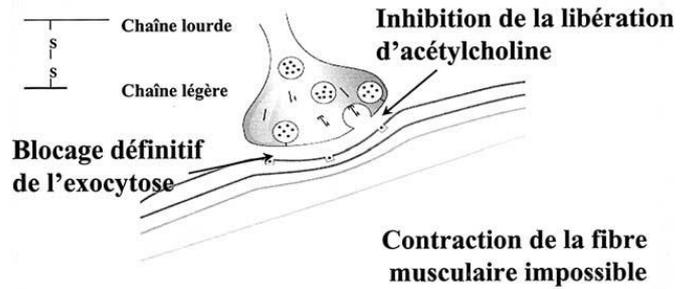
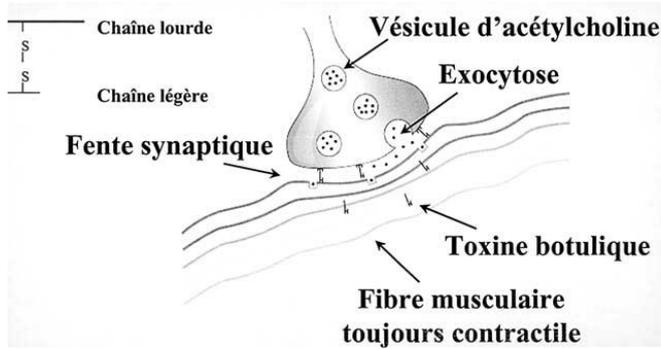


Figure 6: Représentation d'un chaperon moléculaire piloté par le pH à travers les endosomes(74).

Toxine botulique et spasticité



a

c

b

d

Figure 7: Mode d'action de la toxine botulique(32).

a : plaque motrice et toxine botulique injectée dans le muscle.

b : la toxine a été internalisée dans la vésicule présynaptique et la chaîne lourde et la chaîne légère se sont séparées.

c : la chaîne légère vient bloquer la libération d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique ; la contraction musculaire n'est plus possible.

d : repousse axonale par phénomène de sprouting : une nouvelle plaque motrice s'est reconstituée, la contraction est de nouveau possible.

4. Toxicité :

C'est la substance la plus active parmi les produits biologiques connus : 1 mg de toxine A cristallisée représente 31 millions de doses minima mortelles (DMM) pour la souris et 1,2 millions de (DMM) pour le cobaye(19).

5. Dose efficace, toxicité et effets secondaires :

La dose conseillée dépend du type de muscle et de son volume(25). Ainsi, au niveau d'un muscle de la face, la quantité injectée sera de 10 à 20 unités Botox®(25). Au niveau du détrois, la dose injectée est beaucoup plus importante(25). Dans l'hyperactivité vésicale neurogène, elle est de 300 unités Botox® ou 500 à 750 unités Dysport® (25).

6. Stabilité :

Les toxines sont :

- thermolabiles détruites à 80°C en 15 minutes, en 10 minutes à 100°C, les toxines C et D sont les plus thermorésistantes ;
- sensibles aux oxydants (eau de Javel), à la lumière ;
- stables à pH 3, et résistent donc à l'acidité gastrique chez l'homme ; les vautours posséderaient des enzymes digestives détruisant la toxine contenue dans les cadavres(19).

7. Délai d'action et réversibilité de l'effet de la toxine :

Le délai est de 24 à 72 heures avant l'apparition des effets cliniques après une injection(25).

La toxine exerce un effet prolongé mais il s'estompe progressivement après un délai moyen de 5 mois pour le muscle strié et de 9 mois pour le muscle lisse(25).

Toxine botulique et spasticité

La durée d'action est influencée par différents paramètres ; elle augmente avec la dose injectée et la dilution du produit(25).

Une grande diffusion musculaire est assurée par une toxine diluée. Cependant ça nécessite un plus grand volume à injecter(25).

II. CHAPITRE II - LA TOXINE BOTULIQUE EN THERAPEUTIQUE

A. Historique :

La toxine botulique développée initialement à des fins guerrières est devenue une arme thérapeutique importante en neurologie et ses indications se sont considérablement développées en 25 ans (29).

En 1920, le docteur Hermann Sommer (Université de Californie) fait le premier essai de purification de la neurotoxine botulique de type A(29). En 1946, le docteur Lammanna cristallise la neurotoxine de type A et démontre qu'elle est composée d'une unité toxique liée à une protéine non toxique (29).

Et c'est ainsi, grâce à ces travaux, que quelques années plus tard le Docteur Vernon Brooks qui rapporta le premier qu'une injection intramusculaire directe de TB-A dans un muscle hyperactif ex-vivo y induisait une relaxation réversible(30). En 1973 Alan Scott, ophtalmologue, rapportait l'effet d'une injection de Toxine botulique A dans un muscle oculomoteur chez le singe(30). Scott injecte son premier patient atteint d'un strabisme en 1977 et publie ses résultats en 1980 (29).

C'est grâce au docteur Carruthers, en 1982, que l'âge d'or de la toxine botulique commence, avec ses applications esthétiques (31).

En 1984, la Food and Drug Administration donna l'autorisation aux laboratoires Allergan® de commercialiser la toxine américaine appelée Oculinum® avant d'être rebaptisée Botox® en 1989(32).

À la même époque au Royaume-Uni, le laboratoire Speywood® commercialise sa toxine Dysport®; elle est actuellement commercialisée par les laboratoires Ipsen-Beaufour Pharma(29).

Dans les années 90, de nombreux travaux ont été réalisés sur l'efficacité de la toxine dans les dystonies et dans le traitement de la spasticité. Grâce à ces travaux et en particulier à ceux réalisés chez les enfants, d'autres indications sont venues s'ajouter progressivement(33).

Depuis 1998, l'enfant atteint d'infirmité motrice cérébrale et porteur d'un équin dynamique peut, dès l'âge de 2 ans, bénéficier d'une infiltration de toxine Botox® dans les muscles jumeaux(33).

Depuis 2001, l'indication concerne également le muscle soléaire. La toxine botulique Dysport® a obtenu l'AMM chez l'enfant pour le traitement de l'équin spastique en septembre 2001(33).

Toute autre utilisation de la toxine botulique chez l'enfant, notamment au niveau des membres supérieurs, sort du contexte de l'AMM(33).

B. PREPARATION DES MEDICAMENTS

Pour préparer les spécialités à base de toxine botulique, on procède initialement par la culture de *Clostridium Botulinum* sur des milieux à base d'hydrolysat de caséine ou de bouillon VF glucose à 5 ‰(19). La température optimale de synthèse est comprise entre 30 et 37°C(19). L'optimum de production dans les cultures se situe vers le 6e jour(19). La synthèse de la toxine, au moins pour les types C et D, est sous la dépendance de phages lysogènes. De même la présence de plasmides a été corrélée notamment avec la production de la toxine G(19).

Les cultures de *C. botulinum* sont alors fermentées, puis subissent une autolyse qui libère les complexes de toxine botulique. Celles-ci sont ensuite centrifugées, acidifiées et purifiées avant d'être diluées puis lyophilisées(31).

Actuellement, deux fabricants dans le monde fournissent la toxine botulique : le laboratoire Allergan®, qui produit le Botox®, sous forme de flacon contenant 100 U de toxine botulique A, et le laboratoire Ipsen/Biotech, qui produit le Dysport®, avec un flacon de 500 U(31).

C. PRESENTATION DES SPECIALITEES :

Les toxines sont utilisées en petite quantité à des fins thérapeutiques, en tant que myorelaxants périphériques, pour traiter de nombreuses affections liées à une hyperactivité des muscles(34).

La neurotoxine de sérotype A (BoNT/A) est la plus puissante de ces neurotoxines et c'est elle essentiellement qui a été développée dans le domaine thérapeutique, puis dans les indications esthétiques(35).

C'est ce qu'on appelle **Botox**[®] 100 unités par bouteille, préparation américaine de la société Allergan, et les ventes en Allemagne sont assurées par la société Merz à Francfort ou **Dysport**[®] (500 unités par bouteille, préparation anglaise, distribution par Ipsen (Ettlingen pour le marché allemand) (36).

Ces deux produits, dont les unités et les spécificités ne sont pas équivalentes, sont conditionnés en flacons de 100 unités pour le Botox[®] et 500 unités pour le Dysport[®](35). D'autres présentations spéciales pour les traitements esthétiques : Vistabel[®] (Allergan) qui a l'AMM dans cette indication conditionnée en flacon de 50 unités et Azzalure[®] (Galderma), en cours d'obtention de l'AMM, en flacons de 125 unités(35).

Il y a encore une autre toxine de type A, Xeomin[®] (Merz), lancée au Royaume-Uni en 2008 et en Allemagne, qui a la particularité d'être très purifiée, sans complexe protéinique(35).

La toxine botulique B est commercialisée sous le nom de Neurobloc[®] 500 U/ml, sous forme d'une solution injectable (Elan Pharma International)(34); est indiquée surtout pour les indications neurologiques(35).

Caractéristiques	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Myobloc®
Sérotype	A	A	A	B
Cible/Récepteur	SV2/SNAP-25	SV2/SNAP-25	SV2/SNAP-25	Syt II/VAMP
Laboratoire	Allergan	Ipsen	Merz	Elan Pharma
1^{re} approbation	1989	1991	2005	2000
Présentation	Flacon de 100 unités	Flacon de 500 unités	Flacon de 100 unités	2 500, 5 000, 10 000 U
Prix	210 euros	260 euros	154 euros	N. D France USA : 185/ 370/740 \$
Indicatifs esthétiques	Vistabel® 50 unités	Azzalure® 125 unités		
Prix	155 euros	En cours d'AMM		
Taille du complexe	900 kDa	500 kDa	150 kDa	700 kDa
Uniformité	homogène	Hétérogène	Homogène	Homogène
Protéine (ng/flacon)	5 ng/100 U	12,5 ng/500 U	0,6 ng/100 U	25, 50, 100 ng
Excipients	HSA (500 µg) NaCl	HSA (125 µg) Lactose	HSA (1 mg) Sucrose	HSA (500 µg/ml) Succinate sodium NaCl
Stabilisation	Séchage à vide	Lyophilisation	Lyophilisation	Solution NA
Solubilisation	Sol.saline	Sol. saline	sol. saline	5,6
pH	7,3	6-7	~ 7	

Tableau 4: Les différentes toxines botuliques et leurs spécificités (35).

1. Dosage et activité spécifique :

Les chercheurs et les cliniciens se sont aperçus qu'à quantité d'unités égale, le Dysport® était moins efficace que le Botox® et qu'il fallait donc augmenter le nombre d'unités pour obtenir la même efficacité(35).

- Le laboratoire Allergan fournit la toxine Botox® d'origine américaine dont les doses sont exprimées en **unités Allergan**(33).
- Le laboratoire IPSEN fournit la toxine Dysport® d'origine anglaise dont les doses sont exprimées en **unités Speywood**(33).

Les unités de chaque laboratoire sont donc spécifiques pour la préparation concernée et ne doivent pas être interchangées avec d'autres préparations de toxine botulique(37).

Les unités de toxine botulique sont exprimées en mouse unit (mU). Par définition, une mouse unit (allergan ou speywood) correspond à la quantité de toxine qui, administrée par voie intra-péritonéale, est capable de tuer 50% d'un groupe de dix-huit à vingt souris. Cette définition est celle de la dose létale 50 (DL50) de la toxine botulique(38)

Bien que l'activité de Dysport® soit également déterminée via la DL50 de la souris, les unités des deux préparations ne sont pas identiques. En règle générale, une unité de Botox® correspond à environ 4 unités de Dysport®(36).

L'UM des différents sérotypes et préparations de BTX est très différente pour différentes indications et ne peut en aucun cas être approximée. Un facteur de conversion de 1 MU Botox® \approx 4 MU Dysport® \approx 50 MU NeuroBloc® n'a jusqu'à présent été établi que pour le traitement de la dystonie cervicale. Cela ne peut pas être automatiquement transféré à d'autres muscles ou zones d'indication(39).

L'activité spécifique peut également être définie par le nombre d'unités contenues par nanogramme de protéine (complexe toxine-hémagglutinine)(29). Botox® possède une activité spécifique de 2,5 U, alors que Dysport® montre une activité de 40 U(29). Cette différence provient de la technique de purification des protéines utilisée par Speywood qui obtient une activité pharmacologique plus puissante pour le même poids en protéine(29).

2. Reconstitution et conservation :

La conservation de la toxine botulique non reconstituée s'effectue au réfrigérateur entre +2 et +8 °C(29).

Neurobloc® existe sous forme d'une solution prête à l'emploi(40).

Dysport® et Botox® se présentent sous forme d'un lyophilisat et doivent être reconstituées à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0.9%(40). Le volume utilisé dépendra de la concentration du produit. Il est préconisé une dilution

à 2,5 ml (20 U pour 0,1 ml) ou 1 ml (50 U pour 0,1 ml) pour le Dysport® et à 1 ml pour le Botox® (20 U pour 0,1 ml) ou 2 ml (5 U pour 0,1 ml)(29).

Une fois reconstituée, les deux solutions doivent être conservées au réfrigérateur entre +2 et +8° et utilisées dans un délai de 4 heures après la reconstitution à température ambiante(40).

3. Traitement par la toxine botulique :

La toxine botulique doit être utilisée dès qu'il existe une gêne fonctionnelle. Elle doit être associée à une rééducation fonctionnelle ciblée(29). Le traitement par la toxine nécessite une bonne connaissance anatomique et une bonne analyse du mouvement anormal(29).

Il n'est pas nécessaire d'injecter tous les muscles contractés ; il faut cibler les muscles qui sont responsables du mouvement initial et nommés « muscles inducteurs » par certains(29).

Les techniques d'injection sont très opérateur dépendant : repérage clinique aidé par la palpation et guidé par la mobilisation de l'aiguille engendrée par les mouvements passifs, électromyogramme (EMG) de détection ou électrostimulation à l'aide d'une aiguille gainée sauf à son extrémité permettent le repérage et l'injection dans le même temps(41).

Les posologies de la toxine botulique sont variables selon l'indication, le volume du muscle, le nombre de muscles injectés(29). Chaque injecteur a ses techniques personnelles, et les dilutions sont variables. Afin d'éviter les erreurs, il vaut mieux utiliser toujours la même dilution(29).

a) BOTOX® :

Cette spécialité se présente sous forme d'un lyophilisat de toxine botulique de type A pour usage parentéral(42) ; associé à l'albumine humaine et au chlorure de sodium comme excipients(43).

La forme pharmaceutique du Botox® est une poudre pour solution injectable stérile et blanche(43).

Il se conserve 36 mois au réfrigérateur (2 à 8 degrés) mais après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C(43).

Les indications sont :

- *Chez l'adulte (44):

- Dysfonctions vésicales :
 - ✓ Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :
 - Les patients blessés médullaires,
 - Les patients atteints de sclérose en plaques.
 - Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :
 - ✓ 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenterie sur 3 jours, et fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.

-*Chez l'adultes et l'enfants de plus de 12 ans (44) :

- Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente.
- Blépharospasme.
- Spasme hémifacial.
- Torticolis spasmodique.
- Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

-*Chez l'enfant à partir de 2 ans(44) :

- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs. »

b) DYSPORT® :

Cette spécialité est une poudre de solution injectable stérile constituée de toxine botulique de type A ; de l'albumine humaine en solution et du lactose monohydrate ayant un rôle d'excipient (43).

Le DYSPORT® se conserve, pendant 24 mois, au réfrigérateur et, ne doit en aucun cas être congelé(43). La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement(43).

Les indications sont (45) :

-*Chez l'Adulte :

- Blépharospasme,
- Spasme hémifacial,
- Torticolis spasmodique,
- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

-*Chez l'enfant à partir de 2 ans (45):

- Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs.

L'effet clinique apparaît 48 heures après l'injection. Il est à son maximum de 8 à 15 jours plus tard. La durée d'action varie entre 2 et 6 mois(43).

c) NEUROBLOC :

Ce médicament est une solution injectable, prêt à l'emploi ; chaque ml contient 5000 U de toxine botulique de Type B(46). Les excipients de cette spécialité sont le succinate de di-sodium, le chlorure de sodium, l'albumine humaine sérique, l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour les préparations injectables(46).

Le NEUROBLOC® est une solution transparente, incolore à jaune pâle, conditionné en flacon en verre de type I de 3,5 ml, avec bouchon siliconé en caoutchouc butyle recouvert d'un opercule en aluminium serti. Il se conserve 5 ans, au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine destiné à la vente(46).

NeuroBloc est indiqué dans le traitement de la dystonie cervicale (torticolis) chez l'adulte(46).

d) **VISTABEL®**

Cette spécialité est une poudre de solution injectable constituée de toxine botulinique de type A, d'albumine humaine et de chlorure de sodium en excipients(47).

La prescription de ce médicament est réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie, en chirurgie de la face et du cou et en chirurgie maxillo-faciale(47).

Ce médicament doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) (47).

Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement ou dans les 4 heures si elle est conservée entre + 2 °C et + 8 °C(47).

La solution est reconstituée avec du sérum physiologique(47).

Elle doit être injectée par voie intramusculaire(47).

Injectée localement, elle est utilisée dans le traitement des rides apparaissant entre les sourcils lors de leur froncement, chez l'adulte de moins de 65 ans(47).

D. TOXICITE :

1. Toxicité aigüe :

C'est la substance la plus active parmi les produits biologiques connus : 1 mg de toxine A cristallisée présente 31 millions de DMM (Dose Minimum Mortelle) pour

la souris et 1,2 millions de DMM pour le cobaye(46). En 1920, Scott et Suzuki ont démontré 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. De plus, 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(48)(49).

2. Toxicité immunologique :

Un des problèmes récurrents quant à l'utilisation de la BoNT sur le long terme est de savoir dans quelle mesure cela peut induire une allo-immunisation par développement d'anticorps (AC) neutralisants anti-BoNT qui pourrait ainsi en limiter l'efficacité (notion de résistance secondaire)(50). L'immunisation à la toxine est un phénomène relativement rare. Elle est suspectée devant l'absence de réponse à une injection après une période d'efficacité plus ou moins longue du traitement(41). Cette résistance secondaire à la BoNT est favorisée par un certain nombre de facteurs : l'intervalle court entre deux visites, l'administration de doses « booster » si l'efficacité optimale n'est pas rapidement atteinte (injection d'une forte dose en complément de la dose administrée 10 à 15 jours plus tôt), l'augmentation progressive et rapide des doses d'une visite à l'autre, une dose cumulée élevée(50). Il s'agit d'une liste non exhaustive de facteurs prédictifs et il est probable qu'il en existe d'autres encore inconnus, notamment des facteurs individuels(50). Cependant, la production d'anticorps, notamment lorsqu'ils sont présents à une faible titration, n'est pas obligatoirement corrélée à une perte d'efficacité clinique(50). Leur impact clinique négatif n'est ainsi palpable que lorsqu'ils sont présents à des titres élevés(50).

E. Indication de la toxine botulique :

La toxine a de nombreuses indications, mais seul un petit nombre d'entre elles ont obtenu l'AMM(29). En pratique courante, la plupart des indications sont hors AMM et les injections sont faites sous la responsabilité du médecin injecteur(29).

Indications de la toxine botulique en dehors de l'autorisation de mise sur le marché.	Indications des différentes toxines botuliques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.
<p>Dystonies focales : Crampe de l'écrivain Dystonies oromandibulaires, Dysphonies spasmodiques Bruxisme Tics moteurs Myoclonies du voile Syndrome de Frey Hypersialorrhées Fibromyalgies Céphalées de tension Lombalgies Hyperhidrose palmaire Achalasie Dysfonctionnement du sphincter d'Oddi Fissure anale Vaginisme</p>	<p>Botox®, Dysport®, Neurobloc® •Torticolis spasmodique Botox®, Dysport® •Blépharospasme •Spasme hémifacial •Pied équin chez l'infirme moteur cérébral •Spasticité des membres supérieurs et inférieurs Botox® •Strabisme, paralysie oculomotrice récente, myopathie hyperthyroïdienne récente •Hyperhidrose axillaire sévère Vistabel® •Rides verticales inter-sourcilières observées lors du froncement des sourcils, lorsque ces rides entraînent un retentissement psychologique important chez le patient</p>

Tableau 5: Tableau récapitulatif des différentes indications de la toxine botulique sous l'AMM et en dehors de l'AMM(29).

1. LA DYSTONIE ET LES TROUBLES DU MOUVEMENT ASSOCIÉS :

La toxine botulique a d'abord été acceptée sur le plan clinique en raison des avantages marqués qu'elle procurait aux patients atteints de dystonie ; un trouble neurologique dominé par des contractions musculaires répétitives et structurées produisant des mouvements et des postures anormaux(51). Bien que certains patients atteints de dystonie primaire ou secondaire s'améliorent avec la lévodopa, les anticholinergiques, le baclofène et les relaxants musculaires, les injections de toxine botulique sont désormais considérées comme le traitement de choix chez la plupart des patients atteints de dystonie focale ou segmentaire(51).

Les dystonies se classent en fonction de leur âge de début, de leur distribution et de leur étiologie(29).

On parle de dystonie primaire lorsque la dystonie est le seul symptôme (seule la présence d'un tremblement est tolérée). Les dystonies primaires sont familiales ou idiopathiques(29).

Les formes secondaires sont dues à un accident néonatal, une encéphalite, un traumatisme, une hypoxie, une tumeur, une prise médicamenteuse ou toxique etc(29).

Les myorelaxants et les anticholinergiques sont réservés aux cas sévères. La kinésithérapie, en revanche, tient une place importante dans le traitement, en association aux injections, en particulier le torticolis et les dystonies de fonction(29).

a) Dystonie oromandibulaire

Il s'agit d'une dystonie des muscles péribuccaux qui entrave la parole, la mastication et la déglutition. On distingue dystonie oromandibulaire en fermeture et en ouverture(29). Les muscles impliqués dans la dystonie oromandibulaire en fermeture sont les masséters, les muscles temporaux et les ptérygoïdiens internes(29).

Le masséter est un muscle puissant qui peut nécessiter 200 U de Dysport® et 70 U de Botox®(29).

Elle s'améliore rarement avec un traitement médicamenteux, et il n'y a pas de traitements chirurgicaux. Une injection de toxine botulique dans le masséter et le temporal chez les patients présentant une fermeture dystonique de la mâchoire ou le complexe musculaire sous-mental et les muscles ptérygoïdiens latéraux chez les patients souffrant d'une dystonie d'ouverture de la mâchoire améliore souvent les symptômes du syndrome et d'autres problèmes bucco-dentaires, ainsi que la dysarthrie et les difficultés de mastication(51).



Figure 8: Dystonie oro-mandibulaire en ouverture(75).

b) Le spasme hémifacial :

Le spasme hémifacial est une autre indication de traitement par la toxine botulique. Contrairement au blépharospasme, qui est une forme de dystonie faciale, le spasme hémifacial est systématiquement unilatéral et est généralement causé par la compression ou l'irritation du nerf facial par une artère aberrante ou une vascularisation anormale autour du tronc cérébral ou une autre pathologie structurelle locale(51).



Figure 9: : Spasme hémifacial gauche (29).

c) **Blépharospasme**

Le blépharospasme est une dystonie focale de l'orbiculaire des yeux(29). Dans la grande majorité des cas, le blépharospasme est essentiel ou primitif(29). Néanmoins, des causes très diverses ont été rapportées : traumatismes obstétricaux, traumatismes cérébraux, encéphalites, maladie de Wilson, irritations oculaires(29). Il s'agit d'une pathologie bilatérale (exceptionnellement unilatérale) qui se caractérise par des mouvements involontaires répétés en fermeture des yeux(29). L'association d'un blépharospasme à une dystonie oromandibulaire constitue le syndrome de Meige(29).

La toxine botulique est le traitement de première intention du blépharospasme(29). La plupart des patients parviennent à un confort de vie acceptable avec seulement 2 à 4 injections par an et de façon stable(52).

Les doses utilisées sont en moyenne de 60 U Dysport® ou de 26 U Botox® pour l'hémispasme facial et 100 U Dysport® ou de 25 U Botox® pour le blépharospasme(41).



Figure 10: Blépharospasme(29) .

d) La dystonie cervicale

Également appelée torticolis, est l'une des dystonies primaires les plus courantes(51).

Des résultats optimaux sont obtenus lorsque, sur la base d'une évaluation neurologique minutieuse, seuls les muscles concernés sont injectés avec une dose appropriée. Grâce à l'intervention précoce de la toxine botulique chez les patients atteints de dystonie cervicale, les contractures permanentes du cou sont désormais rares et un traitement chirurgical, tel que la dénervation périphérique sélective, est rarement nécessaire(51).

Les injections de TB permettent dans la majorité des cas de diminuer l'amplitude et la sévérité des spasmes, une diminution ou une disparition des douleurs occasionnées par la dystonie et une amélioration significative de la qualité de vie qui reste stable dans le temps à condition de renouveler les injections à un rythme qui doit être adapté pour chaque patient en fonction de l'évolution de ses symptômes(52). En moyenne, il faut une injection tous les 3 mois et demi ou 4 mois au début du traitement, puis tous les 4 à 6 mois lorsque le résultat est stable(52). Les doses utilisées varient de 100 à 240 U Botox, 400 à 600 U Dysport® et 5 000 à 10 000 U Neurobloc® (41). L'effet secondaire principal dans cette indication est la dysphagie, retrouvée dans 2 à 28 % des cas(41).

e) Crampe de l'écrivain

La crampe de l'écrivain est une dystonie focale de fonction(29).

Le traitement des crampes de l'écrivain est difficile ; le traitement s'adapte au cas par cas(29).

Lorsqu'il s'agit d'une crampe simple, avec un ou deux muscles impliqués, on peut proposer un traitement d'emblée par la toxine(29). Dans les cas complexes, ou aucun muscle déclencheur ne peut être mis en évidence, une kinésithérapie doit être proposée en première intention, afin de permettre au patient de percevoir les gestes à effectuer pour aller contre sa dystonie(29).



Figure 11: Crampe de l'écrivain(29).

Ces dystonies sont les plus difficiles à traiter par la toxine, probablement du fait du nombre important de muscles impliqués(29). Il faut bien sélectionner les muscles concernés par la crampe et trouver la dose minimale efficace pour faire disparaître le spasme sans altérer les fonctions motrices, de l'ordre de 40 à 80 unités Dysport® par muscle, en tenant également compte de la dose totale(29).

Les muscles qui sont injectés sont repérés préalablement par une étude électromyographique, l'injection pouvant se faire lors de l'enregistrement électromyographique au cours de l'écriture(29).

f) Dysphonie spasmodique

Il s'agit d'une dystonie focale du larynx qui survient le plus souvent chez la femme autour de 40 ans.

La toxine botulique est le traitement de première intention des dysphonies spasmodiques. L'injection se fait en un point de façon bilatérale dans les muscles impliqués sous contrôle électromyographique par voie percutanée. 20 U Dysport® ou 7 U Botox® dans les deux thyroaryténoïdiens ; 60 U Dysport® ou 20 U Botox® dans les cricoaryténoïdiens postérieurs de façon uni- ou bilatérale en fonction de l'intensité de la dysphonie.

Dans les autres dystonies segmentaires, héli-dystonies ou généralisées, l'indication de TB peut se poser ponctuellement à chaque fois que la dystonie entraîne une contraction musculaire focalisée douloureuse, mais le plus souvent les indications sont limitées(52).

2. SPASTICITE

Cette indication sera développée dans le chapitre suivant.

3. TREMBLEMENT

Certains tremblements d'action qui sont invalidants peuvent parfois justifier des injections de toxine lorsque le traitement médical est insuffisant (53). Aux membres supérieurs, on utilise ce traitement pour certains tremblements intentionnels de la sclérose en plaques fort invalidants, mais avec des résultats généralement modestes car il existe le plus souvent un déficit moteur sous-jacent qui est démasqué(29).

Au niveau de la face, le tremblement isolé du menton est une bonne indication(29).

4. LES TICS

Les injections de toxine ne seront envisagées que lorsqu'il existe une plainte du patient(53). Il s'agit le plus souvent d'une gêne sociale ou esthétique car le tic moteur n'entraîne généralement pas de gêne fonctionnelle pour le tiqueur(53). Il peut voir des clignements des yeux qui paraissent incessants mais le tiqueur peut lire ou regarder la télévision, contrairement à un patient atteint de blépharospasme qui est très gêné dans ses activités quotidiennes(53). Dans les cas où une réelle gêne existe, il s'agit plutôt de tics dystoniques et la toxine peut améliorer une partie des symptômes(53).

5. ESTHETIQUE

Une dérive de l'action en neurologie de la toxine botulique a été faite à partir de la constatation de la disparition des rides, en particulier périorbitaires, chez les patients traités pour un blépharospasme ou un spasme hémifacial(29).

La toxine botulique A Vistabel® des laboratoires Allergan a l'AMM pour le traitement des rides verticales intersourcilières observées lors du froncement des sourcils, lorsque ces rides entraînent un retentissement psychologique important chez le patient(29).

Les publications scientifiques dans le domaine de l'esthétique sont également très nombreuses et reposent pour certaines sur des données scientifiques sérieuses(29). Les résultats obtenus entre des mains expertes sont excellents ; au fil des années, les points d'injection et les doses se sont précisés, et les visages figés inexpressifs des premiers temps ont laissé la place à des visages plus lisses mais toujours capables d'expressions(29). Les injections sont, soit utilisées en première intention, soit en complément d'un autre acte de rajeunissement du visage(29).

La toxine est également utilisée en chirurgie réparatrice ; en préopératoire, l'injection de toxine permet un relâchement de la peau qui secondairement permettra une bien meilleure cicatrisation, en particulier au niveau du visage(29).

6. VESSIE NEUROLOGIQUE

En neuro-urologie, la toxine est également utile dans le traitement de la dyssynergie vésico-sphinctérienne ou plus récemment de l'hyperactivité du détrusor(41).

7. LA DOULEUR

Le rapport récent de l'American Academy of Neurology (ANN) fondé sur 11 études contrôlées réalisées dans les céphalées conclut que la TB est probablement inefficace dans les migraines épisodiques, les céphalées chroniques de tension et qu'il n'y a pas suffisamment d'études pour conclure dans les céphalées chroniques quotidiennes.

F. Précaution d'emploi

Les toxines botuliques sont administrées par un médecin spécialiste ayant une expérience de l'utilisation de la toxine botulique(34).

La toxine botulique est administrée par voie intramusculaire stricte et ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin(34).

G. Interactions médicamenteuses

Les associations médicamenteuses déconseillées avec la toxine botulique sont :

Curares	Aminosides	Les aminoquinoléines (chloroquine)	La ciclosporine
Les patients ayant reçu des injections de toxine botulique nécessitent un monitoring de la curarisation à cause de réponses inhabituelle dans l'effet des curares sur eux.	Potentialisation de l'effet de la toxine botulique et ainsi que la diminution de la libération de l'acétylcholine	Diminution de l'effet de la toxine botulique en empêchant sa fixation et son internalisation au niveau de la synapse du motoneurone.	Potentialisation de l'effet de la toxine botulique en raison de son pouvoir bloquant sur certains canaux calcique musculaires ou présynaptiques.

Figure 12: Interactions médicamenteuses déconseillés avec la toxine botulique (54)

H. Effets indésirables :

Les effets secondaires sont liés à la diffusion régionale ou générale de la toxine(41).

On note des effets indésirables (EI) locaux, c'est-à-dire survenant au niveau du site d'injection (ex. : érythème ou douleur) ou à son voisinage, par diffusion de la BoNT vers des muscles situés à proximité du muscle cible. Par exemple, dans la dystonie cervicale, l'injection de BoNT dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien peut induire une dysphagie par diffusion de la BoNT dans les muscles pharyngés(50). Trois cas de botulisme ont été décrits après injections pour dystonie cervicale(41). Des effets

végétatifs sont possibles: sècheresse buccale, troubles de l'accomodation, constipation, rétention urinaire(41). Ces EI locaux dépendent essentiellement de l'expertise de l'injecteur qui va permettre d'optimiser le ciblage du muscle à injecter, mais également du type commercial de BoNT utilisée(50).

Les EI systémiques peuvent être plus gênants et comprennent en général : fatigue, nausées, malaise, syndrome pseudo-grippal, mais également bouche sèche ou constipation. Rarement, des cas de botulisme quasi expérimental ont été décrits(50).

De la même manière que le bénéfice induit par la BoNT est transitoire, les EI, locaux comme systémiques, sont réversibles(50). Ces effets secondaires semblent plus fréquents avec la toxine B, dont la diffusion est meilleure, qu'avec la toxine A(41). Les effets secondaires sont dose-dépendants et disparaissent généralement en quelques jours(34)

I. CONTRE INDICATIONS (33)

Contre-indications absolues :

- **Encombrement bronchique majeur** chez l'enfant polyhandicapé à la toux faible, en raison du risque de faiblesse générale transitoire au décours de l'infiltration. Cette contre-indication n'est pas mentionnée dans l'AMM(33),
- **myasthénie**(33),
- **allaitement** : l'innocuité de la toxine botulique chez la femme allaitante n'est pas démontrée(33).

Contre-indications relatives :

- **Grossesse**, en l'absence de donnée de tératogénèse chez l'animal(33),
- **aminosides**, dont on sait qu'ils aggravent les manifestations du botulisme(33),
- dans le passé, l'utilisation du curare en cas d'anesthésie générale au décours de l'injection était déconseillée en raison d'un risque théorique de potentialisation. Avec le recul et en l'absence d'accident rapporté, cette association n'est plus déconseillée(33).

Non-indications :

- Rétraction musculaire non associée à des contractions anormales(33),
- Viscosité musculaire de type rapide : la moindre contraction, même brève, est suivie d'une résistance prolongée à l'étirement passif, qui ne cède qu'après plusieurs

étirements. Tout laisse croire qu'il existe une exagération tonique du réflexe d'étirement. C'est la principale cause d'échec de la toxine botulique(33).

III. Chapitre III : La Spasticité

A. L'HYPERTONIE :

1. Définition :

Le syndrome pyramidal se caractérise par l'association de signes déficitaires (traduisant l'atteinte du faisceau cortico-spinal) et de signes de spasticité (liés à la libération d'activités motrices réflexes normalement inhibées par la voie cortico-spinale)(55).

La survenue de ces deux composantes peut être synchrone (en cas d'atteinte lentement progressive) ou décalée dans le temps (en cas d'atteinte aiguë). Dans ce dernier cas, la paralysie est d'abord flasque (hypotonie) puis spastique (hypertonie pyramidale)(55).

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) (55).

2. DIFFÉRENTS TYPES D'HYPERTONIE :

L'hypertonie pyramidale, aussi appelée **hypertonie spastique** ou **spasticité**, est due à une lésion de la voie pyramidale(56). Elle est accompagnée d'autres signes (hémiparésie, etc.) constituant le syndrome pyramidal. C'est une hypertonie élastique(56).

Elle est appelée ainsi car si le médecin essaie, par exemple, de déplier le coude du patient, une résistance s'amorce puis augmente de plus en plus et l'avant-bras revient brusquement à sa position de départ quand on le relâche(56).

L'hypertonie extrapyramidale, ou **hypertonie plastique**, est due à un mauvais fonctionnement du système nerveux extrapyramidal, qui commande le tonus musculaire et les postures du corps. Elle fait partie d'un ensemble de signes appelé syndrome extrapyramidal, dont la cause typique est la maladie de Parkinson(56). Cette hypertonie est appelée plastique car si le médecin essaie de déplier le coude du patient, la résistance du bras s'exerce avec une force constante et il n'y a pas de retour de l'avant-bras à la position de départ(56).

B. La spasticité

1. Définition de la spasticité :

La spasticité est l'un des composants du Syndrome Pyramidal. Elle est définie comme un trouble moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement associée à une exagération des réflexes tendineux secondaire à une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement (57) ce qui entraîne une raideur et une difficulté à mobiliser les articulations , ainsi qu'une réduction de la force motrice(58).

2. Physiopathologie et causes de la spasticité :

La spasticité se produit souvent en association avec les troubles qui affectent le cerveau ou la moelle épinière du système nerveux central. Ceux-ci peuvent comprendre(59) :

- Adréno-leucodystrophie
- Infirmité motrice cérébrale
- Hydrocéphalie
- Sclérose en plaques
- Maladie Neuro-dégénérative
- Maladie de Parkinson
- Phénylcétonurie
- Displégie cérébrale infantile
- Moelle épinière attachée
- Tumeur du système nerveux central
- Les maladies du motoneurone supérieur

Des blessures à la moelle épinière ou le cerveau peuvent aussi affecter les nerfs périphériques et entraîner l'inhibition des nerfs dans l'endroit affecté. Par exemple, une rappe peut mener à l'approvisionnement en oxygène insuffisant au cerveau, menant aux dégâts matériels permanents(59).

Elle peut être déclenchée par :

Le stress, la fatigue, une humidité ou une chaleur élevée, le froid extrême et le port de vêtements trop serrés(60).

3. Manifestations cliniques :

- Mouvements involontaires pouvant inclure :
 - Des spasmes : contractions musculaires involontaires brusques et/ou continues qui peuvent gêner les mouvements et parfois être douloureuses(61).
 - Un clonus : série de contractions rapides et réflexes obtenues par étirement brusque de certains muscles et dont le caractère inépuisable témoigne d'une lésion du faisceau pyramidal. Contrairement aux mouvements anormaux un clonus ne survient pas de façon spontanée mais est déclenché normalement par un test de réflexe(61).
 - Des co-contractions : mouvements involontaires d'un membre ou d'une partie d'un membre pendant qu'un autre membre ou une autre partie du membre est déplacé(e) (61).
- Contracture : contraction permanente des muscles des tendons due à une raideur et des spasmes permanents et sévères(61).
- Posture anormale pouvant générer des difficultés, par ex. pour positionner les membres ou se laver les mains(61).
- Déformations osseuses et articulaires(61).
- Douleur(61).

4. Evaluation de la Spasticité :

L'évaluation de la spasticité est clinique, et sera interprétée suite à une détection d'une résistance à l'extension du muscle(62).

En raison des divers critères de la spasticité, il faut bien connaître l'expérience de la personne en matière de spasticité et effectuer une évaluation clinique approfondie. Les échelles de mesure de la spasticité chez les blessés médullaires les plus fréquemment utilisées dans la pratique clinique sont les suivantes : la Modified Ashworth Scale (MAS), la Ashworth Scale (AS), la Penn Spasm Frequency Scale

(PSFS), la Visual Analogue Scale (VAS), la Spinal Cord Assessment Tool for Spastic reflexes (SCATS), la Wartenberg Pendulum Test (WPT) (63).

Plusieurs échelles d'évaluation sont connues à ce jour :

a) Echelle d'Ashworth:

L'*Ashworth Scale* a initialement été développée au début des années 1960 par Bryan Ashworth pour estimer l'efficacité de médicaments antispastiques auprès de clients avec la sclérose en plaques. C'est une échelle de 5 points, avec un niveau de score de 0, 1, 2, 3 ou 4, on peut aussi la trouver sous le nom « échelle d'Ashworth Initiale »(62).

<u>1</u>	Tonus musculaire normal
<u>2</u>	Augmentation discrète du tonus musculaire (sensation d'accrochage)
<u>3</u>	Augmentation modérée mais aisément perceptible
<u>4</u>	Augmentation considérable du tonus
<u>5</u>	Spasticité permanente en flexion ou en extension.

b) Echelle d'Ashworth modifiée :

En 1987, Bohannon et Smith ont ajouté le niveau « +1 » et ont proposé de légères modifications au niveau de la définition de chaque score afin d'augmenter la sensibilité de la mesure et faciliter la cotation. La nouvelle mesure a ensuite été appelée la *Modified Ashworth Scale* et est considérée par plusieurs comme l'étalon de mesure pour évaluer la spasticité(62).

0	Tonus musculaire normal
1	Discrètes augmentation du tonus musculaire se manifestant par un accrochage discret ou une résistance minime en fin de mouvement, lorsque le membre atteint est mobilisé en flexion ou en extension
1'	Discrètes augmentation du tonus musculaire se manifestant par un accrochage discret suivi par une résistance minime pendant au moins la moitié du reste du mouvement ;
2	Augmentation plus marquée musculaire tout au long du mouvement, mais permettant une mobilisation facile du membre atteint ;
3	Augmentation considérable du tonus qui rend la mobilisation passive difficile ;
4	Le membre atteint est fixé en extension ou en flexion.

Déroulement de l'évaluation :

L'évaluateur devrait étendre le membre du client d'une position de flexion maximale à une extension maximale jusqu'à ce qu'une première résistance douce soit ressentie. (62).

c) L'échelle modifiée de Tardieu : MTS

La *Tardieu Scale* et la *Modified Tardieu Scale* (MTS) sont des mesures cliniques de la spasticité des muscles à l'usage de patients avec des troubles neurologiques. Dans la *Tardieu Scale* ou la MTS, la spasticité est quantifiée en évaluant la réponse du muscle lorsqu'il est étiré, à diverses vitesses. La qualité de la réaction du muscle à des vitesses spécifiées et l'angle avec lequel la réaction du muscle se fait sont incorporés dans la mesure de la spasticité par la MTS(64).

C'est une échelle française qui a obtenu une validation en langue anglaise(64).

L'*Ashworth Scale* et la *Modified Ashworth Scale* sont plus souvent utilisés cliniquement dans l'évaluation des adultes. Cependant, la MTS est l'outil le plus communément utilisé pour l'évaluation des enfants et il a été suggéré qu'il fournissait des mesures cliniques plus précises de la spasticité.

La capacité de l'*Ashworth Scale* de mesurer la spasticité a été questionnée et certaines publications suggèrent que cet outil mesure un tonus anormal ou une résistance à l'étirement passif plutôt que la spasticité, parce qu'il ne prend pas en compte la composante dépendante de la vitesse de la spasticité. La MTS compare la résistance du muscle à l'étirement passif à des vitesses lentes et rapide afin de prendre en compte la caractéristique dépendante de la vitesse de la spasticité.

Critères de réalisation de l'échelle de Tardieu :

Le classement est toujours effectué à la même heure de la journée, dans une position constante du corps pour un membre donné(65).

D'autres articulations, en particulier le cou, doivent également rester dans une position constante tout au long du test et entre les épreuves. Pour chaque groupe

musculaire, la réaction à l'étirement est évaluée à un étirement spécifié à la vitesse avec deux paramètres X et Y(65).

Pour chaque groupe musculaire, la réaction à l'étirement est notée pour une vitesse donnée (64):

-V1 = aussi lentement que possible

-V2 = vitesse moyenne qui correspond à l'action de la pesanteur sur le segment

- V3 = aussi vite que possible.

Deux paramètres X et Y sont pris en compte (64):

LA QUALITÉ DE LA RÉACTION MUSCULAIRE (X) (64):

0 : pas de résistance tout au long du mouvement passif.

1 : discrète augmentation de la résistance au cours du mouvement passif sans que l'on puisse distinguer clairement un ressaut à un angle précis.

2 : ressaut franc interrompant le mouvement passif à un angle précis (1 à 3 secondes) suivi d'un relâchement.

3 : clonus épuisable (moins de 10 secondes lorsqu'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis.

4 : clonus inépuisable (plus de 10 secondes lorsqu'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis.

L'ANGLE DE LA RÉACTION MUSCULAIRE (Y) (64) :

La mesure est rapportée à la position d'étirement minimal 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(64).

Modalités de l'évaluation : On évalue la résistance musculaire à 2 vitesses : la plus lente et la plus rapide possible(64).

On note l'angle d'apparition de la résistance ainsi que l'intensité de cette résistance(64).

d) Spinal cord assessment tool for spastic reflexes:

La lésion médullaire (Spinal cord injury SCI) est une affection qui affecte la moelle épinière soit par un traumatisme, soit par des conditions pathologiques intrinsèques, telles que la sclérose en plaques ou un abcès épidual compressif(66). La lésion médullaire a des séquelles multi-organes, l'une des conséquences les plus invalidantes sur le plan fonctionnel est le compromis sur le système musculo-squelettique(66). Lorsque le tractus corticospinal est touché, le syndrome du motoneurone supérieur s'ensuit(66). L'incidence de la spasticité affectant les personnes atteintes de lésion médullaire peut approcher 80 %. L'incidence est affectée par le moment après la blessure ainsi que par le niveau et la gravité de la blessure(66). En général, les personnes atteintes de lésion médullaire tétraplégique rapportent plus de difficultés avec la spasticité(66). Les personnes atteintes de tétraplégie incomplète ont l'incidence la plus élevée de spasticité. Bien que la spasticité puisse affecter les activités de la vie quotidienne (AVQ) chez les personnes atteintes de lésion médullaire avec une diminution de la qualité de vie due à la douleur et à l'insomnie pour certains. Il a également été observé une diminution de l'espérance de vie(66).

La Spinal Cord Assessment Tool for Spastic reflexes (SCATS) : inclut les clonus, les spasmes des flechisseurs et extenseurs, l'hypertonie spastique(63). Elle est bien tolérée en routine et simple à administrer(63). Elle est plus récente et encore peu utilisée, mais elle est intéressante car elle permet de mesurer la spasticité sur plusieurs articulations(63). La validation de cet outil de mesure a été réalisée grâce à des corrélations avec des mesures EMG(63). La corrélation dépend des spasmes évalués : bonne corrélation pour les fléchisseurs de genou, moins bonne pour les

fléchisseurs plantaires. Il y a une bonne corrélation avec les scores Ashworth, et la SCATS donne des informations supplémentaires comme la spasticité sur plusieurs articulations (63).

Appendix 1 Spinal Cord Assessment Tool for Spastic Reflexes

Clonus: Quantified in response to rapid dorsiflexion of the ankle

0 No reaction

1 Mild: Clonus maintained <3s

2 Moderate: Clonus persists 3–10s

3 Severe: Clonus persists >10s

Flexor spasms: Measured by applying a pinprick stimulus to the medial arch with the knee and hip extended straight

0 No reaction

1 Mild: <10° flexion at the hip and knee, or extension of the big toe

2 Moderate; 10°–30° flexion at the hip and knee

3 Severe: >30° hip and knee flexion

Extensor spasms: Measured by positioning the tested lower extremity with an angle of 90°–110° hip and knee flexion, and suddenly extending both joints while the contralateral limb was extended. The duration of visible quadriceps muscle contraction was measured by observing the superior displacement of the patella.

0 No reaction

1 Mild: Contraction maintained <3s

2 Moderate: Contraction persists 3–10s

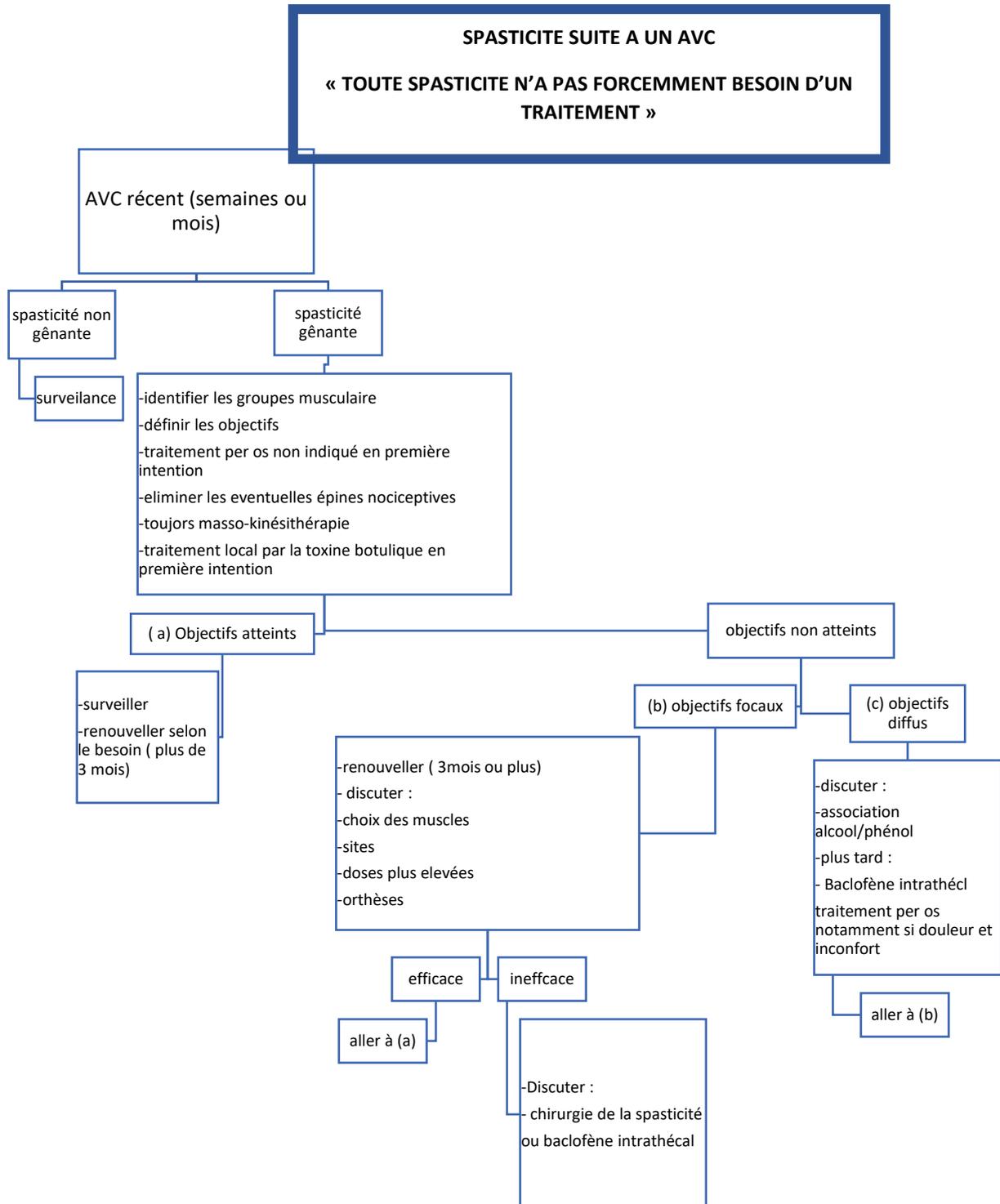
3 Severe: Contraction persists >10s

Summarized from Benz et al.¹⁰

Figure 13: Echelle SCATS(63).

5. Les Traitements de la spasticité :

a) Schémas généraux de la prise en charge de la spasticité (67) :



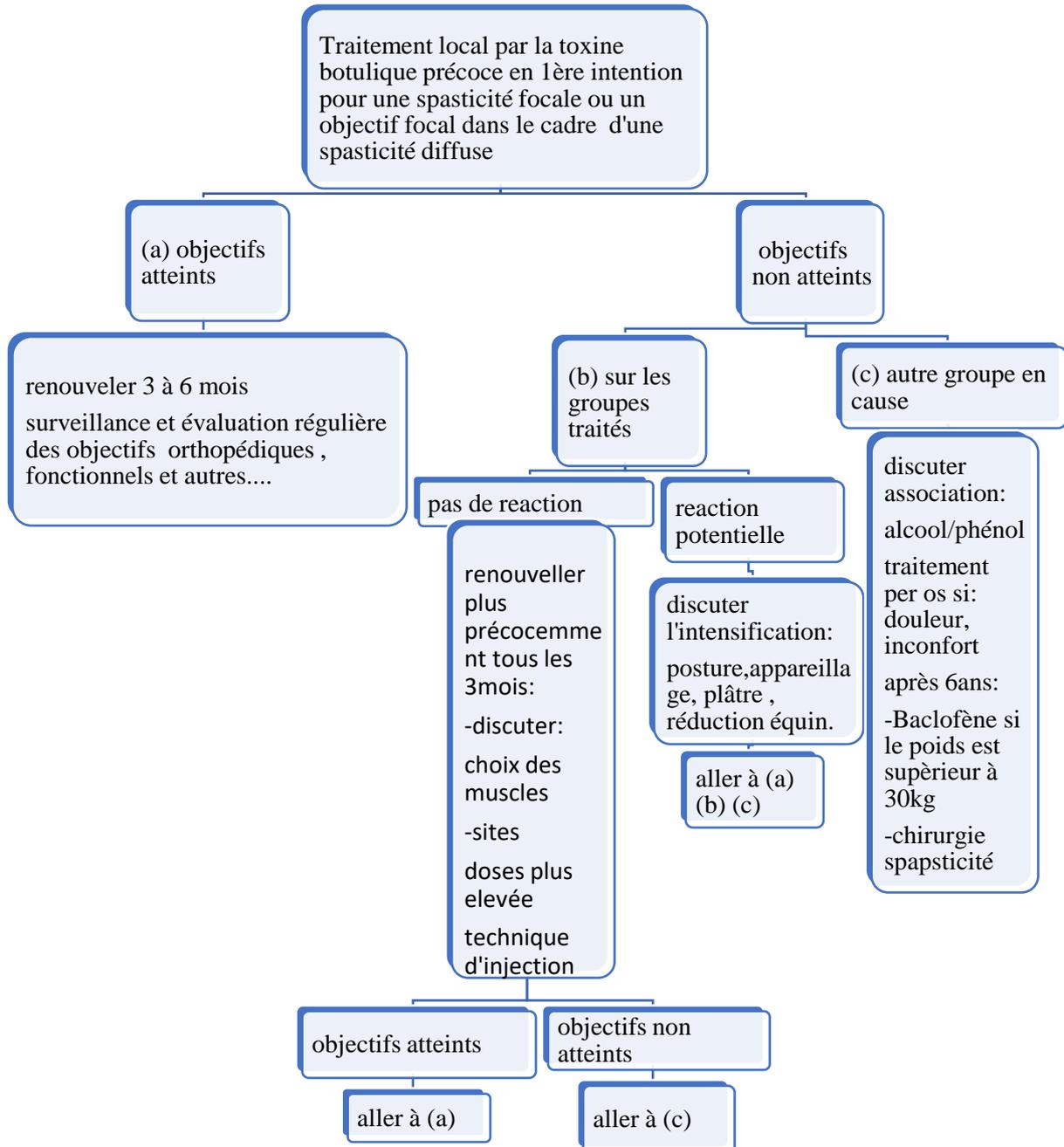
Approche par objectifs :

	1=spasticité : prédominance MS	2=spasticité : prédominance MI	Spasticité MS ET MI
Motricité Correcte ou bonne A	<p>Objectifs : Augmenter l'extension active (ouverture main)</p> <p>Traitement : Toxine botulique 1^{ère} intention Pas de traitement per os (Puis on suit le schéma)</p>	<p>Objectifs : Améliorer la marche</p> <p>Traitement : Toxine botulique en 1^{ère} intention (puis suivre le schéma) .</p>	<p>Objectifs : Améliorer les fonctions des MS et MI</p> <p>Traitement toxine botulique 1^{ère} intention - +/- traitement per os - +/- alcool/phénol (suivre le schéma) - discussion d'une chirurgie directe - intérêt discussion « blocs moteurs »</p>
Motricité Nulle ou très déficitaire B	<p>Prevention des complications orthopédiques et cutanées -douleur, toilette</p> <p>Traitement : Toxine botulique 1^{ère} intention (puis selon le schéma)</p>	<p>Objectifs : -nursing, installation -prévention des complications orthopédiques et cutanées</p> <p>Traitement : -toxine botulique -et/ou alcool/phénol -discuter « baclofène intrathécal » -voire chirurgie -intérêt diagnostic des « blocs moteurs »</p>	<p>Traitement : 1B/2B associer : -toxine botulique +/- orthèses -alcool/phénol - +/- per os et plus de 3 mois -BIT (à discuter) -intérêt diagnostic des « blocs-moteurs ».</p> <p>Traitement 1B/2A : -toxine botulique en 1^{ère} intention pour les MI -toxine botulique ou alcool pour les MS et discuter la chirurgie. - +/- traitement per os, plus de 3 mois. -intérêt diagnostic des blocs moteurs.</p>

Figure 14: Approche par objectifs de traitement de la spasticité (67).

Enfant paralysé cérébral

- Eviter les traitements per os
- toujours masso-kinésithérapie
- toujours présence d'appareillage
- identifier les groupes musculaires de la spasticité (gênante ou non)



b) Traitement médicamenteux :

1) Par voie orale (68):

✓ **Le Baclofène**

Traitement de choix pour la spasticité d'origine médullaire.

C'est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec un point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière (68).

✓ **Autres médicaments :**

Dantrolène Sodium, Diazépam, Tizanidine, Gabapentine (Indications hors AMM)(69).

	Les GABAergiques			Les agonistes A2 adrénergiques centraux	Les antispastiques d'action périphérique
	Baclofène	Diazépam	Clonazépam	Tiaznidine	Dantrolène sodique
	LIORESAL	VALIUM	RIVOTRIL	SIRDALUD	DANTRIUM
Présentation	Comprimés sécables à 10mg	Comprimés sécables 2mg Suspension buvable à 2,5mg/ml	Comprimés sécables 5 et 10 mg Solution buvable 1%	Comprimés sécables 4mg	Gélules 25 et 100 mg
Cible	GABA-B	GABA-A	GABA-A	Alpha2	Ca2+
Biodisponibilités	Bonne	82-98%	80-100%	70%	80%
Demi-vie	3-4 heures	20-40h	32h	3-5h	8-10h
Liaison aux protéines plasmatiques	30%	86%	94-98%	30%	80%
Elimination	Urinaire (75%) et fécale	Urinaire	Hépatique	/	Urinaire et fécale
Posologie moyenne	60-80mg/j	1,5-4mg/j	2-30mg/j	12-14mg/j	100-300mg/j

Figure 15: Caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des principaux antispastiques utilisés actuellement en France(69).

2) Traitement antispastique par voie locale :

✓ **Toxine botulique(70) :**

L'utilisation de la toxine botulique dans la spasticité a été une grande avancée dans la rééducation neurologique(70). L'efficacité des injections est bonne, sous réserve d'une analyse clinique pertinente permettant l'identification des muscles hyperactifs ou spastiques, d'une injection sous repérage échographique et de l'utilisation de doses suffisantes(70). Bien que le gain fonctionnel soit difficile à mettre en évidence par les échelles à notre disposition, le confort des patients spastiques est souvent amélioré. Le principal inconvénient est le coût du produit, car les quantités utilisées dans la spasticité sont très supérieures à celles utilisées dans les autres mouvements anormaux. La durée d'action est courte, nécessitant de ce fait 3 à 4 injections par an(70).

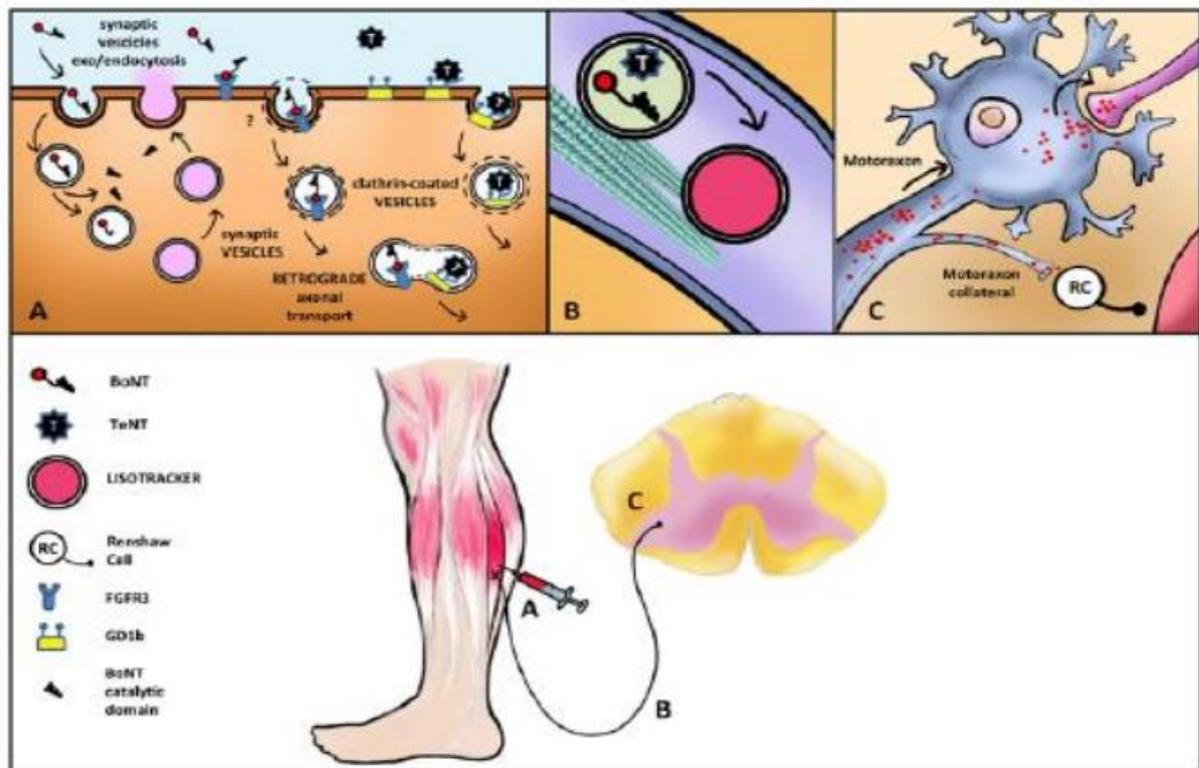


Figure 16: Mode d'action de la toxine botulique (70)

c) Traitements neurochirurgicaux :

1-Neurotomie fasciculaire sélective :

La neurotomie fasciculaire sélective (motrice) est retenue pour le pied équin-varus ou spastique en recherchant une amélioration de la fonction et en évitant les troubles sensitifs(71).

2-Radicotomie postérieure sélective :

La radicotomie postérieure sectorielle (intradurale) est surtout envisagée au niveau lombaire, évitant les troubles sphinctériens. La radicellotomie postérieure sélective (Drezotomie) respecte la proprioception et trouve ses indications essentielles au niveau cervical pour une spasticité sévère plus étendue. Les myélotomies, les tractotomies et lobotomies ne concernent que des cas d'exception. Les thalamotomies traitent également une dystonie associée(71).

3-Baclofène par voie intrathécale :

Quand la spasticité devient trop diffuse et n'est pas contrôlée par les traitements par voie orale, on peut être amené à proposer la mise en place d'une pompe à infusion intrathécale continue de baclofène(70).

Le BIT agit essentiellement au niveau de la corne médullaire postérieure, avec un gradient dégressif de son activité circulatoire dans le LCR(70).

C'est l'indication de choix de la spasticité diffuse d'origine médullaire ou cérébrale prédominante aux membres inférieurs. Les effets secondaires négatifs cérébraux sont nettement réduits par rapport au traitement oral(70).

A dose plus élevée, on note un effet sur certaines dystonies. L'utilisation d'une pompe à Baclofène programmable permet de moduler la spasticité, en conservant la spasticité utile à la station debout et à la marche. Le positionnement du cathéter spinal et l'implantation sous-faciale améliorent les résultats, de même que l'adaptation du dosage de Baclofène en fonction de la pathologie(70).

Mode d'action du baclofène

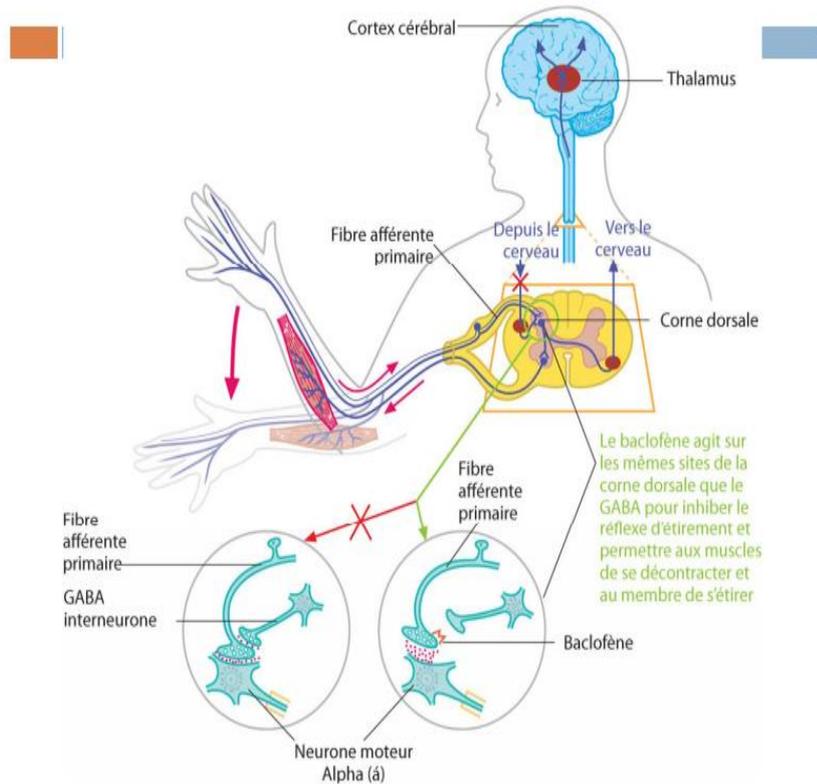


Figure 51: Mode d'action du Baclofène(69).

- **Les effets secondaires :**

1. Effets secondaires liés au baclofène :

- Dose dépendants (fréquents) :

Faiblesse musculaire, somnolence, fatigue, nausées, vomissements, constipation, céphalées, trouble de l'érection (69).

- Peu fréquents :

Rétention d'urine Dysarthrie, tr. de déglutition (69).

2. Liés au matériel :

- Fréquent : déconnexion du cathéter = désadaptation liée la croissance (69).
- Peu fréquent : complications liées à la présence de matériel, Hématome infections (cutanée, méningite) (69).

3. Liés à la pompe (EI rares).

4. Liés à l'humain : surdosage par erreur de remplissage (69).

Le Sevrage brutal conduit à (69):

- Recrudescence de spasticité,
- Prurit,
- Épilepsie,
- Hallucination,
- Hyperthermie,
- Rhabdomyolyse,
- Hypotension et pression artérielle labile

2ème PARTIE

OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL

IV. Chapitre 1- L'objectif de ce travail

L'objectif de notre travail est d'évaluer les bénéfices de la toxine botulique « Dysport® » chez les patients spastiques au sein du service de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) à l'hôpital Frantz-Fanon de Blida.

Nous avons voulu aussi mettre la lumière sur les diverses étiologies qui ont conduit les patients à consulter.

Nous avons déterminé les doses injectées, les principaux muscles atteints, le traitement associé et l'éventuelle présence d'un appareillage en plus des traitements usuels.

V. Chapitre 2- Matériel et méthode

Faisant suite à chaque consultation au service de MPR, le malade est répertorié, dans un registre dédié à la toxine botulique dans lequel on retrouve :

- le numéro du dossier en premier lieu
- le nom, le prénom, et l'âge
- les dates des consultations
- le diagnostic
- le médicament utilisé (DYSPOSPORT® dans ce cas)
- le nombre d'unités injectées
- les muscles traités.

De plus, un compte rendu est suivi après chaque consultation. Ce dernier rappelle les informations citées ci-dessus, particulièrement, l'étiologie du trouble ainsi que le résultat du traitement.

A partir de ces documents, nous avons recensé chaque patient ayant consulté pour lequel on a précisé :

-la cause de la spasticité (étiologie) :

- Accident Vasculaire Cérébral (AVC),
- Blessure Médullaire (BM),
- Infirmité Motrice Cérébrale (IMC),
- Sclérose En Plaques (SEP),
- Traumatisme Crânien (TC)

- la localisation de l'atteinte :

- Au membre supérieur et/ou inférieur
- À droite et/ou à gauche

-le groupe des muscles atteints

- pour chaque muscle, la dose instillée

- la dose en unité de toxine

- le traitement médical (Baclofène)

-présence d'appareillage

-la satisfaction des patients et des parents

-l'amélioration fonctionnelle et l'amélioration du périmètre de marche. Il faut noter qu'une partie de l'évaluation de l'amélioration est subjective. En effet, elle est liée à l'appréciation de l'examineur qui la réalise.

- l'objectif (l'indication du traitement) :

- Améliorer la fonction (marche ou préhension)
- Améliorer le confort, l'hygiène
- Soulager la douleur

De la même manière, nous avons déterminé le nombre de séances d'injection, indiqué les principaux muscles instillés, aussi bien que, le nombre moyen d'unité de la toxine utilisée.

VI. CHAPITRE 3 – PRESENTATION D'UNE CONSULTATION DE TOXINE BOTULIQUE

Au sein du service de Médecine Physique et Réadaptation (MPR) à l'hôpital Frantz-Fanon de Blida. Le professeur responsable et une maîtresse assistante accompagnée de deux médecins résidents effectuent les injections, une infirmière est également présente lors des séances de consultations de toxine botulique programmées le Mardi.

L'interrogatoire est un élément fondamental afin de connaître les plaintes du patient, son état physique et psychique, ses motifs et ses attentes. Il permet de déterminer un but thérapeutique.

Pour cela, le patient doit décrire les difficultés (marche, soins personnels, douleurs...) qu'il trouve être en rapport avec sa spasticité pour permettre éventuellement de conclure une indication thérapeutique et de cibler les muscles à injecter.

Par la suite, les médecins préviennent les patients sur l'action de la toxine, sur les éventuelles améliorations abouties et sur les effets indésirables possibles. Puis, un bilan clinique est réalisé, il résume le retentissement de la spasticité sur la qualité de vie du patient, sa déficience et les incapacités. Il détermine aussi les muscles à injecter, d'adapter les doses et les sites lors des réinjections, de la présence de traitement associé type kinésithérapie, de suivre l'efficacité du traitement, et d'orienter éventuellement vers la neurochirurgie.

A. EVALUATION PRE ET POST INJECTION

Lors de la consultation, il faut tout d'abord évaluer les déficiences, le médecin évaluera les incapacités par la suite sans négliger l'évaluation de la qualité de vie.

1. Evaluation des déficiences :

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

L'échelle modifiée d'Ashworth, est employée en MPR.

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

2. Evaluation des incapacités :

Les déficiences donnent naissance à des incapacités qu'on peut mettre en évidence par des échelles fonctionnelles (la préhension et la marche).

Cette étape est une étape d'évaluation des capacités fonctionnelles.

2-1 - La préhension

La préhension est la faculté ou l'action de saisir des proies ou autres objets avec la main.

Elle est évaluée grâce à de nombreuses échelles comme :

- Test Nine Holes Peg(NHP)
- Indice fonctionnel pour la main rhumatologique de Duruöz
- Classification fonctionnelle de la préhension d'Enjalbert
- Frenchay Arm Test
- Action Research Arm Test (ARA)

Le thérapeute peut demander au sujet de stabiliser une règle pendant qu'il tire un trait avec un crayon tenu dans l'autre main, de se peigner les cheveux ou

d'imiter le geste en débutant par le sommet de la tête puis en descendant en arrière et de chaque côté.

Le thérapeute peut aussi évaluer le retentissement de la spasticité sur la vie du malade en mesurant l'indépendance fonctionnelle.

Il s'agit d'un questionnaire en dix-huit items portant sur les soins personnels, le contrôle des sphincters, les transferts, la communication...dont le résultat permet de déterminer l'autonomie fonctionnelle du patient.

2 -2- La marche

Une observation clinique de la marche est réalisée. Il s'agit de rechercher la présence d'un varus, d'un équin, d'un recurvatum de genou ou d'une spasticité des adducteurs de la cuisse.

Le clinicien observe la marche du patient à vitesse confortable et à vitesse maximale, plus particulièrement la qualité de l'appui du membre. Un enregistrement vidéo du pas peut faciliter l'analyse de cette fonction et pourra être utilisé lors de la consultation post injection(s).

3. Évaluation de la qualité de vie :

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

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

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

Par exemple, une attitude en flexion des doigts longs peut être à l'origine de douleurs. Celles-ci gêneront le patient ou les soignants qui effectuent les soins

d'hygiène, la mobilisation des doigts étant délicate. Dans ce cas, le clinicien étudie les douleurs mais aussi le retentissement de la spasticité sur l'hygiène du patient.

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

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

B. L'injection:

Avant l'injection il faut que le médecin s'assure que le malade :

- N'est pas allergique à la toxine botulique, il faut surveiller tout signe d'hypersensibilité (Rougeur, œdème ...)

- Ne présente pas des difficultés à avaler les aliments.
- Qu'il n'avale pas souvent de travers les aliments et les boissons, ce qui vous fait tousser ou vous étrangler.
- S'il a des antécédents de problèmes respiratoires (bronchite, pneumonie ou des problèmes pour respirer).
- S'il saigne facilement (temps de saignement allongé).
- S'il a une autre maladie ou problème affectant vos muscles (ex : myasthénie).

- Qu'il n'a pas déjà bénéficié d'une séance d'injection de la toxine dans un autre établissement : Si les doses sont rapprochées et dans de rares cas, il y'aura synthèse d'anticorps dirigés contre la toxine. Cet effet provoque une diminution de l'efficacité du traitement.

- Ne prend aucun autre médicament qui agit sur la transmission neuromusculaire, qui risque de potentialiser l'effet de la toxine (comme les aminosides, curares, anticholinestérasiques).

1. Injection :

Le matériel nécessaire se compose de :

- gants
- flacons de produit
- seringues de 2.5ml
- chlorure de sodium à 0.9%
- BETADINE® dermique
- alcool à 70°
- compresses stériles
- collecteur d'aiguilles
- conteneur à déchets à incinérer.



Figure 67: Matériel d'injection

L'injecteur prépare les dilutions selon les dilutions classiquement recommandés :

À l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0.9%. Le produit est dilué à 250U/ml pour le DYSPOORT® (la dilution s'effectue avec 2ml de sérum physiologique par flacon de 500 unités de DYSPOORT®, soit 250 unités par millilitre).

D'abord, à l'aide d'une compresse imbibé d'alcool à 70° il désinfecte le capuchon du flacon, puis il introduit le solvant dans celui-ci, délicatement, sans introduire de bulles d'air. Le port des gants est requis.

Ensuite, le médecin répartit la solution dans des seringues de 1ml. Elles contiennent 250 unités DYSPOUR® (0,1 ml = 25 unités). Un repérage du muscle spastique est clinique guidé par la palpation, si besoin par électromyographie (EMG) après avoir désinfecté la zone à traiter avec de la BETADINE® dermique. Les doses injectées dépendent du poids du patient en tenant compte des objectifs fixés par les cliniciens ainsi que les doses maximales autorisées. Le nombre de points d'injection est fonction de la taille et de la trophicité du muscle et du degré de la spasticité.

Après emploi, le matériel est éliminé dans des conteneurs à déchets qui seront incinérer.

C. PRISE EN CHARGE POST INJECTION(S)

La prise en charge thérapeutique en post injection des patients du service MPR est basée sur les traitements associés non pharmacologiques (rééducation motrice, attelle, plâtre ou bandage et un traitement chirurgical dans certains cas) et les traitements pharmacologiques par voie orale (baclofène).

Un contrôle est systématiquement réalisé à 3 semaines en post injection(s) ; vu que l'effet d'efficacité n'arrive à son pic maximal qu'au bout du 21^{ème} dans le but d'évaluer l'effet de la toxine ou pour reprogrammer une autre séance d'injection.

3^{ème} PARTIE : RESULTATS DE NOTRE ETUDE

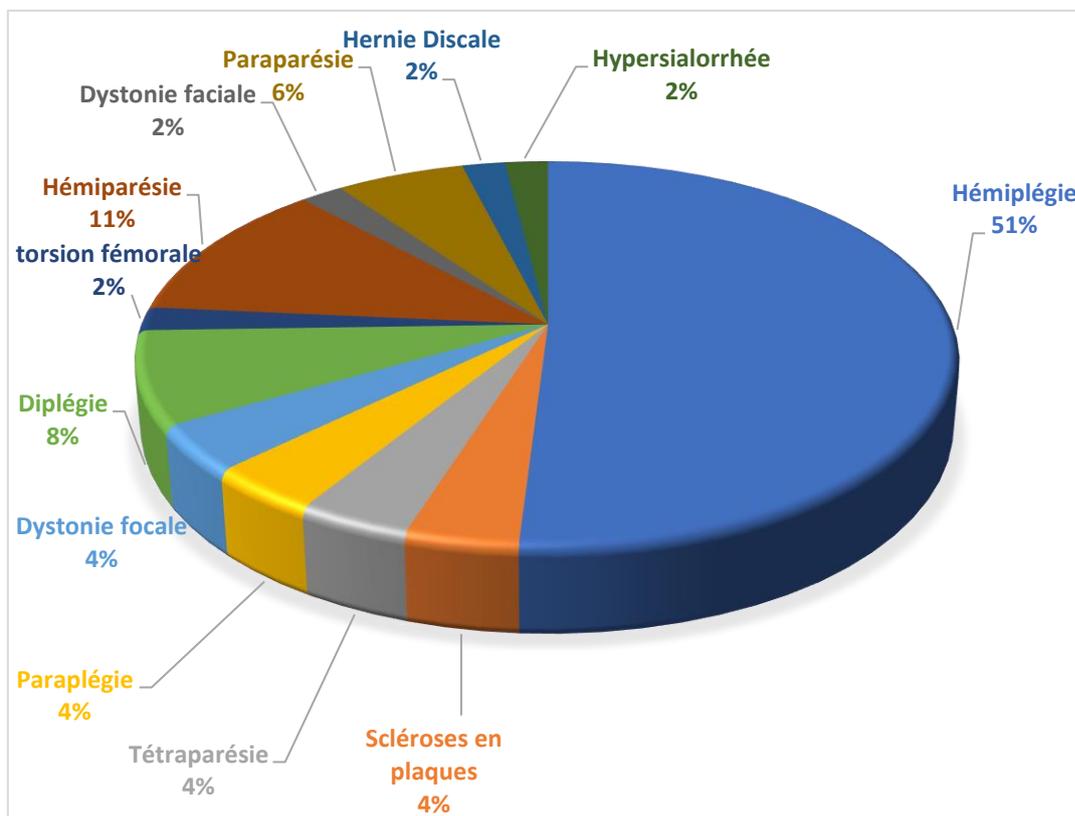
Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et descriptive réalisée dans le service de médecine physique et de réadaptation au sein du CHU de Frantz Fanon à Blida, sur une période allant de janvier 2016 à Janvier 2021 concernant le traitement de la spasticité par l'injection de toxine botulique.

VII. CHAPITRE 1 – POPULATION ETUDIEE

A. ETIOLOGIES :

Entre Mars 2016 et Avril 2021, 51 patients ont été examinés aux consultations pour la toxine botulique réalisées au sein du service de Médecine Physique et Réadaptation. L'âge moyen était de 30 ans (3-76) avec prédominance masculine 32H/18F.

Les formes topographiques de la spasticité sont résumées sur le graphique 1.



Graphique 1: Formes topographiques

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

-18 accidents vasculaires cérébraux

-21 cas d'infirmité motrice cérébrale

-2 blessures médullaires

-3 traumatismes crâniens

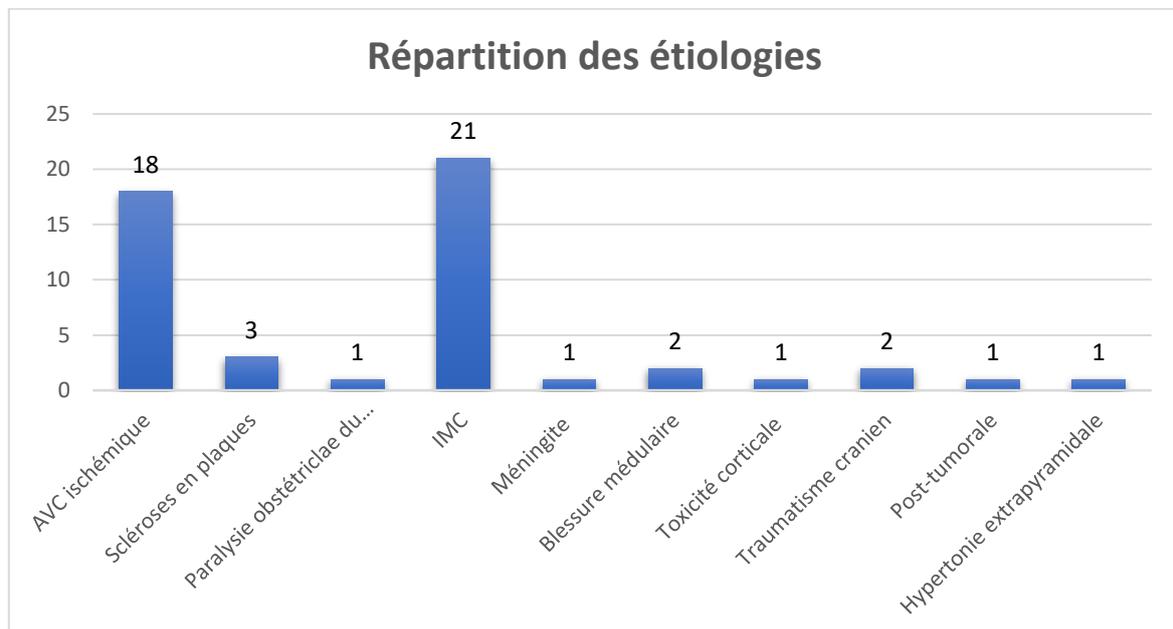
-3 cas de scléroses en plaques

- 1 cas de paralysie obstétricale du plexus brachial

- 1 cas de toxicité corticale

- 1 cas de méningite

- 1 cas d'hypertonie sous corticale extrapyramidal.



Graphique 2: Répartition des étiologies

B. INJECTIONS :

Pendant notre période de référence, 109 injections ont été réalisées (60 aux membres supérieurs et 49 aux membres inférieurs) chez 49 patients traités par de la toxine botulique, en Médecine Physique et Réadaptation.

Une première séance d'injection de toxine est programmée pour 2 patients ayant déjà consulté.

81,25 % des injections sont multisites et seulement 18,75 % sont instillés dans un seul muscle.

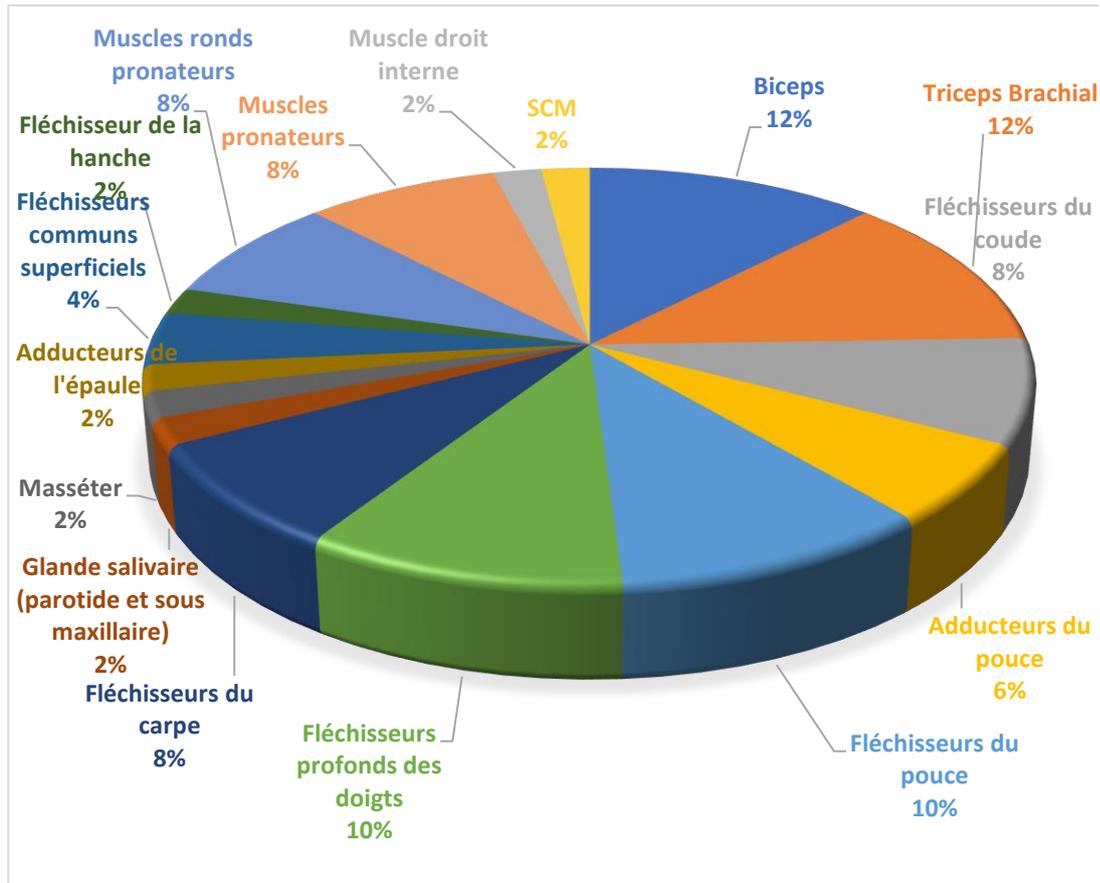
55% des injections ont été effectuées sur les membres supérieurs et 45% sur les membres inférieurs.

Le nombre de séances d'injection moyen par patient était de 1,17 séances.

Pour ce qui est des dosages, entre Mars 2016 et Avril 2021, 17 475UI ont été administrés aux patients au sein du service MPR avec une moyenne de 426,21UI par patient.

1. Les Membres supérieurs :

Membre Supérieur	Nombre
Biceps	6
Triceps Brachial	6
Fléchisseurs du coude	4
Adducteurs du pouce	3
Fléchisseurs du pouce	5
Fléchisseurs profonds des doigts	5
Fléchisseurs du carpe	4
Glande salivaire (parotide et sous maxillaire)	1
Masséter	1
Adducteurs de l'épaule	1
Fléchisseurs communs superficiels	2
Fléchisseur de la hanche	1
Muscles ronds pronateurs	4
Muscles pronateurs	4
Muscle droit interne	1
SCM	1

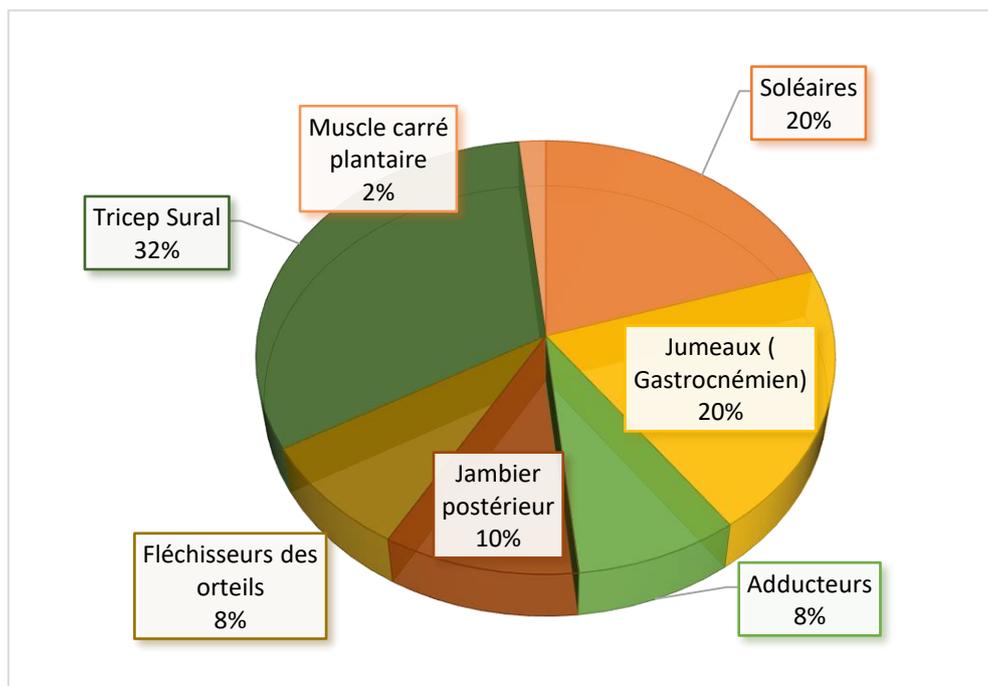


Graphique 3: Différents muscles supérieurs instillés

Pour les membres supérieurs, le Biceps et le Triceps Brachial sont les muscles les plus fréquemment instillés avec un pourcentage de 13%.

2. Les Membres inférieurs :

Membre inférieur	Nombre
Soléaires	12
Jumeaux (Gastrocnémien)	12
Adducteurs	5
Jambier postérieur	6
Fléchisseurs des orteils	5
Triceps Sural	19
Muscle carré plantaire	1



Graphique 4: Différents muscles du membre inférieur instillés.

Pour les membres inférieurs, nous avons une prédominance pour le Triceps Sural à 30%.

VIII. Chapitre – Evaluation des injections de TB :

L'étude de l'efficacité de la toxine botulique a été réalisée sur 19 patients.

L'évaluation des injections de TB étaient basée sur le pourcentage d'amélioration attribué par les patients et le médecin traitant. Il faut noter qu'une partie de l'évaluation est subjective. En effet, elle est évaluée suite à une comparaison de l'état initial du patient avant la séance de toxine et son état 3 mois après sa séance d'injection de toxine.

Nous avons évalué l'efficacité en notant l'évolution des symptômes et nous avons obtenus les résultats suivants :

Amélioration	Pourcentage
Bonne	68,4%
Moyenne	10,53%
Légère	15,79%
Faible	5,26%

Nous constatons donc que la toxine botulique donne des résultats satisfaisants chez une bonne partie des patients.

Pour ce qui est de la satisfaction, la moyenne était de 52,37% chez les patients et leurs parents. Ce qui est largement suffisant pour dire que la toxine Botulique a bien sa place en thérapeutique et qu'elle permet de soulager divers symptômes, d'améliorer le périmètre de marche, d'améliorer l'hygiène, de renforcer l'endurance et la flexion des membres ainsi que leur amplitude.

- **Objectif :**

La place de la toxine botulique dans notre étude dans le traitement de la spasticité concerne la spasticité focalisée et diffuse avec comme principales objectifs :

- 1- **Fonctionnel** : amélioration de la qualité de la marche, lors d'une spasticité focalisée, notamment lors de la spasticité du triceps sural responsable d'un équin et entraînant un accrochage du pied que nous avons recensé chez 18 patients.
- 2- **Confort** : dans le cadre d'une spasticité diffuse dans le but d'améliorer les soins de nursing avec une indication intéressante au niveau des adducteurs aux membres inférieurs chez 5 patients ou aux niveaux des fléchisseurs du coude chez 4 patients et des adducteurs de l'épaule au membres supérieurs chez 1 patient.
- 3- **Hygiène** : nous avons recensé 1 patient atteint d'hypersialorrhée, l'injection de la toxine botulique au niveau des glandes salivaires s'avère efficace et en conséquence améliore la qualité de vie du patient.

4^{ème} PARTIE

DISCUSSION

IX. Discussion de nos résultats :

La première utilisation de la toxine botulique dans la spasticité remonte à 1989.

En Algérie, la toxine botulique « Dysport » a été introduite par les laboratoires Ipsen et son utilisation est assez récente, aux environs de l'année 2010.

Ce n'est qu'en 2013 que son utilisation a pris de l'ampleur dans tout le territoire national notamment au CHU de Blida.

En Tunisie et au Maroc, l'utilisation de la toxine est réservée qu'aux indications sous AMM.

En Algérie, par contre on a diverses indications hors AMM, l'hypersialorrhée et le bavage chez l'enfant IMC en sont des exemples.

Au niveau national et plus précisément à Bab el Oued on injecte la toxine dans les cas de Dystonie Cervicale et de torticolis.

Comme nous l'avons cité au début, le but de notre travail est de déterminer le bénéfice de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité.

Plusieurs études réalisées sur des patients spastiques l'ont confirmé, l'objectif est plus de réduire l'intensité du spasme, permettant un meilleur confort ou des soins d'hygiène alors que la fonction sous-jacente est souvent très sévèrement altérée (séquelles d'hémiplégie, sclérose en plaques graves, etc...).

Dans ce cas, des études contrôlées ont montré une réduction significative de la spasticité (dans le membre supérieur spastique souvent au prix d'une diminution de force, et sans gain important de fonction.

Les injections de la toxine permettent une meilleure prise en charge des patients (habillage, toilette, transferts au fauteuil ou marche) et dans la majorité des cas une disparition des douleurs liées à la spasticité, avec un gain notable en qualité de vie.

La première limite de notre étude est l'évaluation de l'efficacité du traitement et le suivi des sujets traités, elle a été appréciée de façon subjective en estimant le bénéfice obtenu en pourcentage ou en décrivant d'une manière visuelle ou verbale (amélioration bonne, moyenne, légère ou faible)

En effet, nos résultats ont montré une bonne efficacité avec une moyenne de 68,4% ce qui permet de confirmer le pouvoir de la toxine dans le traitement de la spasticité.

En 2014, une étude menée en Tunisie portant sur 115 enfants spastiques a montré que la toxine botulique était le traitement de choix. Comme dans notre étude, certains paramètres tels que le siège de la spasticité, l'âge de début, doses et sites d'injection, influencent l'efficacité de la TB associée à la kinésithérapie et l'appareillage(72).

En 1990, Jankovic a constaté 71% d'amélioration motrice et 76% d'amélioration du confort des patients souffrant de spasticité aux membres inférieurs. Sampaio et al ont obtenu 73,68% d'amélioration fonctionnelle, Brashear et al ont constaté 62% d'amélioration du confort de leurs sujets. Il s'agit de l'un des résultats se rapprochant le plus de celui de notre étude(2).

L'injection de la toxine est souvent pratiquée sous repérage échographique ou sous stimulation électrique.

Au sein de notre service, elle y est pratiquée par palpation en se basant sur le bon savoir anatomique des muscles par les praticants. Le choix de cette méthode a été fait, en raison de la diffusion du Dysport® dans toute la région sous-jacente injectée contrairement au Botox®, mais aussi par le prix élevé des échographies et la douleur engendrée par le stimulateur électrique.

En ce qui concerne les muscles les plus injectés, pour les membres supérieurs on trouve que les 13% des injections étaient au niveau des Biceps et les triceps brachiaux.

Pour ce qui est des muscles inférieurs, 32% des injections étaient effectués au niveau des triceps suraux.

Un cas d'hypersialorrhée a été traité dans le service de MPR, l'injection de la toxine a été faite au niveau de masséter malgré son indication hors AMM.

Tous les patients de notre étude ont bénéficié de kinésithérapie, associée pour certains au port d'une attelle, et d'un traitement pharmacologique par voie orale (baclofène) dans le cadre d'un schéma thérapeutique global.

La toxine botulique a permis d'apporter un confort et une amélioration de la fonction notamment chez les enfants IMC de notre service et une nette amélioration de la psychomotricité.

Conclusion :

La toxine botulique constitue une véritable révolution thérapeutique dans le traitement de la spasticité quand elle est associée au protocole thérapeutique « traitement antispastique-kinésithérapie ». En effet, pendant un trouble neurologique, elle apporte souvent une amélioration très significative pendant la phase de récupération motrice. Elle est notamment bénéfique au long cours pour le traitement de certains patients, également dans un objectif fonctionnel.

Bien que nos recherches soient rétrospectives et de faible effectif, les résultats sont encourageants. L'efficacité de la toxine botulique sur les patients spastiques est satisfaisante.

L'effectif insuffisant a fait que les facteurs prédictifs de la réponse au traitement n'ont pas été clairement identifiés. En effet, cet élément mériterait d'être étudié sur une plus grande cohorte.

Bibliographie :

1. Botulisme [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
2. Nantes DUCHUDE, Hospitalier P, Bobin-dubigeon MC. Thèse de fin d'étude: LA TOXINE BOTULIQUE EN MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION. 2006.
3. P Gallien, S Pétrilli, A Durufle BN. Toxine botulique et spasticité dans la sclérose en plaque.
4. Botulisme [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
5. Botulisme — Wikipédia [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from:
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Botulisme>
6. van Ermengem E. Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. Zeitschrift für Hyg und Infect. 1897;26(1):1–56.
7. Clostridiaceae F. Clostridium neurotoxinogènes Caractéristiques et sources. 2016;
8. FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.8.2.html>
9. Horowitz BZ. Type e botulism. Clin Toxicol. 2010;48(9):880–95.
10. Haeghebaert S, Pavillon G. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000. 2002;2000–3.
11. Botulisme : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/botulisme>
12. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, Smart JF, Wainwright RB, Bryant RG, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. J Infect Dis. 1992;166(6):1281–6.
13. Suspicion de botulisme à Batna : le laboratoire d'hygiène conclut à un cachir impropre à la consommation | Radio Algérienne [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from:

- <https://www.radioalgerie.dz/news/fr/article/20150628/45063.html>
14. Poulain B, Humeau Y. Mode of action of botulinum neurotoxin: Pathological, cellular and molecular aspect. *Ann Readapt Med Phys.* 2003;46(6):265–75.
 15. Botulisme chez l’animal et l’homme [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierseuchen/uebersicht-seuchen/alle-tierseuchen/botulismus.html>
 16. Shukla HD, Sharma SK. Clostridium botulinum: A bug with beauty and weapon. *Crit Rev Microbiol.* 2005;31(1):11–8.
 17. Buzzi M, Rossel A, Coen M, Kaiser L, Abbas M. Clostridia: Maîtres en toxines. Le botulisme: Du botox au saucisson? *Rev Med Suisse.* 2016;12(514):754–60.
 18. (14-15) AM. BACTERIES ANAEROBIES,(cours résidanat).
 19. Clostridium Botulinum - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.medical-actu.com/cours/bacteriologie/clostridium-botulinum/>
 20. Nciri N. CLOSTRIDIUM BOTULINUM: Food Toxicology. 2015;(February).
 21. Collectif. Cours de Bactériologie DCEM1. Cours. 2003;122.
 22. Dressler D. Chapter 17 Botulinum toxin mechanisms of action [Internet]. Vol. 57, Supplements to Clinical Neurophysiology. Elsevier B.V.; 2004. 159–166 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70353-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70353-8)
 23.  Toxine botulique - Définition et Explications [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Toxine-botulique.html>
 24. Lam K, Jin R. ScienceDirect Architecture of the botulinum neurotoxin complex : a molecular machine for protection and delivery. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2015;31:89–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2015.03.013>
 25. Grise P, Daoudi Y, Tanneau Y, Sibert L. Use and mechanism of botulinum toxin in overactive bladder treatment. *Ann Urol (Paris).* 2005;39(3–4):105–15.
 26. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon*

- [Internet]. 2013;67:87–93. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.011>
27. Lagueny A, Burbaud P. Mécanisme d'action, indication et résultats des traitements par la toxine botulinique. *Neurophysiol Clin.* 1996;26(4):216–26.
 28. Koriazova LK, Montal M. Translocation of botulinum neurotoxin light chain protease through the heavy chain channel. *Nat Struct Biol.* 2003;10(1):13–8.
 29. Sangla S. Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie. *EMC - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadaptation* [Internet]. 2007;3(1):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-0887\(07\)48907-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-0887(07)48907-1)
 30. Prise en charge urologique des vessies neurogènes : Partie 6 : Thérapeutique : Chapitre C-1 C : Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A | Urofrance [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prise-en-charge-urologique-des-vessies-neurogenes-partie-6-therapeutique-1>
 31. Veres C. Toxine botulique. *EMC - Cosmétologie dermatologie esthétique.* 2006;1(1):1–4.
 32. Carrelet P, Bollini G, Mancini J, Chabrol B. Traitement de l'enfant infirme moteur cérébral par la toxine botulique A : mode d'action, place des injections dans la prise en charge Botulinum toxin A in treatment of cerebral palsy spasticity. 2002;9:928–33.
 33. Lespargot A. Bref historique de la toxine botulique. *Mot Cerebrale.* 2005;26(4):147–60.
 34. Durand A, Serment G. Botulism toxin in practice. *Ann Readapt Med Phys.* 2003;46(6):386–8.
 35. Beylot C. Different botulinum toxins and their specifications. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(SUPPL. 4):77–85.
 36. Laskawi SR· R. Application pratique de la toxine botulique dans la région de la tête et du cou. 2004;635–41.
 37. Toxine botulique [Internet]. [cited 2021 Mar 24]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/toxine-botulique>

38. Médina M. Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées. 2014;
39. Schulte-Baukloh H, Knispel HH. Toxine botulique en urologie [Internet]. Vol. 43, Urologe - Ausgabe A. Springer; 2004 [cited 2021 Mar 24]. p. 963–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00120-004-0635-1>
40. Khamdaranikorn FB. LA TOXINE BOTULIQUE DANS LA SIALORRHEE CHEZ LES PATIENTS SLA ET PARKINSONIENS. UNIVERSITE DE NANTES FACULTE DE MEDECINE THESE N°27. 2006.
41. Hugeron C, Denys P. Actualités sur l ’ utilisation des toxines botuliques An Update on Botulinum Toxin. 2004;1:30–7.
42. botox_avis-ct_all.pdf.
43. Thériaque [Internet]. [cited 2021 Mar 31]. Available from: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
44. Therape A, Fr E. C Ommis Ssion D. 2019;1–23.
45. La ODE. Ommission de la. 2015;1–23.
46. DABERNAT H, DENIS F MH. Bactériologie Clinique 2ème édition. 1992. 338–349 p.
47. VISTABEL - VIDAL [Internet]. [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/vistabel-23949.html>
48. Herrero BA, Ecklund AE, Spencer Streett C, Ford DF, King JK. Experimental botulism in monkeys-A clinical pathological study. Exp Mol Pathol. 1967;6(1):84–95.
49. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord. 1988;3(4):333–5.
50. Krystkowiak P. Long-term effects of botulinum toxin treatment. Ann Dermatol Venereol [Internet]. 2009;136(SUPPL. 4):S86–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)74533-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(09)74533-8)
51. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(7):951–7.
52. Simonetta-Moreau M. Les indications neurologiques de la toxine botulique en 2009.

- Neurologie.com. 2019;1(5):155–8.
53. Sangla S, Trocello JM, Bourdain F, Vidal JS, Gallouedec G, Vidailhet M. Movement disorders and botulinum toxin in neurology. *Ann Readapt Med Phys.* 2003;46(6):307–11.
 54. D Ranoux CG. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille :Solal éditeur. 2002. 270 p.
 55. Syndrome pyramidal | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-13>
 56. hypertonie musculaire - LAROUSSE [Internet]. [cited 2021 Jun 30]. Available from: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/hypertonie_musculaire/13712
 57. Ben Smaïl D, Kiefer C, Bussel B. [Clinical evaluation of spasticity]. *Neurochirurgie* [Internet]. 2003;49(2-3 Pt 2):190–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746693>
 58. Aymard C. Spasticité et hypertonie. Available from: http://www.crftc.org/images/Spasticité_et_hypertonie_AYMARD-Claire.pdf
 59. Yolanda Smith BP. Causes de spasticité [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Causes-of-Spasticity-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Causes-of-Spasticity-(French).aspx)
 60. Muscle spasticity: Symptoms, Causes, and Treatments [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://www.healthline.com/health/spasticity#symptoms>
 61. La spasticité : causes, diagnostic et traitements avec Merz Pharma [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://www.xn--vivreaveclaspasticit-u2b.fr/>
 62. Modified Ashworth Scale – Strokengine [Internet]. [cited 2021 Jun 13]. Available from: <https://strokengine.ca/fr/assessments/modified-ashworth-scale/>
 63. Vanessa N. Efficacité des techniques de neuromodulation TENS, TDCS, TSCS pour réduire la spasticité chez le patient blessé médullaire. 2020;
 64. HAS. Évaluation fonctionnelle de l'AVC. Haute Autorité la Santé. 2006;57.
 65. Haugh A, Pandyan A, Johnson G. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil.* 2006;28(15):899–907.

66. Lin J, Chay W. Special Considerations in Assessing and Treating Spasticity in Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(3):445–53.
67. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA SPASTICITE RECOMMANDATIONS - PDF Free Download [Internet]. [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://docplayer.fr/8959816-Recommandations-de-bonne-pratique-traitements-medicamenteux-de-la-spasticite-recommandations.html>
68. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2021 Mar 30]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232086.htm>
69. DESC chirurgie pédiatrique. Paris 08/09/2015. Traitement de la spasticité. 2015.
70. Mazevet D, Deffonraines S. Spasticité : actualités dans la physiopathologie et la prise en charge Recent concepts in spasticity pathophysiology and management. *La Lett du Neurol*. 2005;IX:369–72.
71. Guy MATGE, Neurochirurgie CL. La spasticité chez l'enfant: Indications neurochirurgicales. 1369;
72. Benrhouma H, Yacoubi J, Kraoua I, Klaa H, Ben Youssef-Turki I, Gouider-Khouja N. Place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité de l'enfant. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2014;170(8):541–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.05.004>
73. Clostridium botulinum — Wikipédia [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: https://fr.wikipedia.org/wiki/Clostridium_botulinum
74. Montal M. Botulinum neurotoxin: A marvel of protein design. *Annu Rev Biochem*. 2010;79:591–617.
75. Dubos JL, Messina M. Actualités sur l'utilisation de la toxine botulique pour le traitement des dystonies et autres indications. *Kinesithérapie* [Internet]. 2009;9(90):31–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1779-0123\(09\)74655-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1779-0123(09)74655-8)

Résumé :

La spasticité est un trouble moteur dû à l'exagération du réflexe d'étirement.

La toxine botulique, une neurotoxine produite par le *Clostridium botulinum* est le traitement de choix dans la prise en charge de la spasticité.

Le but de ce travail est d'évaluer les bénéfices de la toxine botulique « Dysport », de recenser les différentes pathologies ayant conduit les malades à consulter mais aussi les étiologies de la spasticité.

Pour répondre à cette problématique, nous avons effectué une étude sur 51 patients de Mars 2016 à Avril 2020 au service de Médecine Physique et Réadaptation (MPR) au CHU de Frantz-Fanon à Blida.

D'après les résultats de notre étude, nous avons confirmé l'intérêt de la toxine dans la prise en charge des patients spastiques notamment les enfants IMC.

Abstract:

Spasticity is a motor disorder caused by the exaggeration of the stretch reflex.

Botulinum toxin, a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, is the treatment of choice in the management of spasticity.

The aim of this work is to assess the benefits of the botulinum toxin «Dysport », to identify the various pathologies that have led patients to seek medical help, as well as the etiologies of spasticity.

To answer this problem, we carried out a study on 51 patients from March 2016 to April 2020 in the service of Physical Medicine and Rehabilitation (MPR) at the Hospital of Frantz-Fanon in Blida.

Based on the results of our studies, we confirmed the usefulness of the toxin « Dysport » in the management of patients suffering from spasticity, as well as children with cerebral palsy.