



**HAL**  
open science

# La toxine botulique et ses utilisations en thérapeutique

Caroline Mangeon

► **To cite this version:**

Caroline Mangeon. La toxine botulique et ses utilisations en thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297955

**HAL Id: hal-03297955**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297955v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**2019**

---

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

# **THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 25/09/2019, sur un sujet dédié à :

**La toxine botulique et ses utilisations en  
thérapeutique.**

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par MANGEON Caroline

Née le 08 Février 1992

**Membres du Jury**

Président : M. François DUPUIS, Docteur en Pharmacie et Maître de conférence en Pharmacologie

Directeur : M. Luc FERRARI, Docteur en Pharmacie et Professeur en Toxicologie

Juges : Mme. Christelle DIONISIUS, Docteur en Pharmacie

Mme. Patricia BOLTZ, Docteur en Médecine, Centre Antipoison et de Toxicovigilance

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référente dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Luc FERRARI

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU  
\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER <sup>H</sup>	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

<sup>H</sup> *Maître de conférences titulaire HDR*

\* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## **À mon directeur de thèse,**

Monsieur Luc FERRARI, pharmacien et professeur de toxicologie à la faculté de Pharmacie de Nancy.

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir accordé de votre temps ainsi que de votre intérêt. Merci pour votre bienveillance et vos précieux conseils.

## **Au président du jury,**

Monsieur François DUPUIS, pharmacien et maître de conférence à la faculté de Pharmacie de Nancy.

Merci d'avoir accepté de présider ce jury pour ce travail qui clôture mes années d'études, c'est pour moi un honneur.

## **Aux membres du jury,**

Madame Patricia BOLTZ, médecin au centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy.

Madame Christelle DIONISIUS, pharmacien titulaire d'officine à la pharmacie Saint Fiacre de Nancy.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, et de m'avoir, ainsi, consacré de votre temps précieux.

## **À mes parents,**

Isabelle et Christian, ainsi qu'à ma sœur Alice, sans qui je ne serai jamais arrivée jusque-là. Merci pour votre soutien tout au long de ces études ainsi que pour tout le reste. Et même si je ne le dis jamais assez, je vous aime.

## **À toute ma famille,**

Me suivant de près ou de loin, absent ou non, car chacun d'entre vous a de l'importance pour moi. Avec tout mon amour.

## **À mes amis,**

Kim-Nora, Camille et Océanne, mes fidèles camarades de fac devenues mes meilleures amies. Merci pour toutes ces années à vos côtés, pour votre bonne humeur au quotidien et pour tout ce que l'on a partagé ensemble durant ces six années d'études. Les études s'arrêtent pour moi dès aujourd'hui, mais mon amour pour vous n'a, lui, pas de limites. Je vous embrasse.

À Alexis, Charles et Margaux, pour toutes les soirées que l'on a passées ensemble. Car rien de tel qu'un(des) petit(grands) verre(s) entre amis pour retrouver la joie de vivre.

À mes compagnons de promo Jérémy, Yéyette, Cécile, Lolo, Maxime, Martin, Etienne, Thibault L, Thibault M, Noémie, Quentin, Franck, Marc, Arthur, ... et tant d'autres qui ont croisé ma route durant ces belles années, car si elles ont été mémorables c'est bien grâce à vous.

À tous mes amis, car chacun de vous est important mais il serait difficile de tous vous citer, je pense que chacun se reconnaîtra. Un grand merci à vous d'être là, chacun à votre manière, ne changez rien à ce que vous êtes.

À Camille, pour tout le soutien et l'amour que tu m'apportes au quotidien.

À la famille Ledroit, pour m'avoir suivi dans mon parcours et m'avoir toujours encouragée : Caroline, Véronique, Serge, Chloé, Raphaël, sans oublier ... Dudu !

## **À mes collègues,**

À l'équipe de la Pharmacie Saint Fiacre. À Christelle et Laurent DIONISIUS pour leur gentillesse et leur bienveillance au quotidien. À mes Thérèse, Christelle HURNI et Laureen DERLON, parce que je vous aime et que « c'est pas du luxe » ! Merci à tous pour votre bonne humeur, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous au quotidien.

À l'équipe de la Pharmacie Chevalier. Parce que c'est en grande partie grâce à vous que j'en suis arrivée là aujourd'hui. Merci à tous pour ce que vous m'avez apporté durant ces années de formation. Ce fut un plaisir d'avoir été formée dans la joie, la bonne humeur et le professionnalisme. Je n'oublie aucun des souvenirs que j'ai eus avec chacun d'entre vous. En grand merci à Florence, Manu, Yann, Angélique, Stéphanie, Alex, Katia, Yannick, Adeline 1 et 2, Cyril, Mélanie et Thibaut.

# TABLE DES MATIÈRES

Table des abréviations.....	3
Introduction.....	5
I) De Clostridium botulinum à la toxine botulique .....	6
A) Clostridium botulinum .....	6
1) Histoire.....	6
2) Épidémiologie .....	9
3) Caractéristiques bactériologiques.....	10
4) Habitat.....	12
5) Pouvoir pathogène : le Botulisme.....	13
B) La toxine botulique.....	20
1) Notion de sérotype.....	20
2) Structure .....	20
3) Mécanisme d'action moléculaire.....	22
4) Mécanisme d'action cellulaire.....	24
5) Réversibilité d'action de la toxine botulique.....	25
II) La toxine botulique : un agent thérapeutique.....	26
A) Développement clinique de la toxine botulique .....	26
B) La toxine botulique : un produit particulier .....	28
C) Spécialités pharmaceutiques.....	29
1) Présentation des spécialités .....	29
2) Compositions des différentes spécialités .....	34
3) Posologies .....	35
4) Reconstitution et conservation .....	45
5) Précautions d'utilisation et d'élimination .....	46
6) Toxicité .....	48
7) Effets indésirables et secondaires .....	49
8) Interactions médicamenteuses et contre-indications.....	50

III) Les différentes utilisations de la toxine botulique en thérapeutique .....	52
A) Ophtalmologie et Neuro-ophtalmologie .....	52
1) Blépharospasme et spasme hémifacial .....	52
2) Le strabisme .....	59
3) La paralysie du nerf VI .....	64
B) Neurologie.....	66
1) La spasticité musculaire .....	66
2) La dystonie cervicale .....	72
3) La dysphonie spasmodique (hors AMM).....	78
4) La dystonie oro-mandibulaire (hors AMM).....	83
C) Urologie.....	86
1) Généralités .....	86
2) L'hyperactivité détrusorienne d'origine neurologie.....	87
3) L'hyperactivité vésicale idiopathique .....	90
4) La dyssynergie vésico-sphinctérienne (hors AMM).....	92
D) Hyperhidrose.....	94
1) Généralités .....	94
2) Injections de toxine botulique.....	97
E) Cosmétique .....	99
1) Généralités .....	99
2) Injection de toxine botulique .....	101
F) Gastro-entérologie (hors AMM).....	103
1) Achalasie primitive .....	103
2) Fissures anales chroniques.....	104
G) Migraine (hors AMM).....	106
 Conclusion .....	 109
Table des illustrations .....	111
Table des tableaux.....	111
Bibliographie.....	113

## **Table des abréviations**

**Ach** : Acétylcholine

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**DL50** : Dose létale médiane

**DLQI** : Dermatology Life Quality Index

**DSAB** : Dysphonie Spasmodique en Abduction

**DSAD** : Dysphonie Spasmodique en Adduction

**ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay

**EMG** : Électromyogramme

**FDA** : Food and Drug Administration

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**kDa** : Kilodalton

**kg** : kilogramme

**mA** : Milliampère

**mU** : Mousse Unit

**ng** : nanogramme

**PCR** : Polymerase chain reaction

**pH** : Potentiel Hydrogène

**PREEMPT** : Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

**RPS** : Releveur de la Paupière Supérieure

**SCM** : Sterno-cléido-mastoïdien

**SEP** : Sclérose En Plaques

**SIO** : Sphincter Inférieur de l'œsophage

**SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique

**SNAP-25** : Synaptosome Associated Protein-25

**SNARE** : Soluble N-ethylmaleimide sensitive factors attachment protein receptor

**TWSTRS** : Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

**UA** : Unité Allergan

**UB** : Unité Bocouture

**US** : Unité Speywood

**UX** : Unité Xeomin

**VAMP** : Vesicule associated membrane protein

## Introduction

La toxine botulique est considérée comme l'une des plus toxiques au monde. Elle est sécrétée de façon naturelle par une bactérie anaérobie stricte et sporulée : *Clostridium botulinum*. La dose létale minimale est estimée à environ 1 à 2 ng/kg chez l'humain, ce qui en fait potentiellement une arme biologique non négligeable.

La neurotoxine botulique est responsable d'une maladie neurologique appelée le botulisme. Elle agit au niveau de la plaque motrice en empêchant l'exocytose d'Acétylcholine dans la fente synaptique ; il en résulte alors une paralysie flasque, symétrique et descendante pouvant aller jusqu'à la paralysie des muscles respiratoires, et entrainer la mort dans les cas les plus graves.

On distingue sept sérotypes de la neurotoxine botulique en fonction de leurs propriétés antigéniques : A, B, C, D, E, F et G. Certains de ces sérotypes sont responsables du botulisme chez l'Homme, d'autres chez les animaux. Cependant, seuls les sérotypes A et B sont utilisés en thérapeutique à l'heure actuelle.

Les effets de cette toxine au niveau du système nerveux autonome et des muscles squelettiques sont à l'origine de son utilisation en thérapeutique à des doses extrêmement faibles.

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

# **I) De Clostridium botulinum à la toxine botulique**

## **A) Clostridium botulinum**

### **1) Histoire**

Le botulisme est causé, le plus fréquemment, par la consommation d'aliments mal conservés, garantissant à *Clostridium botulinum*, un environnement d'anaérobie propice à son développement et donc, à la synthèse de la neurotoxine botulique. La bactérie se développe préférentiellement dans des aliments mal cuits, ou conservés de manière inappropriée comme le jambon, les saucisses, le poisson ou encore certains légumes.

Depuis très longtemps, l'Homme tente de conserver au mieux sa nourriture. Les conditions de conservation n'étant pas toujours optimales, de nombreuses intoxications alimentaires se développèrent au fil des années. Dans les temps anciens, les intoxications alimentaires comme le botulisme étaient considérées comme des empoisonnements. En effet, aucun lien biologique n'était établi entre les symptômes et la qualité de conservation des denrées. Certains Chamans se servaient alors de sang de boudin séché à des fins d'empoisonnement lors de banquets. La mort des victimes se produisait des jours après l'ingestion et donc après les festivités, ainsi l'hôte n'était jamais mis en cause. (1,2)

A la fin du XVIIIème siècle, de nombreuses intoxications alimentaires, dues à l'ingestion de boudin noir, entraînèrent des décès en Allemagne. Dans un premier temps, et au regard de certains symptômes déjà bien connus comme la mydriase et la paralysie progressive des muscles des victimes, certains physiciens diagnostiquèrent une intoxication à l'atropine. Par la suite, le gouvernement, suspectant plutôt une intoxication due à l'acide hydrocyanique, mit en garde la population. (1)

En 1817, Justinus KERNER (1786-1862), poète romantique et physicien allemand, signala un cas d'empoisonnement mortel par ingestion de nourriture et contesta la piste de l'agent toxique, convaincu de la présence d'un poison biologique qu'il nomma par la suite « Fat poison » ou encore « Fatty poison ». Il entama alors des recherches et publia deux ouvrages : l'un en 1820 répertoriant 76 cas de patients avec la description clinique détaillée de ce qui semble s'apparenter au botulisme, et l'autre en 1822 avec, cette fois-ci, 155 cas de patients et l'intégration d'hypothèses relatives au « fatty poison ». (2,3)

Par la suite, KERNER entama des expérimentations sur des animaux en leur faisant ingérer des morceaux de saucisses contaminées et tenta même une expérimentation sur lui-même en fin de carrière. Grâce à ses observations cliniques et à ses expérimentations, il put établir l'hypothèse d'une action de la toxine sur le système nerveux autonome et sur les nerfs moteurs provoquée par l'interruption de la conduction nerveuse. Une de ses autres convictions est que la toxine est mortelle à très faible dose et qu'elle se développe dans des conditions d'anaérobiose. (1)

Bien qu'établissant une certaine réserve sur ses propos et ses recherches, KERNER envisageait déjà la possibilité d'utiliser cette toxine dans un but thérapeutique, notamment dans des cas d'hyperexcitabilité nerveuse au niveau de glandes. (1,4)

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, de nombreuses publications à ce sujet virent le jour mais n'apportèrent rien de plus par rapport aux recherches de KERNER. Le terme « Botulisme » apparut au milieu du siècle ; du latin *botulus* signifiant « saucisse ». Ce dernier ne fait, non pas référence à la bactérie qui ne sera découverte que plus tard, mais à l'ingestion de saucisses donnant lieu aux symptômes. (2,4)

Il faudra attendre 1895 pour qu'un microbiologiste belge, Emile Marie VAN ERMENGEM (1851-1922), identifie enfin le *Clostridium botulinum*. (1) C'est dans le village belge d'Ellezelles que se produisit un cas d'intoxication alimentaire collectif ; le repas contenait du jambon fumé et les 34 invités ont présenté des symptômes similaires tels qu'une mydriase, des troubles de la vision et une paralysie musculaire progressive. Trois des invités en sont morts, et dix ont vu leur pronostic vital engagé. Lors des investigations médicales, VAN ERMENGEM fit le lien entre l'intoxication, et un microorganisme retrouvé dans le jambon ainsi que dans des prélèvements sur les patients. Il émit alors l'hypothèse que ce microorganisme serait probablement à l'origine du poison produit dans le jambon et qu'il se développerait dans un milieu anaérobie pendant le processus de conservation. (1,2) Il isola alors la bactérie dans le but de réaliser des expérimentations et la nomma *Bacillus botulinus*. Elle sera renommée plus tard *Clostridium botulinum*. (1)

En 1904, un allemand du nom de LANDMANN isola lui aussi une souche de *Clostridium botulinum* après une intoxication survenue après la consommation de conserves de haricots blancs. (5)

En 1910, LEUCHS compara les souches isolées par VAN ERMENGEM et LANDMANN ; il constata une différence antigénique entre les deux. Il introduisit alors la notion de « sérotypes » pour marquer cette différence. Cependant, c'est Georgina BURKE qui introduira la notion de « type A » et de « type B » afin de les classifier. (2)

S'en suivit, des années plus tard, la découverte d'autres sérotypes C (BENGSTON et SUDDON), D (MEYER et GUNNISON), E (BIER), F et G (MOLLER, SCHEBEIL, GIMENEX et CICCARELLI). (2) En 1949, BURGEN mis en lumière que la toxine botulique bloque la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. (1)

De 1941 à 1989, Alan SCOTT, un ophtalmologiste faisant appel à Edward SCHANTZ, premier scientifique à avoir produit un lot de toxine pouvant être utilisé comme agent thérapeutique, établit des recherches dans le but de trouver un traitement capable de relaxer les muscles des yeux. Il utilisa alors la toxine botulique lors d'expérimentations animales dans un premier temps, puis sur des patients dans un second temps. Il publia ses résultats et produisit un lot de toxine de type A qu'il nomma « Oculinum », renommée par la suite « Botox® » aux USA. (1,2)

S'ensuivit l'apparition d'autres préparations :

- De toxine de type A : « Dysport® » en Angleterre et « Xeomin® » en Allemagne
- De toxine de type B : « Myobloc® » aux USA et « Neurobloc® » en Europe

C'est en 1992 que le mécanisme d'action moléculaire de la toxine botulique fut décrit pour la première fois. (1)

## 2) Epidémiologie

Le botulisme humain est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1986. Elle doit être signalée à l'agence régionale de santé qui se charge alors de prendre des mesures de prévention et d'investigations, afin d'anticiper d'éventuelles nouvelles intoxications. Les cas confirmés sont communiqués à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). (6)

La prévalence du botulisme humain en France reste relativement faible. En moyenne, une vingtaine de cas sont signalés tous les ans. La grande majorité des cas de botulisme est causée par le sérotype B avec très peu de décès, les deux derniers datant de 1997 et 2010. (7)

L'étiologie de l'intoxication est souvent alimentaire et résulte généralement de la consommation de conserves familiales, artisanales et également de charcuterie. Le botulisme voit son nombre de cas diminuer, d'une part grâce à l'amélioration des conditions de mise en

conserve et de conservation des denrées au niveau industriel, et d'autre part, grâce à la diminution de consommation par les ménages de conserves familiales. (8)

La présence de cas de botulisme dépend très largement du mode de vie au sein d'un même pays, son incidence à l'échelle planétaire est donc très variable. (6,9)

En ce qui concerne le botulisme animal, de nombreux cas de type C et D sont rapportés chez les bovins et les oiseaux d'élevage chaque année. Cependant, ces sérotypes ne concernent pas l'Homme. (9)

### 3) Caractéristiques bactériologiques

#### a. Classification phylogénétique

<b>Règne</b>	<i>Bacteria</i>
<b>Division</b>	<i>Firmicutes</i>
<b>Classe</b>	<i>Clostridia</i>
<b>Ordre</b>	<i>Clostridiales</i>
<b>Famille</b>	<i>Clostridiaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Clostridium</i>

#### b. Morphologie

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

### c. Aspect en culture

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

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

### d. Caractères biochimiques

Les souches de *Clostridium botulinum* sont très hétérogènes de par leurs caractéristiques biochimiques, physiologiques et génétiques. C’est pourquoi on les classe dans quatre groupes différents. Cette classification ne se limite pas simplement au type de toxine produite par les différentes souches (de A à G) ; en effet, certaines sont capables de produire plusieurs types de toxine, voire même des mélanges de deux types de toxine. (9,12,13)

Tableau I : Caractéristiques de survie, croissances et toxinogénèse de *C.botulinum* (9)

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

Il est important de notifier que dans chaque groupe se trouvent des souches non toxigènes, indissociables des souches toxigènes de par leurs caractéristiques bactériologiques (cf. tableau). (14)

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

#### 4) Habitat

*Clostridium botulinum* est une bactérie saprophyte vivant sous forme sporulée dans le sol, les eaux et les sédiments aquatiques. Elle se développe dans des conditions d'anaérobiose strictes où la quantité de matière organique y est suffisante. Sous forme de spore, la bactérie est capable de survivre sur de longues périodes de façon très résistante (résistance thermique, aux radiations, à la sécheresse, ...). Elle peut aussi se retrouver dans le tube digestif de certains animaux, comme par exemple dans celui du porc qui peut en être un porteur sain (type B) ou encore celui des bovins ou de la volaille (type C ou D). (13)

*Clostridium botulinum* est une bactérie fermentaire qui sécrète des enzymes hydrolytiques dans le but de dégrader la matière organique comme les cadavres ou les végétaux. Bien que nous en trouvions dans le monde entier, il existe tout de même des zones géographiques de prédominance selon les types de neurotoxines. Ceci s'explique notamment par les quelques différences de caractères bactériologiques présentes entre les souches (température optimale de croissance par exemple). (14)

**Tableau II : Réservoirs et positions géographiques des différents sérotypes de *C.botulinum* (3)**

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

### **5) Pouvoir pathogène : le Botulisme**

*Clostridium botulinum* est l'agent pathogène responsable d'une pathologie appelée le botulisme. On distingue à ce jour cinq types de botulisme en fonction de leur mode de contamination. (15)

Le botulisme humain est provoqué par les sérotypes A, B, E et exceptionnellement F. A ce jour, malgré la toxicité dominante du type A, la majorité des contaminations à la toxine botulique provient du type B. (16)

Les sérotypes C et D sont quant à eux responsables du botulisme chez les animaux et sont inactifs chez l'humain. (9,16)

### *a. Différents modes de contamination*

#### **Le botulisme alimentaire (Intoxication) :**

Le mode de contamination le plus connu et le plus répandu reste l'intoxication alimentaire. Elle survient après l'ingestion de toxine botulique préformée dans des aliments mal conservés. La dose létale moyenne chez l'Homme par ingestion est de l'ordre de 70 µg environ. La bactérie se développe plus facilement dans les aliments contenant très peu d'oxygène et n'ayant pas subi de traitement thermique suffisant. (3)

On peut la trouver dans des légumes en conserve comme les haricots verts, les épinards, les champignons ; dans du poisson, fumé ou salé, en conserve comme le thon par exemple et bien évidemment, dans les produits de charcuterie comme le jambon et la saucisse. (13)

Le botulisme alimentaire s'observe le plus souvent lorsque les aliments sont issus de conserves artisanales ou familiales, car les conditions de conservation et de mise en conserve sont beaucoup moins maîtrisées et moins contrôlées qu'en industrie. Cependant, bien que toutes les précautions soient prises au moment de la production, quelques cas de botulisme alimentaire ont pu être observés avec des aliments préparés industriellement, même si cela reste rare. (17)

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

Dans certains cas, les *Clostridium botulinum* ingérés peuvent coloniser l'intestin et produire de la toxine botulique directement dans celui-ci. Ceci est observé le plus souvent chez les nourrissons (moins de 6 mois) ; on parle de botulisme infantile. Il est possible que cette forme d'intoxication se déclare aussi chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 mois, mais cela reste très rare et survient souvent suite à une intervention chirurgicale au niveau gastro-entérologique, ... (3)

En effet, elle est alors due à l'ingestion de spores qui, une fois germées, donnent naissance à des colonies de *Clostridium botulinum* dans la flore intestinale (3). Celles-ci produisent alors leur toxine directement *in situ* ; on parle de production endogène de la toxine. La première source de contamination documentée est le miel.

La mise en place des défenses naturelles chez le nourrisson de plus de 6 mois et chez l'adulte rend plus difficile la colonisation de cette bactérie, ce qui explique le peu de cas observés dans ces tranches d'âge. (3)

#### **Le botulisme par blessure (Inoculation) :**

Certaines formes de botulisme peuvent se contracter, un peu comme dans le cas du tétanos, par le biais d'une plaie ouverte formant une porte d'entrée pour les spores du *Clostridium botulinum*. Les cas observés sont rares, et touchent plutôt la population toxicomane en raison de l'utilisation de seringues non stériles (injection d'héroïne). (15)

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

Contrairement à celles citées précédemment, cette forme de botulisme n'est pas d'origine naturelle. Le botulisme par inhalation survient lors de la présence accidentelle, ou non, de spores dans des aérosols (accident de laboratoire, bioterrorisme, ...). Le système respiratoire devient alors une porte d'entrée pour la bactérie. (15)

#### **Le botulisme iatrogène :**

Le botulisme iatrogène est dû à un surdosage accidentel lors d'une injection de la toxine à des fins cosmétiques ou thérapeutiques. Les symptômes sont les mêmes que pour les autres formes de botulisme. (3,15)

### *b. Symptômes*

Quel que soit le mode de contamination, les symptômes du botulisme restent globalement les mêmes, avec quelques différences au niveau de la période d'incubation. La suspicion de botulisme est considérée comme une urgence médicale et doit être prise en charge très rapidement. (15)

Quel que soit le type de botulisme, on observe une paralysie musculaire symétrique, progressive et descendante (du haut du corps vers le bas) ainsi qu'une atteinte des paires crâniennes. Les patients sont non fébriles. Les premiers symptômes sont ophtalmiques avec un abaissement des paupières, des troubles de la vision ; puis se manifestent avec un dysfonctionnement du système nerveux autonome : difficultés d'élocution, difficultés à avaler, sécheresse buccale. Par la suite, on observe une paralysie flasque, symétrique et descendante pouvant aller, dans les cas les plus sévères, jusqu'à la paralysie du système respiratoire et entraîner la mort si aucune prise en charge rapide n'est effectuée.

Dans le cas du botulisme alimentaire, des symptômes gastro-intestinaux sont souvent associés (nausées, vomissements, constipation, diarrhée, ...) et peuvent survenir de six heures à dix jours après l'ingestion d'un aliment contaminé. Dans la majorité des cas, le temps d'incubation va de 12 à 36 heures après l'ingestion. Dans le cas du botulisme infantile, le premier symptôme observé est le plus souvent la constipation. S'ensuit une grande fatigue (léthargie), une perte d'appétit, une difficulté à avaler, à pleurer, une hypotonie ainsi qu'une faible tonicité musculaire. En ce qui concerne le botulisme par blessure, un abcès peut apparaître au niveau de la plaie ; il peut être accompagné de fièvre en cas d'infection.

Il peut arriver que la paralysie respiratoire ne soit précédée d'aucun autre symptôme.

### *c. Diagnostic*

Le diagnostic repose dans un premier temps sur l'examen clinique des symptômes. A partir du moment où un cas de botulisme est suspecté cliniquement, il est obligatoire de prévenir les autorités sanitaires départementales (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales et Direction départementale des services vétérinaires) dans le but de trouver le plus rapidement possible la cause de l'infection et de mettre en place les mesures nécessaires afin d'éviter d'autres cas. (9,15)

Dans un second temps, le diagnostic doit être confirmé biologiquement dans un laboratoire. Si le cas est avéré, il doit être déclaré à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). (13,15)

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

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

#### *d. Traitement*

Le traitement du botulisme est majoritairement symptomatique et nécessite une hospitalisation où sera mise en place une surveillance cardiaque et respiratoire. (19)

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

La sérothérapie peut être utilisée mais elle n'est réellement efficace que si elle est administrée dans les 24 heures suivant les premiers symptômes cliniques. La sérothérapie consiste à injecter au patient un sérum contenant des immunoglobulines anti-botuliques obtenues à partir d'immunoglobulines de chevaux et correspondant aux différents sérotypes de la toxine botulique afin de neutraliser la toxine circulante. Ce sérum est surtout efficace sur les types A, B ou E. La posologie en vigueur est de 7 500 unités-internationales (UI) pour le sérum anti-A, de 5 500 UI pour le sérum anti-B et de 8 500 UI pour le sérum anti-E. Ce sérum est disponible via l'Institut Pasteur après identification de la toxine. (18)

L'antibiothérapie, quant à elle, peut être utilisée dans le cadre d'une toxi-infection botulique ainsi que dans le cas du botulisme par blessure. Dans ce cas, ce sont les pénicillines G ainsi que le Métronidazole qui sont utilisés. (14)

Enfin, la Guanidine ainsi que les aminopyridines peuvent être utilisés afin d'augmenter la libération d'Acétylcholine dans la synapse par un mécanisme d'action mettant en jeu le calcium. (20)

Aucun vaccin n'est disponible à ce jour pour le grand public ; cependant, un vaccin expérimental aux Etats-Unis est mis à disposition du personnel militaire et de laboratoire (exposition à haut risque et limitée). Il protège contre cinq sérotypes de neurotoxine botulique. (19)

### *e. Prévention*

Aucun vaccin n'existant encore à ce jour, seules des mesures d'hygiènes strictes peuvent prévenir la présence de *Clostridium botulinum* ou de sa toxine botulique dans l'alimentation.

Au niveau industriel, les producteurs sont soumis à des mesures de contrôle de l'hygiène ou de la chaîne du froid régulièrement.

Au niveau de la population, de simples précautions permettent aussi de prévenir le Botulisme (9,18,21) :

- Respecter les dates de péremption ainsi que les températures de conservation mentionnées par les fabricants sur les conserves industrielles ou les produits sous vide.
- Eviter de consommer tout aliment ayant l'air suspect de par son odeur ou de par son aspect, ou toute conserve dont le couvercle aurait l'air bombé.
- Consommer les aliments après ouverture et rapidement après les avoir cuisinés.
- Nettoyer régulièrement le réfrigérateur ainsi que son plan de travail.
- Séparer les aliments crus du reste dans le réfrigérateur afin d'éviter toute contamination.
- Lors de la préparation de conserves familiales, veiller à chauffer au moins deux fois les aliments avant de les mettre en conserve et à les monter à une température d'au moins 85°C pendant cinq minutes afin de détruire les éventuelles spores pouvant s'être déposées dans la viande ou les légumes.
- Bien désinfecter les plaies ainsi que les points d'injection chez les personnes toxicomanes utilisant des seringues.
- Eviter de donner du miel à un nourrisson.

## **B) La toxine botulique**

### **1) Notion de sérotype**

Nous pouvons parler, non pas d'une toxine botulique, mais de plusieurs toxines botuliques. En effet, différentes souches de *Clostridium botulinum* ont été répertoriées sécrétant, au total, sept sérotypes de toxine botulique : A, B, C, D, E, F, G. (22)

Comme nous l'avons déjà dit précédemment, seuls les sérotypes A, B, E, F, G possèdent une activité chez l'Homme. Les sérotypes C et D concernent le règne animal. (16) En thérapeutique, ce sont les sérotypes A et B qui sont utilisées à l'heure actuelle.

### **2) Structure**

Lorsque les neurotoxines botuliques sont sécrétées par le *Clostridium botulinum*, elles se trouvent dans un premier temps sous forme d'une chaîne polypeptidique inactive ; elles portent alors le nom de « pro-toxines » et ont un poids moléculaire allant de 140 à 170 kDa. (16)

Elles forment un complexe avec d'autres protéines non toxiques et hémagglutinantes ; c'est ce complexe que l'on appelle « toxine botulique ». La toxine botulique est alors beaucoup plus résistante aux protéases du système digestif, ainsi qu'à l'acidité gastrique. Les protéines non toxiques ont un rôle de protection des neurotoxines. C'est pourquoi l'on utilise préférentiellement la toxine botulique en thérapeutique et non la neurotoxine seule. (5)

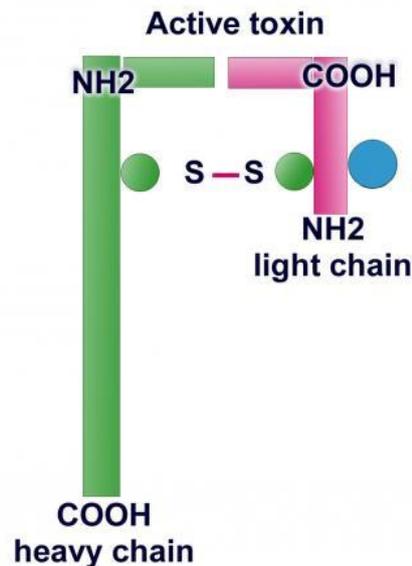
Afin d'être active, la neurotoxine doit être scindée en deux chaînes par une protéase sécrétée par la bactérie. Elle sera alors composée d'une chaîne lourde de 100 kDa et d'une chaîne légère de 50 kDa reliées entre elles par un pont disulfure. Des liaisons non covalentes permettent de stabiliser l'ensemble de la structure. La présence de ces deux chaînes est indispensable à l'activité de la neurotoxine. Par exemple, une chaleur trop élevée rompt le pont disulfure et rend ainsi la toxine inactive. (2)

Cependant, chaque chaîne possède ses caractéristiques (5,16) :

- la chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique de la toxine (L).
- la chaîne lourde est responsable de la spécificité des différents sérotypes et possède une extrémité C-terminale (Hc) et une extrémité N-terminale (Hn).

Le domaine L détient son activité enzymatique de par la présence d'une métallo-protéase à zinc.

Le domaine Hc est divisé en deux sous domaines : Hcn de type lectine dont la fonction n'est encore pas tout à fait connue et Hcc permettant la liaison à des gangliosides (très variable selon les types de toxine). Le domaine Hn, quant à lui, se présente sous la forme de deux grandes hélices alpha entourant la région L ; à cette forme cylindrique s'ajoutent quelques petites hélices alpha. La configuration de cette région change en milieu acide. (3)



***Figure 1*** : Structure de la toxine botulique (23)

### 3) Mécanisme d'action moléculaire

Après ingestion, la toxine botulique transite dans l'intestin, passe la barrière intestinale et atteint le système sanguin ou lymphatique. Elle finira par rejoindre les motoneurones où elle se fixera au niveau d'une région dépourvue de myéline.

Le mécanisme d'action moléculaire de la toxine botulique se déroule en plusieurs étapes orchestrées par les deux chaînes qui la composent. Il se déroule dans la fente synaptique, entre la terminaison nerveuse (bouton synaptique) et la plaque motrice ; l'action est donc périphérique et empêche la libération par exocytose de l'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire. Il en résulte une perte de tonus des muscles squelettiques, ce que l'on appelle paralysie flasque.

Dans un premier temps, la neurotoxine va se fixer au niveau de la membrane synaptique de manière irréversible via des récepteurs présynaptiques se situant dans des régions amyéliniques. Cette liaison est rendue possible grâce à la chaîne lourde de la neurotoxine présentant des gangliosides chargés négativement, responsables de l'affinité avec la membrane présynaptique. Les protéines jouant le rôle de récepteur sont encore méconnues à l'heure actuelle.

L'étape suivante est celle d'internalisation de la toxine dans la terminaison nerveuse. Les toxines sont alors localisées dans des endosomes et doivent migrer à travers la membrane endosomique pour atteindre le cytoplasme neuronal. Cet événement est rendu possible par la diminution du pH à l'intérieur de l'endosome permettant ainsi à l'extrémité N-terminale de la chaîne lourde de former des pores cationiques à travers la membrane endosomique (16). La chaîne lourde passe alors à travers la membrane afin de créer un canal pour permettre le passage de la chaîne légère dans le cytoplasme neuronal ; on parle de translocation. (22)

La dernière étape du mécanisme d'action de la toxine botulique, à savoir l'inhibition de l'exocytose de l'acétylcholine, ne fait intervenir que la chaîne légère. Cette chaîne est qualifiée de métalloprotéase en raison de la présence d'un atome de zinc au sein de sa composition. C'est ce dernier qui est responsable de l'activité intracellulaire de la toxine. Les métalloprotéases sont des enzymes possédant un ion métallique dans leur composition et permettant le clivage de liaisons peptidiques dans les protéines. Ceci sous-entend que la ou les cible(s) de la chaîne légère de la toxine botulique ne sont autres que des protéines. (24)

Ces protéines cibles ont été identifiées et varient en fonction du sérotype de la toxine. Ce sont des protéines intervenant au cœur du processus d'exocytose des vésicules présynaptiques ; on les appelle protéines SNARE (pour « Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) Attachment protein REceptor »). Elles jouent le rôle de médiateur entre les vésicules et la membrane permettant ainsi leur fusion. (24,25)

Deux d'entre elles sont situées au niveau de la membrane présynaptique : il s'agit de la protéine SNAP-25 (Synaptosome associated protein) et de la Syntaxine. L'autre se trouve enchâssée dans la membrane vésiculaire : il s'agit de la protéine VAMP (Vesicle-associated membrane protein et que l'on appelle aussi synaptobrevine). L'assemblage de ces trois protéines permet le rapprochement des membranes de la vésicule et du neurone pour ainsi aboutir à une fusion. Les neurotoxines botuliques A et E hydrolysent la SNAP-25, les neurotoxines B, D, F et G s'attaquent à la VAMP et la C à la Syntaxine. *In fine*, le résultat est le même ; l'exocytose de l'acétylcholine dans la fente synaptique est inhibée. (24)

Cette inhibition ne fait intervenir, ni le flux calcique dépendant engendré par les potentiels d'action, ni les récepteurs postsynaptiques. Les effets postsynaptiques sont indirects et sont dus à l'absence d'exocytose de l'acétylcholine. (16) Cependant, la chaîne légère de la toxine botulique régule la quantité intra-vésiculaire d'acétylcholine ainsi que le transport des vésicules.

Une autre voie d'action mettrait en jeu un groupe d'enzymes, appelées transglutaminases, activé par la chaîne légère de la toxine. Ces transglutaminases forment des pontages covalents entre une protéine de la membrane des vésicules d'exocytose, la synapsine, et les protéines du cytosquelette. Ceci empêche la circulation des vésicules d'exocytose au sein de la terminaison nerveuse. (25)

#### **4) Mécanisme d'action cellulaire**

Au niveau cellulaire, la toxine botulique provoque une atrophie et une paralysie transitoire des muscles striés en raison de l'inhibition de libération d'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire (16). C'est pour cette caractéristique que la toxine botulique est aujourd'hui utilisée afin de traiter les contractions musculaires excessives.

Elle intervient aussi au niveau des ganglions du système nerveux autonome (parasymphatique), ce qui permet de l'utiliser aussi pour des problèmes d'hypersudation et d'hypersialorrhée. C'est encore une fois son action sur le système cholinergique qui permet l'inhibition des glandes sudoripares et salivaires. (16)

### 5) Réversibilité d'action de la toxine botulique

L'activité de la toxine botulique dure quelques semaines à quelques mois. Bien que la toxine inhibe complètement l'exocytose d'acétylcholine au niveau de la terminaison nerveuse, cette dernière ne dégénère pas pour autant, tout comme la plaque motrice. (2) En effet, il a été observé une régénérescence axonale au niveau de la terminaison synaptique touchée par la toxine en quelques jours. Ceci permet la naissance d'une nouvelle synapse un peu plus loin quelques semaines plus tard (maximum en cinq à dix semaines). (16)

Parallèlement, de nouveaux récepteurs cholinergiques sont capables d'apparaître au niveau des fibres musculaires inactives en dehors de la zone synaptique. Cela permet alors la création de nouvelles plaques motrices et rend alors l'action de la toxine botulique réversible.

## **II) La toxine botulique : un agent thérapeutique**

### **A) Développement clinique de la toxine botulique**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au fur et à mesure des années, les indications thérapeutiques de la toxine botulique ne cessent d'évoluer. Selon les spécialités, d'autres indications comme l'hyperhidrose axillaire, les dysfonctionnements vésicaux et la migraine chronique voient le jour en raison d'une amélioration des connaissances du mécanisme d'action de la toxine. Cette amélioration des connaissances ne cesse de croître avec la recherche et tend à prévoir un élargissement de l'éventail thérapeutique proposé par la toxine botulique. (2,16)

### **B) La toxine botulique : un produit particulier**

En France, la toxine botulique, ainsi que *Clostridium botulinum*, font partie du groupe des « Microorganismes et Toxines Hautement Pathogènes ». Les agents et toxines mentionnés dans ce groupe nécessitent une autorisation préalable de l'ANSM pour les produire, fabriquer, transporter, importer, exporter, détenir, offrir, céder, acquérir ou employer. Cette liste est prédéfinie dans le code de la Santé Publique dans l'article L5139-1 et permet la sécurisation et la surveillance de ces agents ainsi que des produits qui en contiennent. La demande se fait par l'intermédiaire d'un dossier à remplir adressé à l'ANSM qui rend sa réponse sous 90 jours à compter de la date de réception du dossier. L'ANSM organise des inspections des installations où se déroulent les opérations autorisées. (26)

## **C) Spécialités pharmaceutiques**

### **1) Présentation des spécialités**

Actuellement, sept spécialités à base de toxine botulique disposent d'une AMM en France, toutes à base de toxine de type A ou de type B.

Ce sont des médicaments myorelaxants, bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, permettant ainsi une interruption du message nerveux au niveau périphérique aboutissant à une paralysie musculaire locale. La dégénérescence de la terminaison nerveuse est définitive. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, un remaniement axonal au niveau de la plaque motrice concernée permet une réversibilité d'action de ces médicaments. Ainsi, des injections répétées de toxine botulique sont nécessaires au maintien des résultats souhaités.

Ces spécialités appartiennent toutes à la liste 1 des substances vénéneuses et font partie des médicaments à prescription restreinte, tant par le type de prescripteurs autorisés que par les utilisateurs habilités à les manipuler. (16) Dysport®, Botox®, Neurobloc® et Xeomin® sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier et sont inscrits sur la liste des produits hospitaliers. Leur délivrance ainsi que leur utilisation doivent se faire uniquement à l'hôpital et ne peuvent être injectés que par des médecins expérimentés ayant l'habitude de manipuler la toxine botulique. Aucune rétrocession par la pharmacie à usage intérieur n'est possible. Vistabel®, Azzalure® et Bocouture® sont des médicaments dont la prescription est réservée à certains médecins spécialistes « en dermatologie, ophtalmologie, chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie de la face et du cou, chirurgie maxillo-faciale. ». Leur utilisation est réservée à l'usage professionnel par les chirurgiens plastiques, dermatologues et ophtalmologistes et peuvent être dispensés à l'officine uniquement dans ce cadre bien précis. Toute délivrance de toxine botulique directement au patient ou à un médecin non habilité à l'utiliser est interdite. (27–33)

Il est à noter que la fourniture des médicaments appartenant à la réserve hospitalière ne peut se faire que par l'intermédiaire d'une pharmacie à usage intérieur. Il est donc sous-entendu que seuls les médecins pratiquant dans un établissement comportant une pharmacie à usage intérieur, pourront utiliser la toxine botulique. En ce qui concerne la prise en charge et le coût des produits à base de toxine botulique, tout dépend du type d'établissement où a lieu l'injection (16) :

- S'il s'agit d'un établissement de santé publique, les spécialités à base de toxine botulique font partie de la dotation globale de l'établissement et sont donc prises en charge intégralement par ce dernier, y compris dans le cas d'une consultation externe étant donné l'interdiction de rétrocession de ces produits.
- S'il s'agit d'un établissement de santé privé, ces spécialités sont à la charge du patient, sans possibilité de remboursement par l'assurance maladie.

**Tableau III : Récapitulatif des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (27–33)**

Spécialité	Type de toxine botulique	Laboratoire	Date d'obtention de l'AMM	Date de commercialisation	Forme galénique
<b>Dysport®</b>	A	Ipsen	11/10/1993	19/12/1994	Poudre pour solution injectable
<b>Botox®</b>	A	Allergan	22/08/2000	25/09/2000	Poudre pour solution injectable
<b>Neurobloc®</b>	B	Eisai	22/01/2001	01/06/2001	Solution injectable
<b>Vistabel®</b>	A	Allergan	20/02/2003	22/11/2004	Poudre pour solution injectable
<b>Xeomin®</b>	A	Merz	08/01/2008	22/05/2008	Poudre pour solution injectable
<b>Azzalure®</b>	A	Galderma	27/03/2009	28/04/2009	Poudre pour solution injectable
<b>Bocouture®</b>	A	Merz	15/09/2010	30/09/2010	Poudre pour solution injectable

Les indications varient d'un produit à l'autre et sont spécifiques à chacun ; certains vont être utilisés à des fins purement thérapeutiques, et d'autres uniquement à des fins esthétiques.

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

Chaque spécialité est exprimée en unité de toxine botulique. Ces unités ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre, même si il s'agit de deux spécialités à base de toxine botulique du même sérotype. En effet, il existe une différence entre les tests d'évaluation de l'activité biologique de la toxine dans chaque laboratoire ; on parle de « bio inéquivalence » entre les unités de toxine botulique. (16) Il est donc absolument nécessaire de respecter les posologies respectives de chaque produit, ainsi que les recommandations d'utilisations, et de faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on souhaite passer d'une spécialité à l'autre. Globalement, l'unité utilisée par les laboratoires pour décrire les posologies est la « mouse unit » (mU) ; elle correspond à la dose létale 50 pour un groupe d'une vingtaine de souris. Certains laboratoires intègrent leur nom à celui de l'unité afin d'insister sur la différence d'activité biologique de chaque toxine (ex : « unité Allergan (uA) » pour Botox®). (16)

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

**Tableau IV : Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (partie 1) (27–30)**

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

**Tableau V : Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (partie 2) (31–33)**

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

Il est à noter que les indications présentées ici sont celles valables en France. Une indication spécifiée par une AMM indique que l'emploi de la spécialité a été parfaitement validé au sein du pays concerné. En effet, certaines spécialités mentionnées possèdent des indications différentes dans d'autres pays (notamment aux Etats-Unis). Des accords entre les différents laboratoires sont établis afin de commercialiser leur toxine botulique dans différents pays, dans des indications spécifiques selon ces derniers et permettent ainsi de se répartir les marchés. Par exemple, un accord entre les laboratoires Ipsen et Galderma a été établi dans le but de commercialiser Dysport® dans l'Union Européenne, dans certains pays du Moyen Orient et d'Europe de l'Est, dans des indications uniquement thérapeutiques, et de commercialiser Azzalure® dans des indications uniquement esthétiques dans ces mêmes pays.

(34)

Cependant, l'utilisation hors AMM de la toxine botulique, comme pour tout autre médicament, reste possible en pratique. A condition que le médecin soit habilité à le prescrire, sa liberté de prescription lui autorise à utiliser un médicament en dehors de ses indications spécifiées par l'AMM. Cette pratique ne peut se faire qu'en respectant certains principes ; en effet, le prescripteur doit obtenir le consentement libre et éclairé du patient et préciser l'utilisation hors AMM du médicament sur l'ordonnance. Une utilisation hors AMM doit toujours être dûment justifiée et basée sur le recueil de données scientifiques avérées, et ne doit pas mettre en danger le patient. Cette pratique est tout à fait compréhensible dans la mesure où un décalage existe entre l'accumulation de données scientifiques et les mentions figurants dans les AMM, si toutefois la demande en est faite par le laboratoire concerné. (16)

L'utilisation hors AMM d'un médicament a comme conséquence le non-remboursement de ce dernier par l'assurance maladie.

## 2) Compositions des différentes spécialités

En grande majorité, la toxine botulique est employée en thérapeutique sous forme de complexe alliant la neurotoxine avec des protéines hémagglutinantes, tout comme lorsqu'elle est sécrétée naturellement par *Clostridium botulinum*. Ceci garantit à la neurotoxine une meilleure stabilité dans l'organisme, ainsi qu'une résistance aux pH acides, comme celui de l'intestin par exemple. Cependant, ces protéines hémagglutinantes peuvent être responsables en partie de résistances immunitaires liées à des injections répétées et sur de longues périodes chez certains patients. C'est pourquoi certains laboratoires ont décidé de purifier leur préparation afin de n'obtenir que la neurotoxine, sans protéines complexantes ; c'est le cas des spécialités Xeomin® et Bocouture® du laboratoire Merz. L'efficacité, ainsi que le mode d'utilisation de ces spécialités, restent équivalentes aux autres. (35)

L'Albumine humaine est l'excipient principal de chacune des spécialités présentées préalablement. En effet, c'est une protéine de choix pour le transport de certains principes actifs, comme la toxine botulique. L'albumine est présente naturellement dans le plasma humain afin d'assurer le contrôle de la pression oncotique, ainsi que le transport de certaines protéines. De ce fait, c'est une molécule très bien tolérée par l'organisme, ainsi qu'un bon agent stabilisant ; les préparations d'albumine humaine sont stériles et apyrogènes. L'albumine est aussi un agent cryoprotecteur durant les processus de lyophilisation. (36,37)

### 3) Posologies

#### a. *Dysport*<sup>®</sup>

Dysport<sup>®</sup> (Abobotulinum-toxine A) est une spécialité à base de toxine botulique de type A, dosée en unités Speywood (US). Une unité Speywood correspond à « la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté chez la souris par voie intrapéritonéale » et est spécifique à la préparation Dysport<sup>®</sup>.

Dysport<sup>®</sup> est disponible sous forme de flacons unitaires de 300 et 500 unités Speywood et doit être injecté à l'aide d'une aiguille de 23 ou 25 gauges. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité. (27)



***Figure 2 : Dysport 300 unités Speywood (38)***



***Figure 3 : Dysport 500 unités Speywood (39)***

**Tableau VI : Résumé des posologies en unités Speywood (US) de Dysport® selon ses indications (27)**

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

\* Adaptation posologique : « La dose à l'initiation ou lors d'une nouvelle séance d'injection doit être adaptée à chaque patient en fonction de la taille, du nombre de muscles concernés, de la sévérité de la spasticité, de l'existence d'une faiblesse musculaire localisée et de la réponse du patient au traitement précédent.

La posologie devra être réduite chez les enfants :

- présentant des comorbidités associées, notamment troubles préexistants de la déglutition ou respiratoires ;
- dont les muscles à traiter sont peu développés ;
- nécessitant une injection multi site ;
- bénéficiant d'injections sous anesthésie générale. » (27)

***b. Botox®***

Botox® (Onabotulinum-toxine A) est une spécialité à base de toxine botulique de type A, dosée en unités Allergan (UA). Une unité Allergan correspond à « la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris » et est spécifique à la préparation Botox®.

Botox® est disponible sous forme de flacons unitaires de 50, 100 et 200 unités Allergan. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité. (28)

**Tableau VII : Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Botox® selon ses indications (28)**

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

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

### *c. Neurobloc®*

Neurobloc® (Rimabotulinum-toxine B) est une spécialité à base de neurotoxine botulique de type B, ne possédant qu'une seule indication dans le torticolis spasmodique. Il existe trois conditionnements afin de pouvoir réaliser les différentes dilutions nécessaires à son utilisation. Des flacons de 0.5, 1 et 2 mL sont disponibles dosés à 5 000 U/mL. Tout comme les unités Speywood et Allergan, les unités de toxine botulique utilisées pour Neurobloc® sont propres à Neurobloc® et ne sont pas interchangeables avec d'autres spécialités à base de toxine botulique. Nous appellerons cette unité « unité Neurobloc® » afin d'éviter toute confusion avec d'autres unités de toxine botulique.

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

(29)

*d. Xeomin®*

Xeomin® (Incobotulinum-toxine A) est une spécialité à base de toxine botulique de type B, disponible sous forme de flacons unitaires de 50, 100 et 200 unités de neurotoxine botulique. Cette unité a été élaborée par le laboratoire Merz, est propre à cette spécialité et ne peut être interchangée avec les unités de toxine botulique des autres spécialités : nous l'appellerons « unité Xeomin® » afin d'éviter toute confusion avec d'autres unités de toxine botulique. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité. (30)

**Tableau VIII : Résumé des posologies en unités Xeomin® (UX) de Xeomin® selon ses indications (30)**

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

*e. Vistabel®*

Vistabel® est une spécialité à base de toxine botulique de type A, dosée en unités Allergan (UA), tout comme Botox®. Elle est disponible sous forme de flacons de 4 unités Allergan/0.1 mL. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité. (33)

**Tableau IX : Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Vistabel® selon ses indications (33)**

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

*f. Azzalure®*

Azzalure® est une spécialité à base de toxine botulique de type A, dosée en unités Speywood tout comme Dysport®. Elle est disponible sous forme de flacons de 10 unités Speywood / 0.05 ml contenant 125 unités Speywood. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité. (31)

*Tableau X : Résumé des posologies en unités Speywood (US) d'Azzalure® selon ses indications (31)*

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

**g. Bocouture®**

Bocouture® est une spécialité à base de toxine botulique de type A, disponible sous forme de flacons de 50 et 100 unités de neurotoxine botulique. Cette unité a été élaborée par le laboratoire Merz, comme pour Xeomin®, et est propre à cette spécialité : nous appellerons cette unité « unité Bocouture® » pour éviter toute confusion avec d'autres unités de toxine botulique. Les posologies usuelles sont résumées dans le tableau ci-dessous d'après la monographie de la spécialité. (32)

**Tableau XI : Résumé des posologies en unités Bocouture® (UB) de Bocouture® selon ses indications (32)**

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

#### 4) Reconstitution et conservation

Pour toutes ces spécialités, la reconstitution se fait à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9% pour préparation injectable, stérile et sans conservateurs.

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

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

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

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

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

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

#### **5) Précautions d'utilisation et d'élimination**

Bien que les doses utilisées en thérapeutiques soient inférieures aux deux-centième de la dose létale chez l'Homme, la toxine botulique est à utiliser avec beaucoup de précaution en raison du risque infectieux qu'elle présente. Au-delà des modalités de reconstitution devant être respectées scrupuleusement pour chacune des spécialités, les modalités d'élimination n'en restent pas moins importantes. Elles concernent les produits restant à l'intérieur des flacons après l'injection, le matériel utilisé pendant l'intervention ainsi que toute surface ayant été en contact avec la toxine.

Les produits restant à l'intérieur des flacons, les aiguilles ainsi que les seringues utilisées ne doivent pas être vidés, mais placés directement dans des containers ou sacs spécialisés destinés à l'incinération, conformément aux modalités de destruction des déchets médicaux à risque biologique. Tout autre matériel contaminé doit être placé dans un sac intraversable et destiné à être incinéré.

En cas d'incident survenant lors de la manipulation de la toxine botulique, les projections doivent être :

- Essuyées à l'aide d'un matériel absorbant préalablement imbibé d'une solution d'eau de Javel (hypochlorite de sodium 0.1%), dans le cas où la toxine serait sous forme lyophilisée.
- Essuyées à l'aide d'un matériel absorbant sec, dans le cas où la toxine serait sous forme reconstituée.

Les surfaces ayant été en contact avec la toxine doivent être nettoyées par la suite à l'aide d'une solution d'eau de Javel, puis minutieusement séchées.

En cas de casse d'un flacon, il est important de ramasser les morceaux un à un avec des gants sans en oublier un seul, et en évitant toute coupure ou blessure. Les morceaux de verre seront placés dans des containers ou sac spécialisés comme mentionnés ci-dessus, et les surfaces contaminées seront nettoyées à l'aide d'une solution d'eau de Javel. Si toutefois il y a blessure, il est nécessaire de rincer la plaie abondamment à l'eau et de prendre les mesures médicales nécessaires en fonction de chaque cas.

En cas de contact avec la peau, il faut rincer d'abord la surface à l'aide d'une solution d'eau de Javel, puis abondamment à l'eau. En cas de contact avec les yeux, il est préférable d'utiliser une solution de lavage ophtalmique en première intention ou d'utiliser de l'eau si cela n'est pas possible.

Dans tous les cas, ces mesures sont à mettre en place immédiatement lorsque survient un incident. (27–33)

## 6) Toxicité

La toxine botulique est considérée comme la toxine la plus dangereuse au monde, il est tout à fait légitime de se questionner quant à sa toxicité en tant que principe actif. Comme il l'a déjà été évoqué dans l'introduction, la dose mortelle de toxine botulique chez l'Homme est de 1 à 2 ng/kg. Les spécialités en contenant, quant à elles, sont exprimées en « Mouse unit » (mU) ; cette unité correspond à la dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) de produit pour un groupe d'une vingtaine de souris. Si l'on exprime les doses de toxine botulique A aboutissant à des symptômes de botulisme chez l'Homme lors d'un cas de botulisme par ingestion, on les estime entre 3 000 et 30 000 mU pour Botox® et 9 000 à 90 000 mU pour Dysport® à titre d'exemple. (16,27,28,40) Ces doses demeurent extrêmement élevées comparées aux doses injectées en thérapeutique. En effet, les AMM limitent les injections à 300 mU de Botox® et 1 500 mU de Dysport® par séance ; on est donc bien loin des doses citées préalablement. Il en est de même pour la toxine botulique de type B, dont le seul représentant en France est Neurobloc®, avec une dose létale chez l'Homme estimée à 130 000 mU et une dose limitée par l'AMM à 10 000 mU par séance. (16,29)

La toxicité à court terme de la toxine botulique en tant que principe actif n'est donc pas effective, les doses injectées étant beaucoup trop faibles pour inoculer le botulisme aux patients. Cependant, à la vue des injections répétées et nécessaires de la toxine chez certains patients, la question de la toxicité sur le long terme se pose. En effet, nous savons que l'effet de la toxine botulique sur les muscles est réversible (cf.). Il semblerait que des injections répétées sur des patients pendant plusieurs mois n'aient aucune conséquence sur l'activité de l'acétylcholine ainsi que sur la taille des fibres musculaires lors du traitement de la spasticité. (40) Par ailleurs, aucun cas de décès n'a été rapporté dans le cadre d'une utilisation sur AMM d'injection de toxine botulique. (16)

## 7) Effets indésirables et secondaires

Les effets indésirables de la toxine botulique sont notamment dus à la diffusion du principe actif aux muscles voisins du muscle traité et apparaissent généralement dans les premiers jours suivant l'injection. (28) Ces effets dépendent donc du lieu d'injection et donc des muscles touchés. Cela se traduit par des faiblesses musculaires locales principalement, mais temporaires en raison de la réversibilité d'action de la toxine. Ces effets ne sont alors que transitoires et peuvent aussi apparaître dans le cadre d'une utilisation de doses trop importantes (surdosage) ; il est à noter que la susceptibilité d'un patient vis-à-vis de la toxine peut être différente de celle d'un autre, c'est pourquoi il est recommandé d'analyser chaque cas individuellement afin d'adapter la dose au plus juste. (16) Dans une moindre mesure, quelques cas d'asthénies généralisées et de syndromes pseudo-grippaux ont déjà été décrits. (28)

D'autres effets liés à l'injection en elle-même ont été rapportés ; il s'agit de douleurs ou d'infections au point d'injection, de petits saignements, d'ecchymoses, d'œdèmes, de gonflements ou encore d'érythèmes. (28)

Tous les effets indésirables ou secondaires cités préalablement sont des effets à court terme, même si dans certains cas leur disparition complète peut nécessiter plusieurs mois. En revanche, l'apparition d'une résistance immunologique reste l'effet secondaire majeur sur le long terme. En effet, les toxines botuliques sont des protéines possédant des propriétés antigéniques, ce qui a permis d'établir leur classement en plusieurs types de toxines selon leurs différences. Ces propriétés ont été utilisées pour la fabrication d'antidotes par production d'anticorps anti-toxine. Cependant, cette caractéristique conduit certains patients à développer des anticorps anti-toxine botulique, rendant alors les injections inefficaces. Ce phénomène se produirait dans environ 3 à 10% des cas et son apparition serait proportionnelle à la fréquence d'injection ainsi qu'au dosage, et dépendrait de la spécialité utilisée. En cas de

suspicion de résistance immunologique chez un patient, un dosage d'anticorps anti-toxine peut être réalisé par un test ELISA ou par un dosage biologique directement sur le patient. La meilleure option reste le test clinique pouvant être réalisé directement par l'injecteur et de façon extrêmement simple. En effet, il consiste à injecter un peu de toxine dans le muscle *Extensor digitorum brevis* (muscle pédieux) d'un seul côté ; le but est de comparer l'amplitude du potentiel d'action musculaire juste avant l'injection et un mois plus tard. Le test est négatif dans le cas où l'on observe une réduction d'amplitude de plus de 50% du potentiel d'action musculaire au niveau du muscle pédieux ainsi qu'une faiblesse musculaire visible ; en effet, il y a alors très peu de chance de retrouver des anticorps anti-toxine chez le patient car l'action de la toxine est évidente. En revanche, leur présence devient probable dans la mesure où la réduction d'amplitude du potentiel d'action musculaire est inférieure à 20%, reflétant une baisse d'activité de la toxine pouvant être due à la présence d'anticorps anti-toxine. (16)

#### **8) Interactions médicamenteuses et contre-indications**

Comme tout médicament, les spécialités à base de toxine botulique présentent des contre-indications. Celles-ci sont peu nombreuses mais doivent être scrupuleusement respectées.

Les injections de toxine botulique sont contre-indiquées dans le cas de certaines maladies neuromusculaires, notamment dans le cas de la sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot) ou d'une neuropathie périphérique. Elles sont aussi contre-indiquées dans les cas de maladie de la jonction neuromusculaire, comme la myasthénie et le syndrome de Lambert-Eaton. On retrouve aussi, plus classiquement, une contre-indication en cas d'hypersensibilité à l'une des substances actives, ainsi qu'en cas d'infection au niveau du point d'injection. (16) Cependant, une exception reste à noter : Dysport® est la seule spécialité pouvant être utilisée, selon l'AMM, lors des cas cités précédemment ; une grande prudence d'utilisation ainsi qu'une surveillance accrue sont tout de même recommandées. La

seule contre-indication pour Dysport® reste l'hypersensibilité à l'un des composants du produit. (27)

Quelques interactions médicamenteuses sont aussi déconseillées et sont donc à prendre en compte lors de la mise en place et du suivi d'un traitement par la toxine botulique. En effet, certains médicaments sont susceptibles de potentialiser l'action de la toxine botulique :

- Les curares : ce sont des molécules utilisées en anesthésie. Ils agissent au niveau de la jonction neuromusculaire, soit par antagonisme compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiniques du muscle (curares non dépolarisants), soit par dépolarisation continue des canaux sodiques voltage-dépendant (curares dépolarisants). Quel que soit le mécanisme, il en résulte une baisse d'activité de l'acétylcholine et donc une faiblesse musculaire, comme dans le cas de la toxine botulique. (41)
- Les aminosides : ce sont des antibiotiques susceptibles de diminuer la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction musculaire des plaques motrices, et ainsi d'augmenter les effets de la toxine botulique. (42)
- Par extension, on considérera comme déconseillé tout usage d'un produit ayant des effets anti-cholinergique (ex : amitriptyline, hydroxyzine, oxybutinine, ...)

Globalement, tout médicament agissant potentiellement sur la jonction neuromusculaire doit être pris en considération lors de l'utilisation de la toxine botulique.

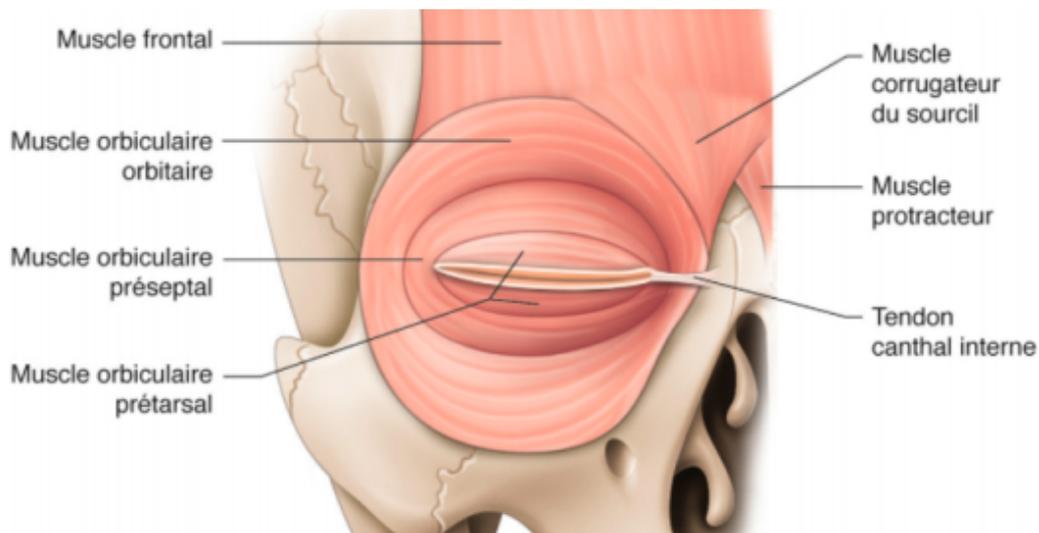
### III) Les différentes utilisations de la toxine botulique en thérapeutique

#### A) Ophtalmologie et Neuro-ophtalmologie

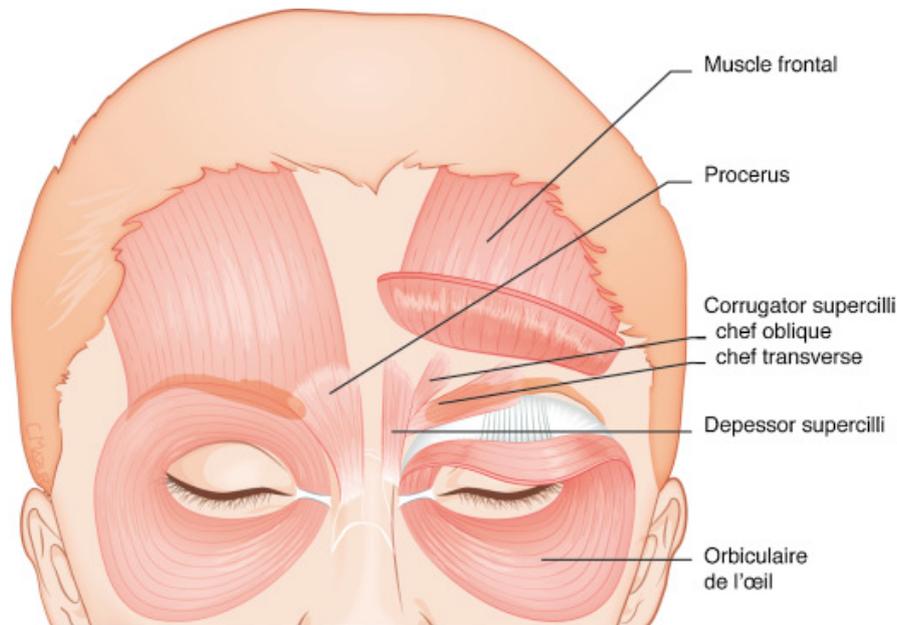
##### 1) Blépharospasme et spasme hémifacial

###### a. Généralités

Le blépharospasme résulte de contractions involontaires et répétées des muscles des paupières et des sourcils. Ces contractions donnent lieu à des clignements palpébraux incontrôlables, pouvant parfois durer plusieurs secondes, gênant ainsi la vision et la qualité de vie des patients (aspect esthétique, gêne visuelle, ...). Elles concernent la majeure partie du temps le muscle orbiculaire de l'œil comprenant trois parties : orbitaire, préseptale et pré tarsale. D'autres muscles peuvent être impliqués, notamment le muscle sourcilier (Corrugator supercili), le pyramidal du nez (Procerus), le muscle frontal ou encore le muscle releveur de la paupière supérieure. Ce dysfonctionnement a lieu, la plupart du temps, des deux côtés. (43,44)



**Figure 4 : Principaux muscles touchés lors de blépharospasme (45)**



**Figure 5 : Principaux muscles touchés lors de blépharospasme (suite)(46)**

Le spasme hémifacial résulte d'une hyperexcitabilité du nerf facial (nerf VII) donnant lieu à des spasmes ne se situant que d'un côté, au niveau des paupières mais aussi au niveau d'autres muscles de la face inférieure innervés, eux aussi, par le nerf facial. Dans ce cas, l'hyperexcitabilité du nerf donne d'abord lieu à des spasmes au niveau de l'orbiculaire ; ces spasmes s'étendent ensuite au niveau des muscles de la face inférieure : zygomatiques, orbiculaire des lèvres, ... et même jusqu'à certains muscles du cou dans les cas les plus graves. On observe alors, en général, une déviation de l'aile du nez et du coin de la bouche, venant s'ajouter au clignement de l'œil. Les spasmes apparaissent de façon paroxystique et peuvent perdurer pendant la nuit, contrairement à ceux du blépharospasme qui ne se produisent que la journée. (16)

Le blépharospasme, lui aussi, peut s'accompagner de spasmes d'autres muscles de la face ; on parle de syndrome de Meige lorsqu'il est associé à des spasmes oro-mandibulaires. On parle de dystonie généralisée lorsqu'il est associé à des spasmes d'autres muscles du corps. (47) Le blépharospasme survient généralement après 50 ans et la cause est la plupart du temps inconnue, tout comme pour le syndrome de Meige.

En ce qui concerne le spasme hémifacial, il est dû, le plus souvent, à la compression du nerf facial par une artère (conflit vasculo-nerveux) et survient préférentiellement chez la femme aux alentours de 60 ans. (43) Une autre cause possible de cette pathologie provient d'une régénérescence anormale des fibres nerveuses après une paralysie faciale ; en effet, dans certains cas, les reconnections des fibres nerveuses du nerf facial avec leurs muscles d'origines se font de manière aléatoire. Ceci donne lieu, lors de la stimulation du nerf, à la contraction de muscles n'étant pas innervés par ce nerf initialement. Cela se traduit, par exemple, chez certains patients, par des mouvements de bouche lors de la fermeture de l'œil ou inversement : on parle dans ce cas de mouvements syncinétiques. (16)

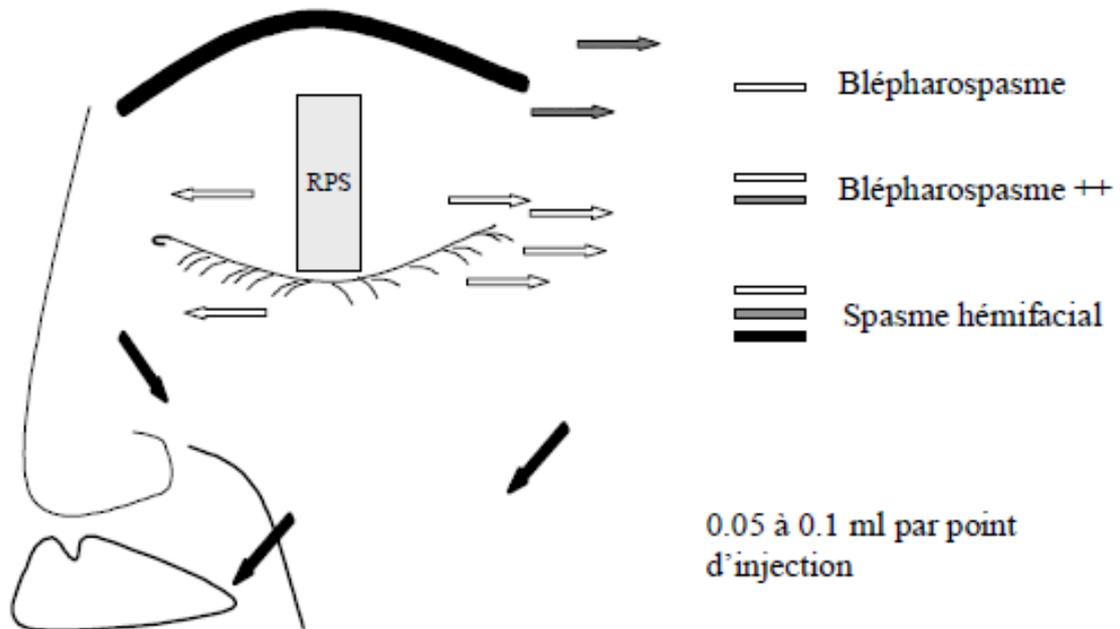
Le traitement majeur à l'heure actuelle du blépharospasme essentiel, passe par des injections de toxine botulique afin d'éviter une chirurgie. Il en est de même pour le spasme hémifacial. En cas d'échec de ces injections, la chirurgie peut être envisagée avec, dans la grande majorité des cas, une poursuite des injections de toxine botulique afin de conserver le résultat souhaité. (48)

#### ***b. Injections de toxine botulique dans le blépharospasme***

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

Les injections se font à l'aide d'une seringue à tuberculine ou à insuline et avec une aiguille de 30 Gauges. La reconstitution des produits se fait avec du sérum physiologique suivant les modalités de reconstitution décrites précédemment (II.C.4) et suivant les modèles de dilutions décrits dans chacune des monographies pour cette indication. En moyenne on utilise 25 unités pour chaque œil pour Botox®, 60 unités par œil pour Dysport® et une vingtaine d'unités par œil pour Xeomin® (cf. Posologies II.C.3).

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



**Figure 6 : Exemple de différents points d'injection de toxine botulique de type A dans les traitements du blépharospasme et du spasme hémifacial (43)**

Le schéma ci-dessus présente les points d'injection possibles afin d'administrer la toxine botulique ; ces points correspondent aux différents muscles cités précédemment. Ils sont choisis en fonction du produit utilisé, de la gravité du blépharospasme, du type de patient ainsi que de leur réponse aux précédentes injections dans le cas où ce n'est pas la première.

(2)

Les injections se font lorsque le patient est allongé après avoir désinfecté préalablement la peau. Elles se font par simple contrôle visuel de l'injecteur, d'où l'importance de l'expérimentation de ce dernier. Une séance dure approximativement une quinzaine de minutes ; les effets se déclarent en deux ou trois jours et peuvent durer jusqu'à 15 semaines après l'injection. (16)

Après la séance d'injection, le patient doit rester debout ou assis pendant au minimum 8 heures afin d'éviter au maximum la diffusion de la toxine vers les muscles oculomoteurs ainsi que vers le muscle releveur de la paupière supérieure. Malgré des précautions, la diffusion du produit peut engendrer quelques effets indésirables. En effet, les plus courants sont le ptosis dans le cas d'une atteinte du muscle releveur de la paupière supérieure et la diplopie dans le cas d'une atteinte de certains muscles oculomoteurs, notamment du droit supérieur ou du petit oblique. Ces effets sont par ailleurs réversibles avec la disparition de l'effet de la toxine. L'apparition de petites ecchymoses ainsi que de petits saignements spontanés à l'injection est fréquente et peut être limitée par le passage d'un glaçon sur les paupières avant le geste, afin de provoquer une légère vasoconstriction. Quelques cas de kératites superficielles et de diminution des sécrétions lacrymales sont également rapportés. Tous ces effets sont bien évidemment précisés et expliqués aux patients avant les injections afin de les informer et de les rassurer.

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

Avant de prendre en charge le patient, il est important d'effectuer un diagnostic différentiel entre le spasme hémifacial et d'autres mouvements anormaux de la face pouvant être dus à une autre pathologie. Ceci passe, dans un premier temps, par un interrogatoire ainsi qu'un examen clinique du patient avec la recherche d'éventuels autres signes neurologiques. Dans un second temps, une angiographie par résonance magnétique des vaisseaux intracrâniens doit être faite systématiquement afin de mettre en évidence le conflit vasculo-nerveux présent

chez près d'un patient sur dix atteint de spasme hémifacial ; c'est la cause la plus fréquente. Il est nécessaire de vérifier, par la même occasion, que les symptômes ne soient pas dus à la présence d'une lésion tumorale à l'aide d'un IRM cérébrale.

Le traitement de premier choix pour le spasme hémifacial est l'utilisation d'injection de toxine botulique, tout comme pour le blépharospasme. Cette solution permet d'éviter une chirurgie car cette dernière comporte toujours un risque. Certains médicaments anticonvulsivants et décontracturants, comme la carbamazépine ou encore le clonazépam, peuvent être utilisés, cependant les résultats sont souvent insuffisants et les effets indésirables trop gênants pour le patient (sommolence notamment). (2)

En France, seuls Botox® et Dysport® possèdent une AMM dans le traitement du spasme hémifacial avec des posologies similaires à celles pour le traitement d'un blépharospasme unilatéral. Lors d'une première séance, seuls les muscles orbiculaires des yeux sont injectés ; en effet, il est admis que la diffusion du produit se faisant dans les muscles inférieurs de la face peut être suffisante afin de calmer les spasmes du bas du visage. Les injections se font en général au niveau de 3 ou 4 sites (2) :

- partie latérale et médiale de la paupière supérieure
- partie latérale de la paupière inférieure
- au milieu de la paupière inférieure, au même niveau que la pupille

Ce n'est que lors des séances suivantes que les injections sont adaptées en fonction de la réponse du patient. Au besoin, des injections supplémentaires au niveau d'autres muscles inférieurs de la face peuvent être réalisées. Il s'agit de muscles innervés par le nerf facial comme, par exemple, les buccinateurs, les zygomatiques, les muscles abaisseurs de l'angle de la bouche, le muscle abaisseur de la lèvre supérieure, du muscle pyramidal du nez, ...

Le choix des muscles à injecter se fait au cas par cas en fonction des besoins du patient, l'aspect esthétique demeurant toujours très important.

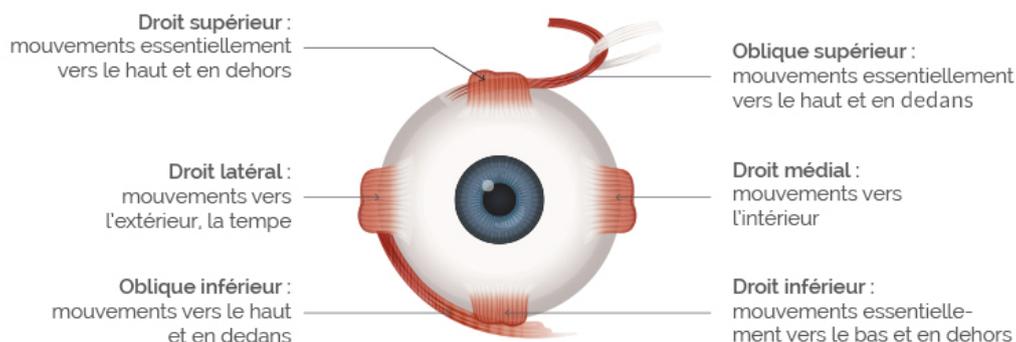
Comme pour le blépharospasme, la séance dure 10 à 15 minutes. Le patient est allongé au moment de l'injection, et la peau est préalablement désinfectée. On utilise une aiguille de 27 à 30 Gauges, et les injections se font de façon centrifuge, l'aiguille tournée vers l'extérieur par rapport au muscle releveur de la paupière supérieure afin d'éviter la diffusion de la toxine vers ce dernier. Les précautions à suivre afin d'éviter tout effet indésirable sont exactement les mêmes que pour les blépharospasmes, tout comme la durée d'effet et les fréquences d'injections nécessaires au maintien du résultat souhaité.

## 2) Le strabisme

### a. Généralités

Le strabisme est une pathologie retrouvée fréquemment chez l'enfant, pouvant apparaître à la naissance ou un peu plus tard dans le développement. Cette affection survient plus rarement à l'âge adulte, et provient la plupart du temps d'un strabisme ayant été négligé durant l'enfance. (49)

Le strabisme est un dysfonctionnement oculomoteur se traduisant par un défaut d'alignement des yeux. En effet, physiologiquement, les deux yeux doivent être alignés dans un même axe afin de permettre le bon développement de la vision d'un individu. Ceci est rendu possible grâce à la présence de six muscles squelettiques, appelés « muscles oculomoteurs », fixés à l'extérieur de chaque œil, permettant ainsi le mouvement des yeux dans toutes les directions. Ces muscles doivent fonctionner de manière coordonnée dans le but de fixer ensemble une même cible ; les images perçues par chacun des deux yeux sont alors fusionnées par le cerveau en une seule image en trois dimensions, permettant ainsi la vision en profondeur ; c'est ce qu'on appelle la vision binoculaire. Dans le cas du strabisme, deux images différentes sont envoyées au cerveau, créant ainsi, un défaut de perception. (50)



**Figure 7 : Noms et fonctions des muscles oculomoteurs (œil droit) (51)**

Chez l'enfant, le cerveau apprend à neutraliser l'image de l'œil défectueux afin d'obtenir une image nette. Cependant, la notion de profondeur en est altérée. Lorsque la pathologie se déclare chez l'adulte, le cerveau n'est pas capable d'établir cette même adaptation, ayant pris l'habitude de fonctionner normalement. Les images de chacun des deux yeux sont alors conservées, ayant pour conséquence une vision double. (50) Dans tous les cas, la prise en charge insuffisante d'un strabisme peut conduire à développer une amblyopie ; petit à petit, l'œil défectueux est mis de côté par le cerveau, le rendant « paresseux ». Ce dernier est alors de moins en moins sollicité, avec pour conséquence une baisse d'acuité visuelle définitive. (49)

Il existe plusieurs types de strabisme (52) :

- Le strabisme convergent, apparaissant le plus souvent à la naissance (congénital), ou avant l'âge de trois ans (acquis). Dans ce cas, l'œil (ou les deux) dévie vers le nez. C'est la forme la plus fréquente.
- Le strabisme divergent, généralement acquis après l'âge de un an. Dans ce cas, un œil regarde tout droit alors que l'autre dévie vers l'extérieur.
- Le strabisme vertical, forme beaucoup plus rare où l'un des deux yeux est tourné vers le haut ou le bas, pendant que l'autre regarde tout droit.

Une des causes majeures de strabisme est l'hérédité. Pour autant, elle n'en demeure pas la seule. En effet, des problèmes de vision tels qu'une myopie, une hypermétropie ou un astigmatisme mal corrigés, peuvent conduire à un strabisme ou l'aggravation de celui-ci s'il en existe déjà un. La cécité d'un œil ou encore la paralysie de muscles oculomoteurs sont des causes supplémentaires.

En France, le traitement du strabisme chez l'enfant passe, le plus généralement, par le port d'une correction optique adaptée ainsi que par de la rééducation. Si le résultat n'est pas satisfaisant malgré la bonne conduite de ces recommandations, une chirurgie peut être envisagée. Chez l'adulte, ainsi que chez l'enfant de plus de 12 ans, une autre alternative passe par l'injection locale de toxine botulique, afin d'éviter une chirurgie. (49)

### *b. Injections de toxine botulique*

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

Cependant, dans les autres pays, la toxine botulique est utilisée depuis une vingtaine d'années chez l'enfant à partir de 1 an, et témoigne d'une efficacité, ainsi que d'une sécurité plus que satisfaisante. (53) De ce fait, l'ophtalmologiste peut être amené dans certains cas à proposer une utilisation hors AMM de la toxine botulique, notamment chez les jeunes enfants, après avoir obtenu des parents une autorisation spécifique. Ce type d'injection doit se faire par un spécialiste en strabologie ; en effet, un certificat de formation est nécessaire dans ce genre de situation. (53)

L'utilisation d'injections de toxine botulique se retrouve, le plus souvent, dans le cas du strabisme convergent. Chez l'enfant, le strabisme convergent apparaît dans 85% des cas aux alentours de deux ans ; dans 9 cas sur 10, la déviation se trouve dans une zone dite chirurgicale (supérieure à 20 dioptries). Cependant, on sait maintenant que dans 30% de ces cas, le strabisme est amené à se résorber de lui-même en quatre à cinq ans, à condition de suivre scrupuleusement les traitements médicaux suggérés (correction optique optimale, rééducation de l'œil ou des yeux atteints, ...). Seulement, ces cas ne sont pas dissociables des autres, il est alors impossible de prévoir à l'avance la nécessité ou non d'une chirurgie

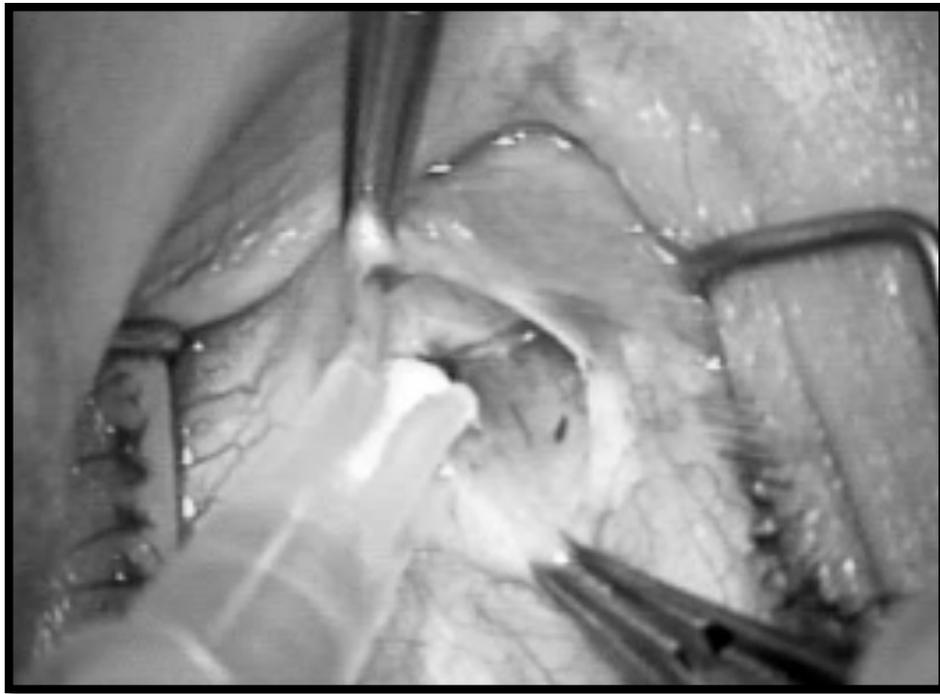
précoce. C'est pourquoi les injections de toxine botulique présentent un intérêt thérapeutique considérable ; elles permettent, ainsi, de corriger la déviation sans intervention chirurgicale, par l'intermédiaire d'une injection dans les deux muscles droits médiaux, après la mise en place des traitements médicaux cités ci-dessus.

Ce sont des injections qui ne nécessitent qu'une brève anesthésie générale, ce qui est un plus par rapport à la chirurgie. Si les injections s'avèrent inefficaces, c'est que le strabisme est beaucoup trop important, et que seule la chirurgie peut en venir à bout. Dans ce cas, la toxine botulique a un intérêt diagnostique. (16) Lorsque le strabisme apparaît plus tardivement, vers 4 ou 5 ans, l'injection de toxine botulique peut venir à bout, à elle seule, de la déviation, sans avoir à passer par une chirurgie ; quand bien même cette dernière serait tout de même nécessaire, l'absence de cicatrice engendrée par l'injection la rendrait possible sans aucun problème.

En ce qui concerne l'adulte, l'injection de toxine botulique se fait par anesthésie locale. Elle a, alors, tout son intérêt lorsque l'anesthésie générale est contre-indiquée ou tout simplement lorsqu'un patient refuse la chirurgie. (2) Il est possible aussi d'utiliser ces injections dans le cas de patients ayant déjà subi des interventions, mais ne pouvant plus en bénéficier de davantage en raison de la présence de cicatrices ou de trop gros risques chirurgicaux. Il est à noter que la toxine botulique peut servir après une chirurgie afin d'ajuster le résultat, dans le cas où l'objectif thérapeutique n'est pas totalement atteint. (16)

En pratique, les patients reçoivent une injection de toxine botulique dans le muscle droit médial d'un ou des deux yeux. Cette intervention se fait sous une brève anesthésie générale sans intubation chez l'enfant (quelques minutes seulement) et sous anesthésie locale chez l'adulte. Le risque principal de l'injection est la perforation du globe oculaire avec l'aiguille, c'est pourquoi l'injecteur utilise un microscope opératoire afin d'être le plus précis possible.

Les injections se font à l'aide d'une aiguille de 27 Gauges et de 40 mm de long. (54) Le muscle droit médial est atteint grâce à la réalisation d'une boutonnière conjonctivale au niveau du tendon musculaire que l'on devine à travers la conjonctive ; l'injection se fait lentement afin d'éviter au maximum la diffusion du produit.



***Figure 8 : Injection de toxine botulique dans le droit médial (54)***

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

### 3) La paralysie du nerf VI

#### *a. Généralités*

La paralysie du sixième nerf crânien touche le muscle droit latéral, perturbant le mouvement d'abduction de l'œil. (55) De ce fait, le muscle antagoniste, le droit médial, devient dominant n'ayant aucune résistance de la part du muscle droit latéral. Ceci provoque, alors, un strabisme convergent : on parle de strabisme paralytique. (56) La paralysie du sixième nerf crânien peut être d'origine vasculaire (maladies micro vasculaires chez un diabétique, hypertension artérielle, ...), traumatique, infectieuse, tumorale, congénitale ou encore même idiopathique. (16,56)

Dans cette pathologie, les patients se plaignent d'une vision double (diplopie) ; ce symptôme peut être accompagné de céphalées, de vertiges, de nausées voire de vomissements. (57) La diplopie est la conséquence, comme dans le cas du strabisme, d'une déviation anormale de l'œil affectant la perception du patient.

Le pronostic d'évolution de la paralysie dépend de la cause de celle-ci, mais aussi de l'âge du patient. En effet, au-delà de cinquante ans, la paralysie du nerf VI se résorbe spontanément dans la majorité des cas ; chez l'enfant et l'adulte, la variabilité est beaucoup plus importante. Ce sont notamment les causes vasculaires et traumatiques qui, majoritairement, peuvent régresser de manière spontanée en six semaines à six mois. Dans le cas contraire, le recours à l'acte chirurgical est souvent nécessaire.

Dans tous les cas, la diplopie est gênante pour le patient, notamment au cours de la phase aiguë de la paralysie. C'est pourquoi, l'ophtalmologiste est souvent amené à proposer une occlusion de l'œil atteint, afin de supprimer la diplopie dans un premier temps, dans le but d'améliorer le confort visuel. Dans un second temps, si la déviation est stable et peu importante (pas plus de 25 dioptries), l'utilisation de prisme peut se faire sur l'œil atteint, ou

en répartition sur les deux yeux. Ce n'est seulement qu'à partir de 3 à 6 mois d'évolution que des injections de toxine botulique peuvent être proposées au patient. Si les troubles persistent au-delà de 12 mois d'évolution, la chirurgie devient le traitement de préférence. (56)

*b. Intérêt des injections de toxine botulique*

Comme nous l'avons dit précédemment, des injections de toxine botulique peuvent être proposées au patient à partir de 3 à 6 mois d'évolution. Ces injections se font dans le muscle droit médial, permettant ainsi d'éviter l'hyperactivité de ce dernier due à la paralysie du muscle droit latéral. Cela a comme un intérêt, d'une part, de corriger la déviation de l'œil atteint et ainsi d'améliorer le confort visuel. D'autre part, une hyperactivité du muscle droit médial durant plusieurs mois rend le muscle plus difficile à opérer par la suite (hypo-élongation). De ce fait, la relaxation du muscle grâce à la toxine botulique lui permet de garder une certaine plasticité, beaucoup plus favorable dans le cas où une chirurgie ultérieure serait nécessaire. (2,16,56)

En pratique, les injections se réalisent exactement de la même manière que pour le traitement du strabisme décrit précédemment ; en effet, l'intervention est la même.

## **B) Neurologie**

### **1) La spasticité musculaire**

#### *a. Généralités*

La spasticité est une atteinte neurologique caractérisée par une augmentation du tonus musculaire, c'est-à-dire par un réflexe de contraction exagéré lors de l'étirement d'un muscle.

(58) L'augmentation du tonus musculaire est accompagné par l'augmentation du réflexe ostéo-tendineux lié à une hyperexcitabilité de l'arc réflexe myotatique. La spasticité est liée à une lésion au niveau de la voie pyramidale et se traduit par des spasmes, une raideur musculaire continue et persistante, ou encore par une alternance de ces deux phénomènes. (2)

Le système pyramidal intervient dans le contrôle de la motricité volontaire. Il interprète les messages nerveux afférents provenant du système nerveux périphérique, afin de renvoyer un ordre moteur adapté aux différents muscles nécessaires à la réalisation du mouvement souhaité ; la bonne réalisation d'un mouvement nécessite la contraction et la relaxation parfaitement coordonnée de l'ensemble des muscles impliqués. Lorsque des lésions surviennent au niveau des motoneurones centraux, ou de leurs efférences médullaires et/ou cérébrales, les retentissements sur l'appareil locomoteur du patient sont souvent péjoratifs et altèrent cette coordination (59) ; c'est ce qu'il se passe dans la spasticité. L'exagération du réflexe myotatique d'étirement induit ce que l'on appelle une hypertonie. À long terme, cette hypertonie peut provoquer des rétractations musculaires, des problèmes de croissance chez les enfants, des douleurs, ainsi qu'un retentissement négatif sur la qualité de vie du patient. (16)

Les étiologies de la spasticité sont variées. Elle apparaît souvent secondairement à certaines pathologies : Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Sclérose en plaques (SEP), paralysie cérébrale (en particulier l'infirmité motrice cérébrale spastique de l'enfant), traumatisme crânien, lésion de la moelle épinière, ... (58) Les contractures sont souvent déclenchées ou aggravées par un problème autre comme une infection urinaire, un escarre ou une plaie, pour

ne citer que quelques exemples : on parle « d'épines irritatives » qu'il convient de prendre en charge avant la spasticité elle-même. (60)

Tous les patients atteints de spasticité ne sont pas nécessairement traités. Seuls les cas où elle s'avère être gênante seront pris en charge par un traitement médicamenteux. Pour cela, chaque patient est considéré comme un cas particulier et une analyse fonctionnelle doit être réalisée scrupuleusement afin de déterminer l'importance du retentissement de la pathologie sur la qualité de vie du patient. Des objectifs sont déterminés avec lui en termes de confort, de mouvements, de correction de posture, d'hygiène, de soulagement de la douleur, ... En outre, le but premier de la prise en charge des personnes atteintes de spasticité est de soulager la gêne occasionnée par cette dernière, et ainsi d'aboutir à une amélioration de la qualité de vie. (60) Des outils sont utilisés dans le but d'évaluer le plus précisément possible la spasticité. Les plus couramment utilisés sont l'échelle d'Ashworth, l'échelle de spasmes de Penn, ainsi que l'échelle de Tardieu qui permettent, entre autres, d'évaluer le tonus musculaire.

**Figure 9 : Echelle d'Ashworth modifiée (60)**

0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement
1 +	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement
3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction

**Figure 10 : Echelle de spasmes de Penn (60)**

0	Absence de spasmes
1	Spasmes induits par des stimulations sensorielles ou mobilisation passive
2	Spasmes spontanés occasionnels
3	Nombre de spasmes spontanés compris entre 1 et 10/heure
4	Plus de 10 spasmes/heure

**Figure 11 : Echelle de Tardieu (60)**

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

L'examen doit comprendre l'étude des amplitudes articulaires passives et actives, une étude de la motricité, ainsi qu'une évaluation des conséquences de la spasticité chez le patient. Des enregistrements vidéo peuvent être utilisés en vue de toutes ces analyses. (60)

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, la toxine botulique reste le traitement le plus adapté et donc celui proposé en première intention. Il est à noter qu'elle peut s'utiliser dans n'importe quel type de spasticité, peu importe la pathologie associée dans la mesure où la balance bénéfices/risques reste positive. Néanmoins, d'autres troubles sensoriels, neurologiques ou psychologiques associés peuvent limiter son utilisation. (16)

#### ***b. Injections de toxine botulique***

Deux spécialités possèdent l'AMM en France pour traiter la spasticité des membres supérieurs et inférieurs : Dysport® et Botox®. Les deux spécialités peuvent être utilisées chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans dans la spasticité des membres inférieurs ; pour les membres supérieurs, Botox® possède les mêmes indications, alors que Dysport® ne possède l'AMM que chez l'adulte. Les injections se font avec une aiguille de 22, 23, 25, 27 ou 30 Gauges selon la spécialité, sous contrôle électromyographique. L'électromyographie (EMG) permet d'enregistrer l'activité électrique des muscles lorsque ces derniers sont au repos, ou lors d'une contraction, à l'aide d'une aiguille positionnée dans le muscle. (16) Des tracés correspondant à cette activité électrique apparaissent sur un moniteur vidéo, permettant ainsi au médecin d'être sûr de la bonne position de son aiguille. Il peut ainsi augmenter la précision de l'injection, éviter au maximum la diffusion de la toxine dans les muscles voisins, et par conséquent, éviter d'éventuels effets indésirables.

Le contrôle électromyographique se fait en même temps que l'injection grâce à l'utilisation d'aiguilles spécifiques. Ces aiguilles avec voie d'injection sont en téflon et peuvent être jetables ou réutilisables selon les modèles. Si l'état du patient le permet, il lui est demandé de

contracter volontairement ses muscles pour faciliter la manipulation et augmenter le signal. Dans le cas où cela n'est pas possible, les aiguilles permettent aussi d'exercer une stimulation électrique au niveau du muscle souhaité ; à titre d'exemple, chez les patients paralysés, cette technique est nécessaire car le signal émis par leurs muscles est beaucoup trop faible en raison de leur inactivité. Cette technique permet de positionner l'aiguille le plus justement possible dans le muscle et donc d'injecter le minimum de toxine efficace au patient. (2,16) D'autres techniques, comme l'échographie, peuvent aussi être utilisées pour guider l'injection.

Le choix des muscles à injecter se fait par rapport aux objectifs établis avec le patient lors des séances préalables, le nombre de muscles et de points d'injection étant limité par la dose maximale injectable lors d'une séance. La dose de toxine botulique injectée dans un muscle dépend principalement de la taille de celui-ci ainsi que de la gravité des spasmes qu'il subit. Comme pour les autres indications, il convient d'espacer les injections d'environ trois à quatre mois au minimum.

*Tableau XII : Principaux muscles cibles et doses moyennes de Botox® (en unités Allergan) et Dysport® (en unités Speywood) recommandées au niveau des membres supérieurs chez l'adulte (27,28)*

<b>Muscles à injecter</b>	<b>Doses moyennes Dysport® (unités Speywood)</b>	<b>Doses moyennes Botox® (unités Allergan)</b>	<b>Nombre de sites d'injection</b>
Biceps brachial	50 à 400	100 à 200	4 sites maximum
Fléchisseur commun profond des doigts	100 à 200	15 à 50	1 à 2 sites
Fléchisseur commun superficiel des doigts	100 à 200	15 à 50	1 à 2 sites
Grand palmaire	25 à 200	15 à 60	1 à 2 sites
Cubital antérieur	25 à 200	10 à 50	1 à 2 sites
Adducteur du pouce	25 à 50	20	1 à 2 sites
Long fléchisseur propre du pouce	20 à 200	20	1 à 2 sites

**Tableau XIII : Principaux muscles cibles et doses moyennes de Botox® (en unités Allergan) et Dysport® (en unités Speywood) recommandées au niveau des membres inférieurs chez l'adulte (27,28)**

<b>Muscles à injecter</b>	<b>Doses moyennes Dysport® (unités Speywood)</b>	<b>Doses moyennes Botox® (unités Allergan)</b>	<b>Nombre de sites d'injection</b>
Tibial postérieur	100 à 250	50 à 150	2 à 4 sites
Tibial antérieur	100 à 250	70 à 100	2 sites
Soléaire	300 à 550	50 à 200	2 à 4 sites
Long fléchisseur commun et court fléchisseur des orteils	50 à 200	50 à 150	2 à 4 sites
Gastrocnémien chefs médial et latéral	100 à 450	50 à 200	2 à 4 sites
Long extenseur de l'hallux	50 à 200	50 à 100	2 à 4 sites
Adducteurs	50 à 300	50 à 200	2 à 4 sites
Ischiojambiers et sartorius	100 à 400	50 à 200	2 à 4 sites

**Tableau XIV : Doses moyennes de Botox® (en unités Allergan) et Dysport® (en unités Speywood) recommandées au niveau des membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant (27,28)**

<b>Muscles à injecter</b>	<b>Doses moyennes Dysport® (unités Speywood)</b>	<b>Doses moyennes Botox® (unités Allergan)</b>	<b>Nombre de sites d'injection</b>
Membres supérieurs	Pas d'AMM	0.5 à 2 par muscle  Avec une dose maximale de 15 u/kg par séance	1 à 2 par muscle
Membres inférieurs	3 à 15 u/kg  Avec une dose par séance ne dépassant pas les 10 u/kg pour une injection unilatérale et les 20 u/kg pour un bilatérale lors de la première séance.  Avec une dose par séance ne dépassant pas les 30 u/kg pour les séances suivantes	2 à 4 par muscle	1 à 2 par muscle

Avant de conclure à l'échec de l'utilisation d'injection de toxine botulique, il est important de s'interroger, dans un premier temps, sur la pertinence des muscles choisis pour les injections et dans un second temps, sur la pertinence des objectifs établis avec le patient. La dose utilisée doit aussi être ré envisagée car il est parfois nécessaire d'augmenter les doses afin d'obtenir un résultat satisfaisant.

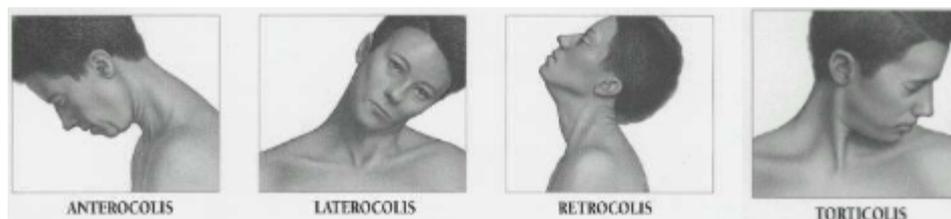
En cas d'échec avéré de la toxine botulique chez un patient, la chirurgie peut lui être proposée.

## 2) La dystonie cervicale

### a. Généralités

La dystonie cervicale résulte de la contraction involontaire de plusieurs muscles du cou entraînant une déviation anormale de la tête. Ces contractions peuvent être spasmodiques (cloniques) ou continues (toniques). Plusieurs schémas de dystonie cervicale se distinguent en fonction des muscles touchés (61) :

- le torticolis : dystonie cervicale la plus fréquente, mettant en jeu le plus souvent les muscles sterno-cléido-mastoïdiens et les trapèzes. Il provoque un mouvement de rotation de la tête à droite ou à gauche.
- le latérocolis : inclinaison de la tête sur une épaule.
- le rétrocolis : hyper-extension de la tête.
- l'antécolis : anté-flexion de la tête.



***Figure 12 : Différents types de dystonies cervicales (62)***

Les dystonies cervicales apparaissent le plus souvent de façon insidieuse et progressive, avec une évolution importante lors des cinq premières années après l'apparition des premiers symptômes, avant de se stabiliser par la suite. Elles peuvent être mono ou bilatérales. Les symptômes s'aggravent en général au cours de certains mouvements, notamment à la marche et lorsque le patient est debout. Comme dans la majorité des dystonies, les situations anxiogènes aggravent, elles aussi, les mouvements anormaux. (16,61)

La douleur est souvent présente en raison des nombreuses contractions, cependant ce n'est pas l'aspect de la pathologie évoqué en premier. Les postures anormales adoptées par les patients sont souvent très handicapantes au quotidien et les empêchent parfois de réaliser certains mouvements. La stimulation d'une zone cutanée de la face ou du cou, permet la plupart du temps de provoquer un retour à la normale de la posture du patient : on parle de gestes « antagonistes ». Cela se traduit, par exemple, par le contact de la main du patient avec sa joue ou avec une autre zone du visage. Le mécanisme de ce phénomène est encore mal connu, cependant l'observation de ces gestes fait partie de l'examen clinique de la maladie afin de mieux comprendre les muscles mis en cause. (2,16)

### *b. Injection de toxine botulique*

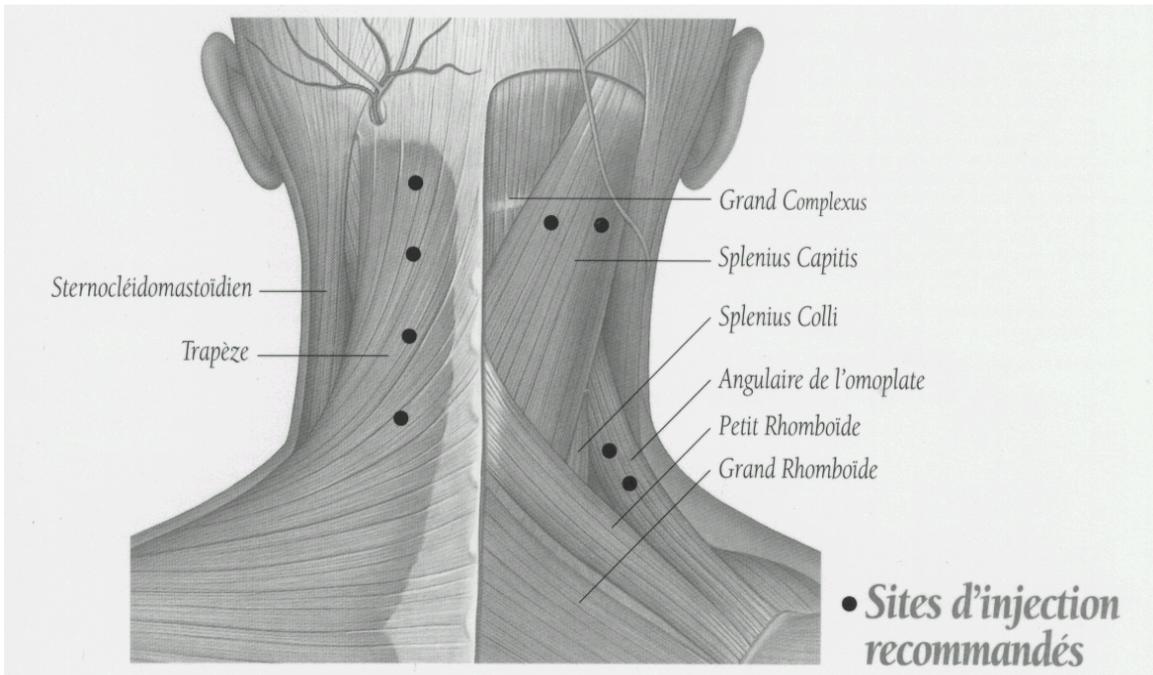
L'utilisation d'injections de toxine botulique est un traitement de première intention dans les dystonies cervicales. Son utilisation nécessite de bien connaître le rôle de chacun des muscles du cou, ainsi que leur localisation ; en effet, les injections se font dans les muscles les plus impliqués dans les mouvements anormaux. Le bon déroulement de l'examen clinique du patient est donc primordial. De nombreuses questions lui sont posées dans le but de savoir quels ont été les premiers mouvements anormaux apparus, et donc, quels sont les muscles à l'origine de ces mouvements. Certaines dystonies peuvent devenir très compliquées avec le temps, il est parfois difficile d'injecter directement les bons muscles dès la première séance. L'examen clinique se fait volontairement dans des conditions augmentant les symptômes de la dystonie. Les analyses se font donc sur le patient à la marche et en mouvement (rotation de la tête, flexion, extension, inclinaison, ...). Cela permet de repérer les mouvements les plus difficiles à réaliser ainsi que la présence ou non de gestes antagonistes. Le but est de soulager en priorité le patient sur les mouvements et les postures qui le gênent le plus. La palpation est un élément essentiel de l'examen et permet de repérer les hypertrophies musculaires dues aux contractions spasmodiques ou continues, ainsi que de repérer d'éventuelles zones douloureuses. Cependant il est nécessaire d'être vigilant car certains muscles peuvent se contracter afin d'adopter une attitude compensatoire en réponse à la contraction involontaire des muscles atteints. Il ne faut donc surtout pas faire d'injection afin de ne pas les affaiblir, et donc, de ne pas perdre cette compensation. (2,16)

Les injections peuvent se faire dans les muscles par simple palpation de l'injecteur si celui-ci est très expérimenté et si la dystonie reste non compliquée. Dans les autres cas, l'utilisation de l'électromyographie est de mise afin d'être sûr d'injecter dans les bons muscles, surtout dans les cas où il s'agit de muscles profonds ou encore lorsque la carrure du patient ne permet pas

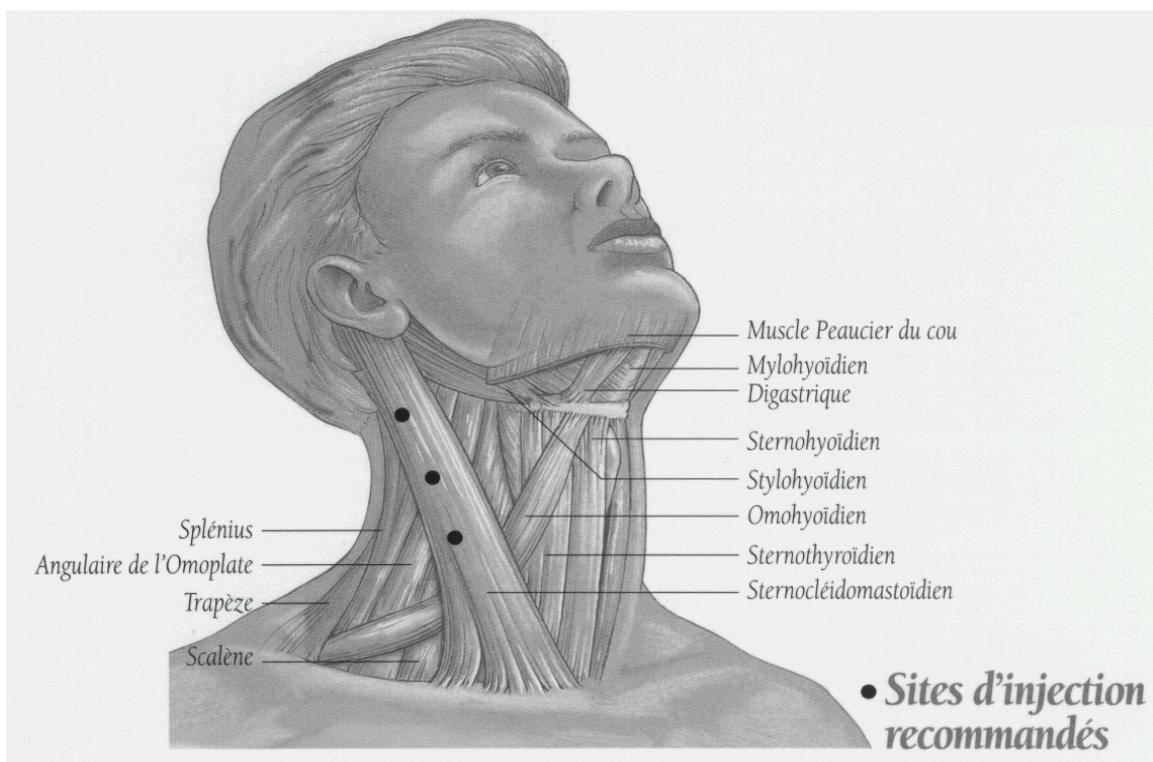
une bonne localisation des muscles par la palpation. Cela sera très utile aussi lorsque la dystonie s'avère très complexe et que le nombre de muscles concernés est important. (2,16)

En France, quatre spécialités à base de toxine botulique possèdent l'AMM pour le traitement de la dystonie cervicale : Dysport®, Botox®, Xeomin® et Neurobloc®. Les injections se font en intramusculaire stricte en suivant les modalités de reconstitution et de dilution indiquées dans chacune des monographies. Elles sont réalisées la plupart du temps avec une aiguille de 25 Gauges et avec une seringue à tuberculine. Le nombre de sites d'injections dépend de la taille du muscle : il peut aller de un pour les petits muscles, à trois voire plus pour les muscles les plus volumineux. Théoriquement, il est admis que plusieurs points d'injection favorisent la diffusion de la toxine ; cependant, cela expose davantage le patient aux effets secondaires de cette dernière. Il est d'ailleurs préférable, lorsque la dystonie est bilatérale, de diminuer les doses de moitié afin d'éviter d'éventuels effets secondaires liés à la diffusion du produit ; les problèmes de déglutition (dysphagie) sont les effets les plus fréquemment rapportés après des injections de toxine botulique, notamment après l'injection des deux muscles Sterno-cléido-mastoïdiens (SCM).

Les muscles les plus régulièrement mis en cause sont les muscles Sterno-cléido-mastoïdiens, les scalènes, le muscle angulaire (élevateur de la scapula), les trapèzes, le *splénius capitis*, le muscle semi-épineux de la tête (grand complexus) et le *longissimus capitis* (petit complexus).



**Figure 13 : Principaux muscles injectés dans les dystonies cervicales (62)**



**Figure 14 : Principaux muscles injectés dans les dystonies cervicales (suite) (62)**

Comme évoqué précédemment, il est difficile dès la première séance de déterminer le bon ensemble de muscles à injecter. Les objectifs doivent être revus séance après séance avec le patient, dans le but d'obtenir un résultat optimal. Les médecins se servent pour cela d'outils regroupant plusieurs critères d'évaluation avant les injections. Il s'agit d'échelles comme l'échelle de sévérité de Toronto (TWSTRS) permettant ainsi de coter l'évolution du patient au fur et à mesure des injections et donc d'ajuster au mieux les dosages des injections suivantes. Quoiqu'il en soit, la dose injectée efficace doit être la plus petite possible, et l'espace entre les différentes séances doit être le plus grand possible. (2,16)

Lorsque les résultats ne sont pas satisfaisants, il convient de vérifier plusieurs éléments avant de conclure à l'échec thérapeutique de la toxine. La première chose à contrôler est la bonne sélection du lot de muscles injectés. Le médecin peut choisir soit d'augmenter le nombre de muscles à injecter, soit de changer complètement ou partiellement les zones d'injections au besoin. Quelques fois il est possible que la dystonie se complexifie d'une séance à l'autre, il convient, là aussi, d'ajuster les injections pour répondre au besoin du patient. Une autre cause d'échec est l'administration de doses insuffisantes ; il est possible d'augmenter progressivement les posologies afin d'obtenir enfin le résultat souhaité tout en évitant au maximum des effets indésirables. Le phénomène de résistance immunologique au traitement par la formation d'anticorps antitoxines reste possible et doit être écarté. Enfin, certains résultats insatisfaisants peuvent provenir d'un problème d'ordre psychologique du patient ; on sait que le psychisme intervient beaucoup dans les problèmes de dystonies. Quelques fois, l'accompagnement psychologique du patient peut être bénéfique pour le déroulement du traitement. (2,16)

L'efficacité des injections de toxine botulique, comme pour les autres indications, se fait sentir au bout de quelques jours seulement avec une durée d'action d'en moyenne trois mois. Cependant, cette durée d'action tend à s'allonger au fur et à mesure des séances et peut atteindre jusqu'à six mois pour certains patients. Après quelques années, on observe souvent une stabilisation de l'état du patient avec de bons résultats cliniques.

En complément de ces injections de toxine, d'autres traitements peuvent être utilisés, notamment certains médicaments comme des anticholinergiques (Artane®). Ils peuvent dans certains cas apporter une amélioration, cependant les effets indésirables peuvent être vite gênants, même à de faibles doses. L'utilisation de certaines benzodiazépines (Rivotril®) a un intérêt à la fois de par leur propriété myorelaxante, mais aussi de par leur action anxiolytique pour les patients dont le stress est un facteur aggravant des symptômes. Dans certains cas, les décontractants musculaires peuvent apporter un bénéfice afin de soulager ponctuellement le patient. Il est à noter que la kinésithérapie est un véritable complément dans la prise en charge des patients atteints d'une dystonie cervicale ; elle permet de maintenir les amplitudes articulaires au niveau du cou et de maintenir en forme les muscles adoptants une attitude compensatoire. En tout dernier recours, la chirurgie est possible, cependant les indications sont très limitées. (2,16)

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

La dysphonie spasmodique, encore appelée dystonie laryngée, est une dystonie focale responsable d'une contraction involontaire des cordes vocales ayant pour conséquence une modification de la voix ainsi que des interruptions de la parole. L'origine de cette pathologie reste à l'heure actuelle inconnue et semble concerner majoritairement l'adulte aux alentours de 40 à 50 ans. (63)

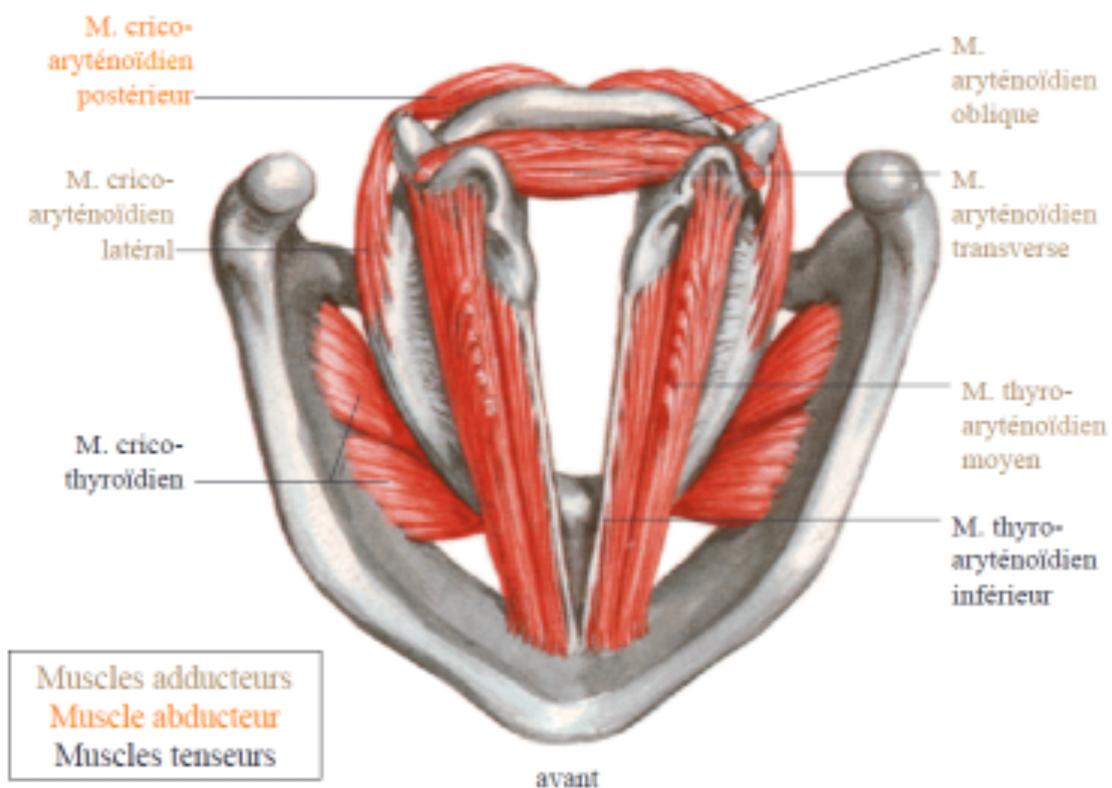
La dysphonie spasmodique est bien souvent primaire et peut se décliner en deux catégories (16) :

- la dysphonie spasmodique en ouverture, causée par la dystonie des muscles abducteurs de la glotte. Dans cette forme, la séparation excessive des cordes vocales donne à la voix un aspect chuchoté, peu audible voir murmuré.
- la dysphonie spasmodique en fermeture, causée par la dystonie des muscles adducteurs de la glotte. Dans cette forme, la contraction excessive des muscles collés aux cordes vocales donne à la voix un aspect étranglé, forcé, éraillé et ponctué d'arrêt. C'est la forme la plus fréquente et représente à elle seule 90% des cas de dysphonie spasmodique. (64,65)

Le diagnostic de la dysphonie spasmodique est très compliqué en raison de l'absence de tests diagnostiques concluants. Il s'inscrit donc dans une dimension pluridisciplinaire avec l'intervention et l'avis de plusieurs professionnels de santé : orthophonistes, neurologues, oto-rhino-laryngologistes, ... L'objectif est, dans un premier temps, d'écarter toute autre pathologie pouvant être responsable des symptômes, puis, dans un second temps, d'évaluer la dysphonie spasmodique afin d'établir un schéma thérapeutique adapté.

Le traitement de choix pour cette pathologie est l'injection de toxine botulique. Bien qu'en France aucune spécialité ne bénéficie d'une AMM pour cette indication, ce n'est pas le cas dans d'autres pays comme aux Etats-Unis par exemple. L'accumulation de données scientifiques ainsi que la validation de son utilisation par d'autres états dans le traitement de la dysphonie spasmodique, peut permettre une utilisation justifiée et en toute sécurité de la toxine botulique hors AMM en France.

D'après plusieurs études, la toxine botulique démontre son efficacité dans la dysphonie spasmodique en ouverture ; en ce qui concerne la dysphonie spasmodique en fermeture, les auteurs sont plus prudents. (64) Les injections peuvent se faire suivant plusieurs techniques : en transcutanée à l'aide d'un dispositif d'électromyographie ou par voie trans-orale à l'aide d'un laryngoscope. De manière générale, les injections peuvent être unies ou bilatérales. L'injection unilatérale présente l'avantage de réduire nettement les effets indésirables ; il n'est donc pas rare de réaliser les injections d'un seul côté lors d'une séance, puis de l'autre côté lors d'une séance ultérieure. Le choix des muscles à injecter dépend du type de dysphonie spasmodique et cette intervention ne nécessite aucune anesthésie.



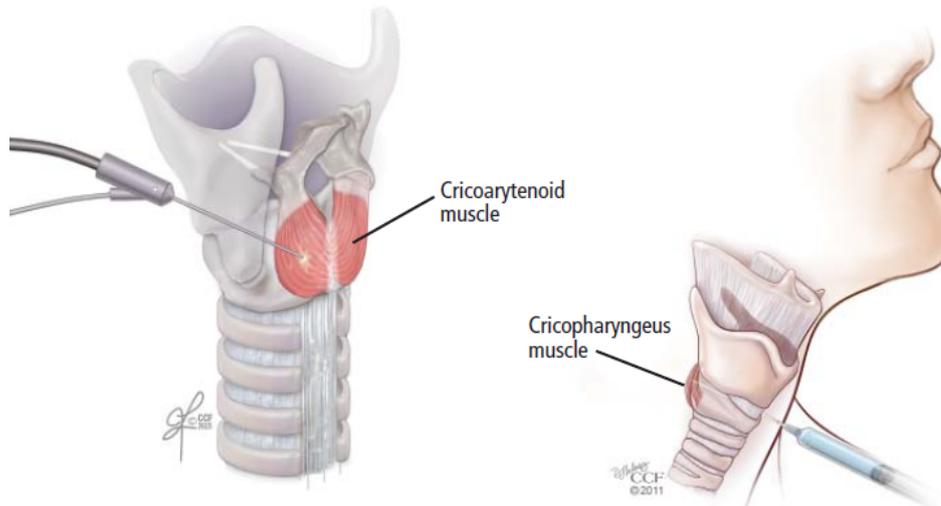
**Figure 6 :** Schéma des muscles du larynx (66)

Dans le traitement de la dysphonie spasmodique en adduction (DSAD), les cibles des injections de toxine botulique sont majoritairement les muscles thyro-aryténoïdiens ; ce sont des muscles adducteurs de la glotte. (2,67) Plus rarement, les muscles thyro-aryténoïdien latéral et crico-thyroïdien peuvent être concernés dans la DSAD. (2,65) Les injections se font en intramusculaire. Les effets indésirables liés à ces injections sont fréquents, mais s'atténuent nettement deux semaines après l'injection ; il s'agit d'une difficulté de déglutition, de l'apparition d'un enrouement ainsi que d'une respiration bruyante. Durant cette période, le patient est invité à faire attention lors de l'ingestion de liquide afin d'éviter les fausses routes. (2,65)



**Figure 7: Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en adduction par méthode transcutanée (gauche + milieu) et par méthode trans-orale (droite) (65)**

Dans le traitement de la dysphonie spasmodique en abduction (DSAB), la cible des injections de toxine botulique est le muscle crico-aryténoïdien postérieur ; c'est un muscle abducteur de la glotte. L'injection est intramusculaire. Comme dans la DSAD, les effets indésirables sont fréquents après l'injection mais se dissipent en deux semaines ; il s'agit de l'apparition de sifflement lors de la respiration, ainsi qu'une dysphagie. (2)



**Figure 8 :** Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en abduction (65)

**Tableau XV :** Résumé des posologies utilisées dans les différentes dysphonies spasmodiques pour différentes spécialités à base de toxine botulique (2)

<i>Pathologie et type d'injection</i>	<b>Botox®</b>	<b>Dysport®</b>	<b>Xeomin®</b>	<b>Myobloc® (= Neurobloc®)</b>
<i>DSAD unilatérales</i>	5 à 15 unités Allergan/injection	15 à 45 unités Speywood/injection	5 à 15 unités Xeomin/injection	250 à 500 unités Myobloc/injection
<i>DSAD bilatérales</i>	0.5 à 3 unités Allergan/injection	15 à 9 unités Speywood/injection	0.5 à 3 unités Xeomin/injection	100 à 250 unités Myobloc/injection
<i>DSAB unilatérales</i>	15 unités Allergan/injection	45 unités Speywood/injection	15 unités Xeomin/injection	x
<i>DSAB bilatérales</i>	1.25 à 1.75 unités Allergan/injection	4.5 à 6 unités Speywood/injection	1.25 à 1.75 unités Xeomin/injection	x

Dans tous les cas, l'injection de toxine botulique est un traitement symptomatique de la dysphonie spasmodique ; des séances d'orthophonie permettent de prolonger ses effets. (68)

Les effets de la toxine durent de 4 à 6 mois en fonction des patients. Comme pour le reste des indications, le délai minimum à respecter entre deux injections est de trois mois.

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

La dystonie oro-mandibulaire, tout comme la dysphonie spasmodique, est une dystonie focale. Elle se caractérise par une contraction involontaire de certains muscles du visage, de la langue et de la mâchoire, ayant une conséquence sur la mastication ainsi que sur l'élocution, entraînant souvent la morsure involontaire de la langue ou des joues. Les postures du visage causées par la contraction soutenue de certains muscles peuvent être à l'origine de douleurs. (69) Cette dystonie peut être associée à d'autres dystonies comme le blépharospasme (dont l'association est connue sous le nom de « Syndrome de Meige »), la dysphonie spasmodique ou encore celle des muscles du cou. La cause de cette pathologie est bien souvent idiopathique et semble concerner plus les femmes que les hommes. (70) L'apparition de cette dystonie se situe en moyenne autour de 50 ans et se fait de façon progressive ; au début les symptômes apparaissent lors du mouvement de la mâchoire (mastication, élocution, ...), puis deviennent plus fréquents avec l'apparition de postures anormales du bas de la face, avec des difficultés à s'alimenter entraînant une perte de poids à long terme. (71) Tout comme dans la dystonie cervicale, l'existence de gestes antagonistes peuvent soulager le patient et empêcher les spasmes pendant quelques minutes.

Globalement, sur le même principe que pour la dysphonie spasmodique, il existe plusieurs catégories de dystonie oro-mandibulaire en fonction des muscles concernés (71) :

- En ouverture de la mâchoire ; elle se caractérise par une impossibilité pour le patient de fermer la bouche. L'alimentation devient alors très compliquée car il est difficile de garder tout liquide ou solide à l'intérieur de la cavité buccale. La mastication est, elle aussi, gênée par l'ouverture permanente de la bouche. Les muscles les plus concernés sont les muscles Ptérygoïdien latéraux, mais aussi les muscles mylo-hyoïdien, digastrique et génio-hyoïdien.

- En fermeture de la mâchoire ; elle se caractérise par une fermeture excessive de la bouche du patient, l'empêchant de s'alimenter correctement et de s'exprimer clairement. Souvent il est nécessaire pour ces personnes de mixer leurs repas afin de se nourrir correctement. Les muscles impliqués dans cette dystonie sont le temporal, le masséter et le ptérygoïdien médial. (2,72)
- En déviation de la mâchoire ; elle se caractérise par un décalage latéral entre la mâchoire du haut et du bas. Les muscles concernés sont le muscle temporal, le Ptérygoïdien latéral controlatéral et le Ptérygoïdien ipsilatéral.
- Mixte ; lorsque tous les muscles de la zone sont concernés. Dans tous les cas, les patients sont amenés à perdre du poids en raison de la difficulté à se nourrir.

L'apparence visuelle induite par les spasmes et les contractions est susceptible de gêner et complexer fortement le patient. À cet aspect social peuvent s'ajouter des douleurs mandibulaires, des céphalées, l'usure dentaire et, dans certains cas, la luxation de l'articulation temporo-mandibulaire.

Le traitement systémique de la dystonie oro-mandibulaire, comme pour les autres dystonies, est très limité, souvent peu efficace et donne lieu à de nombreux effets indésirables (anticholinergiques, baclofène, clonazépam, ...). Les nombreuses expressions cliniques de cette pathologie nécessitent de prendre chaque cas un à un, et d'individualiser les traitements. (72) Il est possible d'injecter une solution à base de lidocaïne et d'éthanol dans le but de bloquer les afférences musculaires ou encore, d'injecter une spécialité à base de toxine botulique afin d'établir une dénervation des muscles impliqués.

L'utilisation de toxine botulique dans cette indication se fait hors AMM en France. Cependant de nombreuses données scientifiques témoignent de l'intérêt, de l'efficacité ainsi que de la sécurité de son emploi. C'est pourquoi cette solution thérapeutique est proposée par certains établissements dans le cas où un traitement médicamenteux n'est pas suffisant. (71,73) Les injections se font en intramusculaire avec ou sans anesthésie locale, sous contrôle électromyographique. Les différents muscles à injecter dépendent du type de dystonie et doivent être sélectionnés soigneusement en fonction des symptômes du patient, de l'objectif thérapeutique à atteindre ainsi qu'en fonction de la réponse des muscles à l'électromyographie.

*Tableau XVI : Exemples de posologies utilisées dans l'injection de Botox® en unités Allergan (UA) des principaux muscles responsables de dystonies oro-mandibulaires. (2,70)*

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

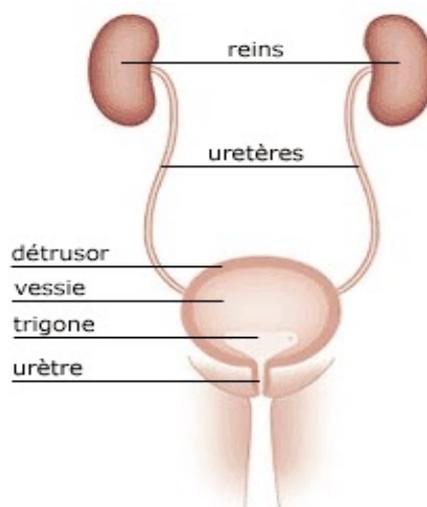
Comme pour toutes les dystonies vues précédemment, le principal effet indésirable de la toxine est une faiblesse musculaire liée à sa diffusion. Dans ce cas, les patients sont invités à la prudence lors de l'alimentation en raison du risque de troubles de la déglutition ; le but est d'éviter toute fausse route. (71) L'effet de la toxine peut durer jusqu'à six mois et les injections peuvent se faire en respectant un intervalle d'au moins 3 mois. En cas d'échec, la chirurgie peut être envisagée.

## C) Urologie

### 1) Généralités

L'utilisation de la toxine botulique en urologie se retrouve essentiellement dans le traitement des troubles vésico-sphinctériens chez l'adulte, notamment dans l'hyperactivité vésicale idiopathique, ainsi que dans l'hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique. Pour bien comprendre ces pathologies et leurs conséquences, il est important de bien connaître le fonctionnement de l'appareil urinaire ainsi que le mécanisme de la miction.

L'appareil urinaire se compose des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre. La vessie sert de réservoir à l'urine, qui, produite par les reins, est acheminée par les uretères. L'urine est ensuite évacuée jusqu'à l'orifice urinaire par l'urètre. Les reins produisent de l'urine en continue, et la vessie se remplit alors progressivement ; sa paroi extensible grâce à un muscle lisse, le détrusor, permet à cette dernière d'augmenter ou de réduire son volume en fonction de la quantité d'urine. Une fois un certain volume atteint (aux alentours de 300 mL), des capteurs nerveux sensibles à la tension (tensorécepteurs) déclenchent l'envie d'uriner ; le détrusor se contracte et le sphincter urétral se relâche permettant ainsi l'évacuation de l'urine, aussi appelée « miction ». (2,16,74)



***Figure 15*** : Schéma de l'appareil urinaire féminin (75)

Le cycle mictionnel se décompose en une phase de remplissage, encore appelée « phase de continence », et en une phase de vidange, que l'on appelle aussi « phase mictionnelle ». La phase de continence est commanditée, d'une part, par le système nerveux autonome sympathique qui assure le relâchement du détrusor et la fermeture du col vésical et, d'autre part, par le nerf honteux (aussi appelé nerf pudendal) qui assure la contraction du sphincter urétral. La phase mictionnelle, à l'inverse, est commanditée, d'une part, par le système nerveux parasympathique assurant la contraction du détrusor et l'ouverture du col vésical et, d'autre part, par le nerf honteux assurant le relâchement du sphincter urétral. (76) Le bon déroulement du cycle mictionnel dépend donc globalement de la coordination entre le détrusor et le sphincter urétral. Un dérèglement de ce cycle peut conduire à des problèmes de continences ou d'incontinences et peut être la source d'une altération de la qualité de vie du patient. Il peut aussi être à la source d'apparitions plus fréquentes d'infections urinaires, de problèmes rénaux, de brûlures mictionnelles, ... Dans certaines pathologies, l'utilisation de toxine botulique constitue une option thérapeutique intéressante. Seule la spécialité Botox® possède des AMM en France pour ces indications.

## **2) L'hyperactivité détrusorienne d'origine neurologie**

Chez certains patients blessés médullaires, ou atteint de sclérose en plaques, le réflexe mictionnel peut être complètement perturbé en raison d'altérations au niveau des circuits nerveux impliqués dans ce dernier. Dans certains cas sévères, la contraction du détrusor devient hyperactive et se déclenche de façon intentionnelle, ou non, lors de la phase de remplissage. Cliniquement, cela se manifeste par une pollakiurie, une nycturie et par une impériosité accompagnée ou non d'une incontinence. En général, la vessie a du mal à être vidée complètement après la miction, laissant place à un résidu urinaire post-mictionnel pouvant être responsable de complications comme, par exemple, l'apparition d'infections urinaires ou encore l'apparition d'une insuffisance rénale. (76,77)

En première intention, ces troubles sont pris en charge par l'administration *per os* de médicaments anticholinergiques afin de réduire la fréquence des mictions et les urgenturies. Ces traitements s'avèrent très efficaces mais sont responsables de nombreux effets indésirables pouvant devenir vite gênant pour le patient : constipation, sécheresse buccale, troubles cognitifs, troubles visuels, ... Ce n'est qu'après l'échec de ces traitements, ou qu'après leur interruption en raison d'effets indésirables jugés trop handicapants pour le patient, que les injections de toxines botuliques peuvent être envisagées. Les injections se font directement dans le muscle détrusor de la vessie afin de calmer son hyper-réflexie. (2,77)

Avant toute injection, des précautions essentielles au bon déroulement du traitement doivent être prises. L'absence d'infection urinaire doit être systématiquement vérifiée grâce à la réalisation d'un examen cytbactériologique des urines et d'un antibiogramme, cinq à dix jours avant la séance. En cas de résultat positif, l'infection doit être prise en charge et l'injection reportée. Si le résultat est négatif, un traitement antibiotique prophylactique doit être mis en place 1 à 3 jours avant l'injection, le jour de l'injection et 1 à 3 jours après l'injection. Un minimum de deux jours avant et après l'injection doit être respecté dans le cas d'une colonisation bactérienne asymptomatique. (78) Dans le cas de patients sous traitements anticoagulants, ces derniers doivent être arrêtés et/ou remplacés par d'autres médicaments selon avis médical, trois jours avant l'injection. Pour les femmes en âge de procréer et ne prenant pas de traitement contraceptif, une prise de sang sera exigée afin de confirmer l'absence d'une grossesse.

En ce qui concerne la prise en charge et le suivi de l'état clinique du patient, la mise en place d'un calendrier mictionnel sur plusieurs jours permet de déterminer le nombre, ainsi que le volume des mictions pendant la journée et durant la nuit. Des examens urologiques sont réalisés pendant la période de traitement afin de dresser le bilan de l'état fonctionnel de la vessie : débitmétrie, calcul du résidu post-mictionnel, bilan urodynamique, fibroscopie vésicale, ... Des examens neurologiques et gynécologiques sont eux aussi nécessaires, ainsi que de la rééducation, ce qui confirme le fait que l'utilisation d'injection de toxine botulique doit se faire au sein d'une prise en charge globale pluridisciplinaire. Les patients doivent être informés et formés à la technique d'auto-sondage, car elle peut être nécessaire à certains moments du traitement afin de vidanger leur vessie. En effet, l'injection de toxine botulique peut affaiblir la force de contraction de la vessie de façon temporaire et peut donc bloquer la miction ; par précaution, l'apprentissage de l'auto-sondage par les patients est obligatoire avant de mettre en place le traitement. Le but étant de leur permettre de vider leur vessie si le problème survient. Dans le cas où, ni le patient, ni une personne de son entourage n'est capable de réaliser ces sondages, les injections de toxine botuliques sont contre indiquées.

L'injection peut se faire sous anesthésie locale ou générale ; dans la majeure partie des cas, une solution anesthésique est instillée au sein de la vessie. Il s'agit, soit d'une solution de lidocaïne à 2%, soit d'une solution contenant un mélange de lidocaïne à 1% et de bicarbonate. (79) La vessie est ensuite rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de pouvoir procéder à l'injection de la toxine. L'injection se fait directement dans le détrusor, à 2 millimètres de profondeur, en prenant soin d'éviter le trigone ; elle se déroule via un cystoscope, flexible ou rigide, dans le but d'examiner la paroi de la vessie et de s'assurer de l'absence de toute anomalie. Afin de mieux visualiser les parois vésicales, une solution de chlorure de sodium est instillée dans la vessie de façon à augmenter légèrement son volume ; cependant, elle ne doit pas trop être distendue afin d'éviter toute perforation lors de

l'injection. En moyenne, 100 unités de Botox® par séance, répartie en 30 points d'injection différents sont injectées dans le cas d'un patient atteint de sclérose en plaques. Pour ce qui est du blessé médullaire, en moyenne 200 unités de Botox® répartie en 30 points d'injection différents sont injectées au cours d'une séance. (78) Les sites d'injections sont espacés d'au moins un centimètre les uns des autres. Afin d'être sûr d'injecter toute la dose de toxine préparée, la dernière injection doit se faire avec un millilitre de chlorure de sodium, le but étant de prendre en compte le volume mort.

Après l'injection, un sondage simple est réalisé dans le but de drainer la vessie, et le patient est gardé en observation au minimum 30 minutes pour s'assurer de l'absence d'hématurie et que l'intervention s'est parfaitement déroulée. (79) Le retour au domicile se fait dans la journée et le suivi consiste à vérifier la reprise normale des mictions par le patient. Les injections sont renouvelées avec un minimum de temps entre les séances de trois mois. En cas d'échec thérapeutique, la chirurgie pourra être proposée.

### **3) L'hyperactivité vésicale idiopathique**

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

pouvant être responsable de ses symptômes. Dans le cas où l'hyperactivité vésicale serait la conséquence d'autre chose qu'un simple défaut fonctionnel, il conviendra de traiter directement la cause de cette dernière. (80,81)

La prise en charge de l'hyperactivité vésicale idiopathique est sensiblement la même que celle pour l'hyperactivité détrusorienne neurologique. Dans un premier temps, des médicaments anticholinergiques sont utilisés ; en cas d'échec, des injections de toxine botulique peuvent être proposées. Les précautions ainsi que les examens à réaliser sont les mêmes que cités précédemment dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique (cf. III.C.2).

La séance d'injection suit le même procédé que pour l'hyperactivité détrusorienne neurologie (cf. III.C.2) ; seules les posologies utilisées diffèrent. En effet, dans cette indication, on utilisera, dans un premier temps, 50 unités de Botox® par séance, réparties en 20 points d'injections. Dans un second temps, la posologie pourra être augmentée de 100 unités de Botox® par séance, toujours réparties en 20 points d'injections. Les injections sont, là aussi, espacées de minimum trois mois et la chirurgie pourra être proposée en cas d'échec thérapeutique de la toxine.

#### 4) La dyssynergie vésico-sphinctérienne (hors AMM)

La dyssynergie vésico-sphinctérienne est dans la grande majorité des cas d'origine neurologique, tout comme pour l'hyperactivité détrusorienne. Cette pathologie se manifeste souvent chez les blessés médullaires ou chez les patients atteints de sclérose en plaques. La dyssynergie vésico-sphinctérienne se caractérise par la contraction ou l'absence de relaxation du sphincter urétral se produisant simultanément avec la contraction du détrusor. Il en résulte des troubles de la miction se traduisant par les impériosités avec l'impossibilité de vider complètement la vessie, une urine en plusieurs jets ainsi qu'une dysurie. Outre la gêne pour le patient, la dyssynergie vésico-sphinctérienne est susceptible d'entraîner des complications : infections urinaires, augmentation de la pression vésicale, hypertrophie du détrusor, insuffisance rénale, ... (2,16,76)

Le diagnostic est basé sur l'étude des pressions au niveau de la vessie ; comme pour les autres troubles vésico-sphinctériens neurologique, un bon interrogatoire, la réalisation d'un bilan urodynamique, d'un calendrier mictionnel et la mesure du volume des résidus mictionnels sont indispensables au bon déroulement du diagnostic.

Au niveau du traitement, la toxine botulique semble être une bonne alternative lorsque les options médicamenteuses ont échoué, ou que l'auto-sondage est compliqué ; cependant, cette indication reste hors AMM en France. Les injections peuvent se faire soit par voie transpérinéale, soit par voie endoscopique selon les injecteurs, avec ou sans l'utilisation de l'électromyographie. La voie la plus pratique à mettre en place semble être la voie transpérinéale, mais elle nécessite une bonne connaissance anatomique et électromyographique du sphincter urétral. (2,16)

**Tableau XVII : Description des différentes techniques d'injection de la toxine botulique dans le cadre de dyssynergie vésico-sphinctérienne. (2,16)**

	<b>Voie endoscopique</b>	<b>Voie transpérinéale</b>
<b>Technique</b>	<p>Insertion de l'aiguille via l'endoscope directement dans l'urètre.</p> <p>Surveillance de la tension car poussées tensionnelles possibles chez certains profils de patient.</p>	<p><u>Chez l'homme :</u></p> <p>Aiguille insérée sur la ligne médiane à 2 cm de la marge anale, dirigée vers la prostate avec une inclinaison de 45°. Le sphincter se trouve à 4 ou 5 cm de profondeur.</p> <p>L'aiguille peut être électromyographique pour permettre l'injection et le repérage simultanément, ou intramusculaire longue avec utilisation d'une aiguille de repérage.</p>
		<p><u>Chez la femme :</u></p> <p>Sphincter à 1.5 ou 2 cm de profondeur. L'insertion de l'aiguille se fait à 1 cm au-dessus du méat urétral avec un trajet de dehors en dedans (quadrant supéro-externe ou interne).</p> <p>L'aiguille peut être électromyographique pour permettre l'injection et le repérage simultanément, ou sous cutanée avec utilisation d'une aiguille de repérage.</p>
<b>Posologies</b>	<p>Injection en 3 à 4 sites de 100 unités Allergan de Botox® ou de 150 unités Speywood de Dysport®</p>	<p>Injection de 100 unités Allergan de Botox® ou de 250 unités Speywood de Dysport®</p>

Après la première injection, le contrôle de l'efficacité de la toxine botulique se fait en mesurant le volume des résidus post-mictionnels et en le comparant à celui mesuré avant la mise en place du traitement. Les injections peuvent être réalisées tous les trois mois ; en cas d'échec, la chirurgie reste une alternative.

## **D) Hyperhidrose**

### **1) Généralités**

L'hyperhidrose est une pathologie dans laquelle la production de sueur par les glandes sudorales eccrines devient excessive et dépasse largement la quantité nécessaire à la thermorégulation. Elle peut être primaire (idiopathique), ou secondaire à une pathologie et/ou à une prise de médicaments. Elle touche jusqu'à 3% de la population, et se développe majoritairement durant l'enfance ou l'adolescence avant de s'atténuer après 40 ans. Une corrélation génétique semble être admise par plusieurs auteurs. (82,83)

L'hyperhidrose primaire serait causée par l'hyperstimulation du système nerveux sympathique, et par conséquent, des fibres cholinergiques innervant les glandes sudorales. Par ailleurs, une hypersensibilité de l'hypothalamus aux stimuli émotionnels provenant du cortex cérébral, déclenche de façon démesurée le réflexe de sudation lié à l'émotion. (84) Cet aspect explique pourquoi les personnes atteintes d'hyperhidrose primaire ne suent pas de façon excessive lors des temps de sommeil (absence de stimuli psychologiques la nuit). L'hyperhidrose primaire est dans la quasi-totalité des cas bilatérale et se localise au niveau des aisselles, des mains et des pieds, là où les glandes eccrines sont le plus présentes ; le retentissement négatif sur la qualité de vie du patient peut apparaître comme un réel handicap pour ce dernier. En effet, dans les cas les plus sévères, cette pathologie oblige à changer de vêtements plusieurs fois par jour et peut aboutir à un rejet social. L'impact sur le versant socioprofessionnel est, lui aussi, très compliqué à gérer pour les personnes atteintes d'hyperhidrose sévère, notamment pour les personnes travaillant au contact du grand public.

Les principales complications de l'hyperhidrose sont liées à l'excès de sueur pouvant être responsable d'un phénomène de macération : eczéma, mycoses, verrues, surinfection bactérienne, ... (82-84)



***Figure 16 : Exemple d'hyperhidrose palmaire (82)***

Le diagnostic d'hyperhidrose primaire est établi lorsque le patient présente une hypersudation inexpliquée depuis au moins six mois, et lorsqu'il présente au minimum deux des caractéristiques suivantes : âge de moins de 25 ans, transpiration bilatérale et symétrique au moins une fois par semaine, antécédents familiaux, sueurs qui disparaissent durant le sommeil. Une série de tests permet d'apprécier les conséquences de la transpiration excessive du patient sur sa qualité de vie ; les résultats de ces tests servent à déterminer s'il y a lieu ou non de prendre en charge le patient. On citera parmi ces tests les plus utilisés : le Dermatology Life Quality Index (DLQI), l'Hyperhidrosis Impact Questionnaire et l'Hyperhidrosis Disease Severity Score. (82,83) D'autres tests permettent d'évaluer l'hypersudation de façon plus concrète. Le Test de Minor est utilisé afin de révéler des zones d'hypersudations. En pratique, une solution à base d'iode (Bétadine® ou solution de Lugol) est appliquée sur la zone cible

préalablement nettoyée, et est laissée à l'air libre afin de sécher. De l'amidon de maïs est ensuite ajouté ; la réaction de la sueur au contact de l'amidon et de l'iode provoque un changement de couleur radical en passant du jaune au bleu/violet, ce qui permet de localiser visuellement les zones d'hyperhidration. La gravimétrie est utilisée, quant à elle, pour quantifier l'hyperhidration. Ce procédé consiste à mettre au contact de la zone à évaluer un papier absorbant pendant une minute et, ensuite, de déterminer le poids de la sueur émise pendant la durée du test. Préalablement, les patients sont placés pendant 15 minutes dans une pièce où la température est contrôlée (21 à 25°C). (85) À titre d'exemple, une hyperhidrose axillaire est mise en évidence pour un résultat supérieur à 50 milligrammes de sueur par minute. (86)



***Figure 17*** : Test de Minor réalisé lors d'un cas d'hyperhidrose axillaire (83)

La prise en charge de l'hyperhidrose passe dans un premier temps par l'utilisation d'antiperspirants locaux à base de sels d'aluminium, permettant d'obstruer mécaniquement les glandes sudoripares. (82) En cas d'échec, l'utilisation systémique d'anticholinergiques (Oxybutinine) est possible, cependant les effets indésirables liés à leur emploi peuvent s'avérer extrêmement gênants pour les patients. (85) L'ionophorèse est un procédé utilisant un courant électrique dans le but de faire pénétrer des ions chlorures et sodium par voie transcutanée au niveau de la zone à traiter. En pratique, un courant allant de 15 à 20 mA est appliqué dans un récipient rempli d'eau dans lequel le patient mettra ses mains ou ses pieds. Les séances durent approximativement une vingtaine de minutes et doivent être renouvelées trois à six fois par semaine (espacées jusqu'à deux fois par semaine si la réponse est bonne), ce qui en fait un traitement contraignant et peu adapté à l'hyperhidrose axillaire. (83) Après l'échec de ces thérapeutiques, des injections de toxine botulique peuvent être proposées afin de bloquer chimiquement, et de façon durable dans le temps, l'action des glandes eccrines hyperactives.

## **2) Injections de toxine botulique**

En France, seule la spécialité Botox® possède une AMM et uniquement dans l'hyperhidrose axillaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Dans cette indication, une aiguille de 30 Gauges est recommandée et la dose optimale à injecter est fixée à 50 unités Allergan à répartir en une trentaine de sites, voire plus si nécessaire. Les sites d'injection doivent être espacés de 1 à 2 cm les uns des autres. (78,82) La zone à traiter peut être localisée grâce un test de Minor ; elle sera délimitée à l'aide d'un marqueur directement sur le patient. Ceci permet d'optimiser la répartition des sites d'injections et donc une meilleure diffusion de la toxine. (83) Les injections se font en intradermique, à la jonction entre le derme moyen et profond.



***Figure 18 : Injection de toxine botulique au niveau axillaire (83)***

La diminution de la sudation est effective environ une semaine après l'injection et peut durer jusqu'à six mois. L'amélioration de la qualité de vie des patients est considérable lors du traitement et la réponse positive au traitement est de l'ordre de 80 à 90%. (87,88) Bien que les injections soient douloureuses, le confort apporté par la toxine encourage le patient à poursuivre les séances.

En cas d'échec thérapeutique de la toxine botulique, la chirurgie pourra être proposée au patient. Il s'agit d'une sympathectomie qui sera réalisée uniquement si aucun autre traitement n'a fonctionné. Cette intervention est très efficace mais s'accompagne dans certains cas d'une hyperhidrose compensatrice. (83)

## **E) Cosmétique**

### **1) Généralités**

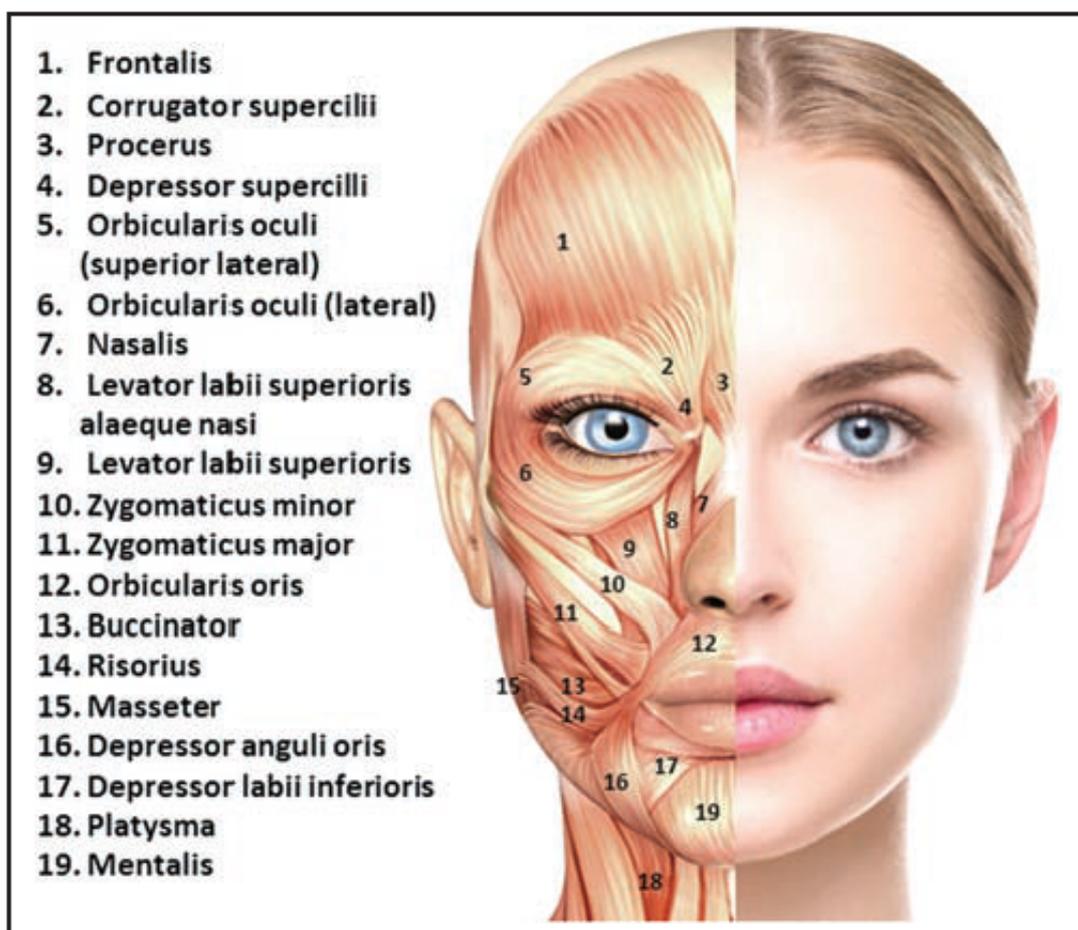
L'utilisation cosmétique de la toxine botulique est, sans aucun doute, son indication la plus connue aux yeux du grand public, voir même la seule. Son injection dans le traitement des rides dynamiques l'a rendu célèbre dans le monde entier, notamment aux Etats-Unis où elle demeure la procédure cosmétique la plus pratiquée. (2)

Le vieillissement est un processus naturel qui induit de nombreux changements, notamment au niveau de la peau. La diminution de la production de collagène et d'acide hyaluronique par les fibroblastes fait perdre à la peau son élasticité et sa densité d'origine. Le renouvellement cellulaire se retrouve, lui aussi, ralenti ; en conséquence, l'accumulation de couches cellulaires donne l'impression d'un teint plus gris et moins éclatant, souvent accentué par une sécheresse cutanée. Parallèlement, la contraction répétée des muscles du visage tout au long de la vie est responsable du plissage de la peau donnant lieu à l'apparition de rides perpendiculairement au sens de contraction du muscle. (89) Deux types de rides sont à différencier :

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

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

- Corrugateur du sourcil (*Corrugator supercillii*) et *Procerus* pour les rides glabellaires.
- Occipito-frontal (*Frontalis*) pour les rides horizontales du front.
- Orbiculaire de l'œil (*Orbicularis oculi*) pour les rides canthales.



*Figure 19 : Muscles de la face (90)*

## 2) Injection de toxine botulique

Trois spécialités à base de toxine botulique possèdent une AMM pour le traitement des rides dynamiques chez l'adulte de moins de 65 ans : Vistabel® et Bocouture® dans le traitement des rides glabellaires, canthales et du front ; Azzalure® dans le traitement des rides glabellaires et canthales.

Avant la mise en place d'injection de toxine botulique, une consultation est nécessaire dans le but de recueillir les besoins et attentes du patient en termes d'esthétique. Celle-ci se déroule donc avec le patient, devant un miroir, à l'aide duquel les zones à traiter sont déterminées. Il est important, lors de cette consultation, de tenir compte de l'asymétrie du visage naturellement présente chez tout individu. Le patient doit en avoir pleinement conscience et cette information doit être prise en compte lors de l'examen de l'ensemble du visage. Les différentes options d'injections sont discutées et une information sur les possibles complications est systématiquement abordée avec le patient. (91) Des photographies avant l'injection sont prises de façon à évaluer l'efficacité du traitement.

Les injections se font à l'aide d'une seringue à tuberculine ou à insuline, avec une aiguille de 30 Gauges. Quelle que soit la spécialité, la reconstitution se fait avec une solution de chlorure de sodium stérile. Une anesthésie n'est pas nécessaire et les injections doivent être pratiquées avec prudence pour les patients sous traitements anticoagulants (une modification temporaire de traitement peut être nécessaire). Le patient doit être installé de façon à ce que son visage arrive à hauteur des épaules de l'injecteur, avec le buste incliné entre 60 et 90 degrés, afin de permettre une bonne stabilisation de la tête pour procéder à l'injection. (90) Les injections se font perpendiculairement à la peau, par voie intradermique. La contraction des muscles de la face est demandée au patient dans le but de localiser plus facilement les muscles à injecter ; les posologies ainsi que les sites d'injection sont résumées dans le tableau 15.

**Tableau XVIII : Résumé des posologies et des lieux d'injection des différentes spécialités à base de toxine botulique en cosmétique. (31–33)**

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

Après l'injection, les patients doivent suivre quelques recommandations afin d'éviter au maximum la propagation de la toxine et donc d'éviter la survenue d'effets secondaires. Il leur est donc demandé, pendant les 3 à 4 heures suivant l'injection, de ne pas s'allonger ni se pencher, de limiter les efforts physiques, d'éviter de masser la zone traitée ou d'y appliquer de la chaleur. De manière générale, le but est d'éviter une vasodilatation qui pourrait augmenter la diffusion du produit. (2,91) Les principales complications possibles sont l'apparition d'ecchymoses, de maux de tête, d'un ptosis, de douleurs ; l'apparition d'une infection au niveau du point d'injection reste rare mais tout de même possible.

En ce qui concerne le suivi et l'évolution du résultat, il se fait majoritairement à l'aide de photographies prises avant et dans les semaines suivant l'injection. Certains auteurs envisagent cependant que, bien que cette méthode soit fiable, le suivi des résultats pourrait être amélioré par la mise en relation de l'effet dose/réponse avec certains paramètres neurophysiologiques comme l'intensité du potentiel d'action moteur au niveau des muscles injectés par exemple. (92) Les premiers effets se font sentir deux à trois jours après l'injection, pour atteindre un résultat maximum deux semaines après l'injection. L'effet peut persister jusqu'à quatre à six mois après l'injection et les séances doivent être espacées d'au minimum 12 semaines. (2,90,91)

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

### **1) Achalasie primitive**

L'achalasie est une pathologie motrice primitive de l'œsophage caractérisée d'une part, par une absence de péristaltisme et, d'autre part, par l'absence de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). Les raisons de ce trouble ne sont pas encore répertoriées, néanmoins il trouverait son origine dans la dysfonction du plexus mésentérique. L'innervation de l'œsophage et du SIO est permise grâce au système nerveux sympathique et parasympathique. (93) Dans l'achalasie, l'innervation excitatrice cholinergique est maintenue alors que l'innervation inhibitrice est absente. (16) Cela se manifeste cliniquement chez le patient par une dysphagie constante responsable d'un amaigrissement lié à la difficulté d'alimentation ; le risque de fausses routes est extrêmement important. Des douleurs thoraciques ainsi que des régurgitations y sont associés. (2,94)

La prise en charge de l'achalasie passe majoritairement par la réalisation d'une dilatation pneumatique dans le but de réduire la tonicité du SIO, ou encore par la réalisation d'une myotomie chirurgicale. Ces deux procédés présentent de très bons résultats mais ne sont cependant pas dénués de risques. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'injection de

toxine botulique au niveau du SIO a été étudiée afin de permettre une nouvelle alternative thérapeutique. Un des seuls effets indésirables consiste, chez certains patients, à ressentir des douleurs thoraciques. (94)

L'injection de toxine botulique est efficace et est utilisée fréquemment dans certains pays ; une quantité de 100 unités de Botox® réparties en plusieurs points d'injections dans le SIO sous endoscope semble être la dose retenue comme étant efficace. Cependant, cette solution apparaît satisfaisante à court terme. En effet, sur le long terme, la dilatation pneumatique ainsi que la myotomie semblent plus efficaces. (94–96) Néanmoins, la toxine botulique n'en reste pas moins une bonne alternative thérapeutique dans les cas de patients non éligibles à la chirurgie ou ne répondant pas à la dilatation pneumatique. Des études s'orientent vers l'utilisation d'injection de toxine botulique pour précéder une dilatation pneumatique dans le but d'améliorer les résultats. (2,16,96)

## **2) Fissures anales chroniques**

La fissure anale est une lésion non cancéreuse correspondant à une déchirure de la muqueuse au niveau de la partie distale du canal anal. Cette plaie, qui se présente sous la forme d'un ulcère, peut être aiguë ou chronique, le plus souvent au niveau postérieur (90% des cas) ou antérieur de la marge anale. Les fissures anales localisées latéralement sont moins fréquentes mais doivent faire suspecter une pathologie plus grave (maladie de Crohn, ...). (97) Ce phénomène est fréquent, notamment chez les jeunes, et se guérit spontanément dans sa forme aiguë. La fissure anale est responsable de douleurs s'apparentant à des brûlures lors du passage à la selle, pouvant persister parfois plusieurs heures. Des saignements peuvent survenir mais sont à peine perceptibles sur le papier hygiénique. La constipation et la diarrhée semblent être des facteurs pouvant favoriser son apparition. (2,16,98)

En ce qui concerne la cause d'apparition de la fissure anale, une hyperactivité du sphincter interne anal est mise en évidence par un examen manométrique chez tous les patients. Cette hypertonie sphinctérienne serait responsable de l'interruption de la circulation artérielle au niveau du sphincter anal interne, provoquant ainsi une ischémie. La circulation nécessaire à la muqueuse anale étant altérée, la cicatrisation de la plaie devient compliquée ; ceci expliquerait l'apparition d'un ulcère.

Le traitement de la fissure anale ne s'envisage que pour sa forme chronique. Comme dans le traitement de l'achalasie, deux approches thérapeutiques sont bien connues : la dilatation anale et la sphinctérotomie. (16) Ces deux options sont très efficaces mais présentent de nombreuses complications, comme une incontinence fécale et l'apparition de flatulences, à titre d'exemple. L'injection de toxine botulique au niveau du sphincter anal interne apparaît comme une troisième alternative permettant de corriger l'hypertonie de ce dernier. *In fine*, la prise en charge d'une fissure anale passe, dans un premier temps, par des mesures hygiéno-diététiques incluant un régime alimentaire à base de fibres et par l'utilisation de topiques à base de nitroglycérine ou d'inhibiteurs de canaux calciques (Nifédipine, Diltiazem). Dans un second temps, l'utilisation d'injections de toxine botulique permet une bonne alternative avant d'orienter le patient vers un acte chirurgical. (97)

Cependant, à l'heure actuelle, aucun protocole quant à la quantité de toxine botulique et la localisation des injections n'est clairement établi. Les doses de Botox® tournent en général autour d'une vingtaine d'unités ou plus selon les auteurs (jusqu'à 100 unités dans certaines publications), et peuvent être injectées en un ou plusieurs sites, sans anesthésie locale ou générale, au niveau du sphincter interne anal. Dans certains cas, une seule injection peut être nécessaire à la guérison du patient ; dans d'autres, plusieurs autres séances sont nécessaires. Ce n'est qu'en cas d'échec après reconduite des injections que la chirurgie sera envisagée. (99)

## **G) Migraine (hors AMM)**

La migraine est une pathologie primaire inflammatoire appartenant à l'ensemble du groupe des céphalées. Elle touche environ 2% de la population et semble prédominante chez les femmes. (100) La crise de migraine se différencie des céphalées de tension par son aspect unilatéral, pulsatile, par sa douleur modérée ou sévère, aggravée par les activités physiques de routine. (16) En général, les migraines sont accompagnées de nausées et/ou photo et phonophobie. Ces crises très violentes peuvent durer plusieurs heures, nuisent à la qualité de vie des patients et peuvent être précédées d'une aura (trouble neurologique associant des troubles visuels, sensitifs, ...).

Le mécanisme physiopathologique de la migraine n'est pas encore complètement élucidé en raison de la multitude des paramètres mis en jeu lors du mécanisme d'une crise (sensoriels, neuro-végétatifs, inflammatoires, ...); certains facteurs sont centraux et d'autres périphériques. Quoiqu'il en soit, la migraine est un phénomène neuro-vasculaire. Lors d'une crise migraineuse, on observe une importante vasodilatation ainsi qu'une inflammation au niveau méningé; ce sont ces phénomènes qui sont responsables de la douleur. (101)

La prise en charge de la migraine s'impose lorsque le patient a présenté au moins 15 crises par mois durant plus de 3 mois: on parle de migraine chronique. Il existe des traitements de crise destinés à réduire la durée de la crise migraineuse ainsi que sa sévérité: il s'agit de médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ainsi que la classe des « triptans » (agonistes sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1B/D</sub> de la sérotonine). Il existe aussi des traitements de fond, destinés, eux, à réduire le nombre de crises: il s'agit de certains bêtabloquants, antiépileptiques ou encore d'antidépresseurs. L'efficacité de ces traitements est avérée par un bon nombre d'études scientifiques, cependant dans certains cas réfractaires, le risque de surconsommation médicamenteuse rend compte des limites de ces derniers.

Lors de traitements de rides d'expression par l'injection de toxine botulique, un effet positif sur les céphalées avait été remarqué, ce qui a poussé la recherche à s'intéresser à l'utilisation de la toxine dans la pathologie migraineuse. (2,102) Des études rendent compte de l'efficacité des injections de toxine botulique dans la prévention de la migraine ; néanmoins, son mécanisme d'action au niveau de cette pathologie n'est pas encore entièrement élucidé. En effet, bien souvent un effet multifactoriel est évoqué. Une hypothèse est que la toxine exercerait son effet antalgique et prophylactique par une action sur les terminaisons nerveuses sensorielle, ainsi que par une relaxation des muscles de la tête et du cou. (104) Certains migraineux présentent une hypersensibilité musculaire durant leur crise, ce qui pourrait les rendre d'autant plus réceptifs aux injections de toxine botulique.

Les injections de toxine botulique se répartissent généralement en 31 à 39 sites selon les différents cas, partagées entre différents muscles : le muscle frontal, Corrugator, Procerus, occipital, temporal, les trapèzes et les muscles cervicaux. Des injections bilatérales sont recommandées, sauf dans le cas du Procerus qui ne nécessite qu'une injection en son milieu. D'après certaines études récentes, une quantité de 5 unités de Botox® par site est utilisée, ce qui nous donne des doses par séance allant de 155 à 195 unités par patient en moyenne. (100,103) Les injections sont à répéter toutes les 12 semaines.

Deux grandes études multicentriques, PREEMPT 1 et PREEMPT 2 (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), ont démontré que le traitement prophylactique de la migraine par des injections de toxine botulique ne réduisait pas la fréquence des crises, mais diminuait le nombre de jours de céphalées, la sévérité des crises ainsi que le nombre d'heures de céphalées de façon significative. Cette amélioration permet aussi de réduire la prise médicamenteuse. Quant aux éventuels effets indésirables, ils sont liés au mode d'action de la toxine comme pour les autres indications et concernent surtout des faiblesses musculaires réversibles. (100,102–104)

Même si les études s'avèrent encourageantes quant à l'introduction de la toxine botulique au sein de la prise en charge de la migraine, de nombreuses incertitudes persistent encore, tant au niveau du type de migraineux éligible au traitement, qu'au niveau du mécanisme d'action exacte de la toxine au niveau de cette pathologie. Cependant, cette alternative demeure un réel espoir pour le futur et d'autres études à ce sujet devraient voir le jour.

## Conclusion

La toxine botulique a fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses recherches mettant en évidence la multitude de domaines dans lesquels son utilisation permet une amélioration certaine de la prise en charge thérapeutique des patients.

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

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

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

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

**[Paracelse]**

## Table des illustrations

Figure 1 : Structure de la toxine botulique (23) .....	21
Figure 2 : Dysport 300 unités Speywood (38) .....	35
Figure 3 : Dysport 500 unités Speywood (39) .....	35
Figure 4 : Principaux muscles touchés lors de blépharospasme (45).....	52
Figure 5 : Principaux muscles touchés lors de blépharospasme (suite)(46).....	53
Figure 6 : Schéma des muscles du larynx (65) .....	80
Figure 7 : Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en adduction par méthode transcutanée (gauche + milieu) et par méthode trans-orale (droite) (65) .....	81
Figure 8 : Injection de toxine botulique dans le cas d'une dysphonie spasmodique en abduction (64).82	

## Table des tableaux

Tableau I : Caractéristiques de survie, croissances et toxinogénèse de C.botulinum (9) .....	11
Tableau II : Réservoirs et positions géographiques des différents sérotypes de C.botulinum (3).....	13
Tableau III : Récapitulatif des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (27–33).....	30
Tableau IV : Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (partie 1) (27–30) .....	32
Tableau V : Résumé des indications des différentes spécialités à base de toxine botulique disponibles en France (partie 2) (31–33) .....	32
Tableau VI : Résumé des posologies en unités Speywood (US) de Dysport® selon ses indications (27) .....	36
Tableau VII : Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Botox® selon ses indications (28) 38	
Tableau VIII : Résumé des posologies en unités Xeomin® (UX) de Xeomin® selon ses indications (30).....	41
Tableau IX : Résumé des posologies en unités Allergan (UA) de Vistabel® selon ses indications (33) .....	42
Tableau X : Résumé des posologies en unités Speywood (US) d’Azzalure® selon ses indications (31) .....	43
Tableau XI : Résumé des posologies en unités Bocouture® (UB) de Bocouture® selon ses indications (32).....	44
Tableau XII : Principaux muscles cibles et doses moyennes de Botox® (en unités Allergan) et Dysport® (en unités Speywood) recommandées au niveau des membres supérieurs chez l’adulte (27,28).....	70
Tableau XIII : Principaux muscles cibles et doses moyennes de Botox® (en unités Allergan) et Dysport® (en unités Speywood) recommandées au niveau des membres inférieurs chez l’adulte (27,28).....	71
Tableau XIV : Doses moyennes de Botox® (en unités Allergan) et Dysport® (en unités Speywood) recommandées au niveau des membres supérieurs et inférieurs chez l’enfant (27,28) .....	71
Tableau XV : Résumé des posologies utilisées dans les différentes dysphonies spasmodiques pour différentes spécialités à base de toxine botulique (2) .....	82

Tableau XVI : Exemples de posologies utilisées dans l'injection de Botox® en unités Allergan (UA) des principaux muscles responsables de dystonies oro-mandibulaires. (2,69).....	85
Tableau XVII : Description des différentes techniques d'injection de la toxine botulique dans le cadre de dyssynergie vésico-sphinctérienne. (2,16) .....	93
Tableau XVIII : Résumé des posologies et des lieux d'injection des différentes spécialités à base de toxine botulique en cosmétique. (31–33).....	102

## Bibliographie

1. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm.* avr 2008;115(4):559-65.
2. Truong D, Hallett M, Zachary C, Dressler D. Guide d'utilisation : Toxine botulique thérapeutique. John Libbey Eurotext. Montrouge; 2016. 310 p.
3. Couesnon A. Passage of botulinum neurotoxin across intestinal barrier [Thèse]. [Paris]: Agro Paris Tech; 2007.
4. Roblot, Le Moal, Paccalin. Botulisme. *Encycl Méd Chir Éditions Sci Médicales Elsevier SAS.* 2000;9.
5. Lepretre S. La toxine botulique en médecine physique et réadaptation : à propos d'un an d'évaluation de la toxine botulique au sein du service de neurologie de médecine physique et réadaptation du CHU de Nantes [Thèse]. [Nantes]: Faculté de Pharmacie; 2006.
6. Mazuet C, Jourdan Da-Silva N, Legeay C, Sautereau J, R. Popoff M. Le botulisme humain en France, 2013-2016. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2018;(3):46-54.
7. Martel J-L, Dufour B, Hattenberger A-M. Le risque de transmission à l'Homme du botulisme bovin et aviaire [Internet]. Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2003 [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Afssa/BulletinAfssa/2003/10/1.pdf>
8. Santé Publique France. Botulisme [Internet]. Santé Publique France. 2004 [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Botulisme/Qu-est-ce-que-le-botulisme>
9. Anses. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxigènes [Internet]. Anses; 2011 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010SA0234Fi.pdf>
10. Delarras C. Pratique en microbiologie de laboratoire recherche de bactéries et de levures-moisissures. Lavoisier-Tec & Doc. Paris; 2014. 209 p.
11. Federighi M. Bactériologie alimentaire : compendium d'hygiène des aliments. Paris: Economica; 2005. 282 p.
12. Collins MD, East AK. Phylogeny and taxonomy of the food-borne pathogen Clostridium botulinum and its neurotoxins. *J Appl Microbiol.* 1 janv 1998;84(1):5-17.
13. Poumeyrol, Popoff M-R. Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxigènes, agent du botulisme [Internet]. Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2006 [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: [http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/officiels/afssa/Cbotu090207.pdf](http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/_documents/officiels/afssa/Cbotu090207.pdf)

14. Robert C. Clostridium spp; [Internet] [Thèse]. [Nancy]: Faculté de Médecine; 2007 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\_T\\_2007\\_ROBERT\\_CELINE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2007_ROBERT_CELINE.pdf)
15. Division de la santé de la population et de la santé publique. Guide sur le botulisme pour les professionnels de la santé. sept 2013;17.
16. Ranoux D, Gury C. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille: Solal; 2002. 270 p.
17. Carlier J-P, Espié E, Popoff MR. Le botulisme humain en France, 2003-2006. Bull Épidémiologique Hebd. 17 juill 2007;(29-30):261-4.
18. Magri K, Bresson V, Barbier C. Botulisme et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 10 mars 2008;35(6):624-6.
19. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Fiche n°8 « Toxine botulique » [Internet]. 2008 [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2b61556c597c31a1f9323c24679cbd49.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2b61556c597c31a1f9323c24679cbd49.pdf)
20. Lundh H, Leander S, Thesleff S. Antagonism of the paralysis produced by botulinum toxin in the rat. J Neurol Sci. mai 1977;32(1):29-43.
21. Organisation Mondiale de la Santé. Botulisme [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2018 [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
22. Amarenco G, Durand A. Toxines botuliques : mode d'action. Corresp En Pelvi-Périnéologie. 2003;3(2):6-7.
23. Quelle est la composition chimique de la toxine ? [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <http://tpe-toxine-botulique.e-monsite.com/pages/sa-composition-chimique.html>
24. Popoff M-R. Modes d'action des neurotoxines botulique et tétanique. Bull Académique Vét Fr. 2004;157(3):5-17.
25. Deloye F, Schiavo G, Doussau F, Rossetto O, Montecucco C, Poulain B. Modes d'action moléculaire des neurotoxines botulique et tétanique. Médecine Sci. févr 1996;12(2):175-82.
26. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. 2017 [cité 30 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Micro-organismes-et-toxines-hautement-pathogenes-MOT/Micro-organismes-et-toxines-hautement-pathogenes-MOT/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Micro-organismes-et-toxines-hautement-pathogenes-MOT/Micro-organismes-et-toxines-hautement-pathogenes-MOT/(offset)/0)
27. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Dysport [Internet]. ANSM. 2019 [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60242321&typedoc=R&ref=R0334092.htm>

28. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Botox [Internet]. ANSM. 2018 [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67312950&typedoc=R&ref=R0320428.htm>
29. Agence Européenne du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Neurobloc [Internet]. 2019. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142408/anx\\_142408\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142408/anx_142408_fr.pdf)
30. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Xeomin [Internet]. ANSM. 2018 [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69086891&typedoc=R&ref=R0317277.htm>
31. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Azzalure [Internet]. ANSM. 2019 [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66865211&typedoc=R&ref=R0335104.htm>
32. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Bocouture [Internet]. ANSM. 2018 [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60707788&typedoc=R&ref=R0328735.htm>
33. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Résumé des caractéristiques du produit : Vistabel [Internet]. ANSM. 2018 [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68150775&typedoc=R&ref=R0326948.htm>
34. Bélingard J-L. L'homologation de Dysport aux Etats-Unis représente un moment historique pour Ipsen [Internet]. Capital.fr. 2009 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.capital.fr/entreprises-marches/l-homologation-de-dysport-aux-etats-unis-represente-un-moment-historique-pour-ipsen-375271>
35. Sar A-S. Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble [Thèse]. [Grenoble]: Faculté de Pharmacie Grenoble Alpes; 2016.
36. C Rowe R, J Sheskey P, E Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6ème édition. Londre: Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
37. CSL Behring. Excipient albumin [Internet]. 2014 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.hsaexcipient.com/docs/excipient\\_albumin\\_V6.pdf](https://www.hsaexcipient.com/docs/excipient_albumin_V6.pdf)
38. Vidal. Illustration - Dysport 300 unités Speywood [Internet]. 2019 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/dysport-100638-pharmacodynamie.htm>
39. Vidal. Illustration - Dysport 500 unités Speywood [Internet]. 2019 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/dysport-5755-modalites\\_manipulation\\_elimination.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/dysport-5755-modalites_manipulation_elimination.htm)
40. Borodic GE. Journal of clinical neuro-ophthalmology : Effects of Repeated Botulinum Toxin Injections on Orbicularis Oculi Muscle. 1992;12(2):8.

41. Collège National de Pharmacologie Médicale. Curares [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie médicale. 2017 [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/curares>
42. Collège National de Pharmacologie Médicale. Aminosides [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie médicale. 2017 [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminosides>
43. Guépratte N, Lebuissou DA. La toxine botulique en ophtalmologie. 2001;24(9):1010-2.
44. Popescu MN, Popescu SI, Cernat CC, Boariu AM, Călin E, Vieru A, et al. Injecting botulinum toxin into the treatment of blepharospasm. Romanian J Ophthalmol. 15 juin 2018;61(2):162-5.
45. Le Roux M-KL. Le Cerne : mémoire Chirurgie du visage Diplôme d'Etat Inter-Universitaire [Mémoire]. Université Aix-Marseille;
46. Prevot M, Thomet C, Cornette de Saint-Cyr B, Marchac A, Delay E. Le rajeunissement du front. Ann Chir Plast Esthét. 1 oct 2017;62(5):406-23.
47. Société Française d'Ophtalmologie, Syndicat National des Ophtalmologistes de France. Fiche d'information n°34 : Traitement du Blépharospasme [Internet]. 2009 [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: [http://www.sfo.asso.fr/files/files//FICHE-INFO-PATIENT\\_/24\\_Traitement\\_du\\_blepharospasme.pdf](http://www.sfo.asso.fr/files/files//FICHE-INFO-PATIENT_/24_Traitement_du_blepharospasme.pdf)
48. Nieto J. Blépharospasme [Internet]. Institut de la Mâcula. 2019 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/patologia/blefaroespasmo/>
49. CHU de Montpellier. Strabisme [Internet]. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-montpellier.fr/fr/ophtalmologie/ophtalmo/fiches-dinformations-patient/strabisme/>
50. Capitole editions. Strabisme [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <http://strabisme.org/>
51. Les muscles oculomoteurs [Internet]. Mediris. 2014 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.mediris.com/loeil-et-ses-experts/loeil-et-sa-fonction/lanatomie-de-loeil/les-muscles-oculomoteurs/>
52. Presles P. Strabisme : les différents types de strabisme [Internet]. e-sante. 2014 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-sante.fr/strabisme/symptome-maladie/1457>
53. Association Francophone de Strabologie et d'Ophtalmologie Pédiatrique. Toxine Botulique et strabisme [Internet]. 2018 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.afsop.fr/toxine-botulique-et-strabisme/>
54. Péchereau A. Le Strabisme Précoce [Internet]. Nantes: Ed A & J Péchereau; 2002 [cité 7 févr 2019]. 125 p. Disponible sur: <http://www.strabisme.net/strabologie/Telechargement/files/StrabPrecoce.pdf>

55. Rubin M. Paralyse du 6e nerf crânien - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-neuro-ophthalmologiques-et-des-nerfs-cr%C3%A2niens/paralyse-du-6e-nerf-cr%C3%A2nien>
56. Sauer A, Speeg-Schatz C. La paralysie du nerf abducens. *Pratiques en Ophtalmologie : les paralysies oculomotrices*. mai 2011;5(44):125-7.
57. Paola M. Paralysies du VI nerf oculomoteur (Nerf Abducens). Mémoire diplôme universitaire de Strabologie présenté à; 2006 sept.
58. Inconnu. VIDAL - Spasticité - La maladie [Internet]. 2019 [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/4024/spasticite/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/4024/spasticite/la_maladie/)
59. Caulin PC, Bergmann PJ-F, Bannwarth PB, Debrix MI, Dessi DF, Gerson DM, et al. Recommandations de bonne pratique : traitements médicamenteux de la spasticité. Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2009.
60. Smaïl DB, Kiefer C, Bussel B. Évaluation clinique de la spasticité. *Neurochirurgie*. 2003;49(2-3):190-8.
61. Gonzalez-Usigli H. Dystonie cervicale - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2017 [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-c%C3%A9r%C3%A9belleux/dystonie-cervicale?query=>
62. Gehin F. Le torticolis spasmodique [Internet]. [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: <http://infodystonie.pagesperso-orange.fr/idtorticol.htm>
63. Fondation de recherche médicale sur la dystonie au Canada. La dystonie laryngée (dysphonie spasmodique) | Drupal [Internet]. Fondation de recherche médicale sur la dystonie au Canada. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://dystoniacanada.org/fr/about-dystonia/focal-dystonias/laryngeal-dystonia>
64. Ludlow CL. Treatment for spasmodic dysphonia: limitations of current approaches. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. juin 2009;17(3):160.
65. Benninger MS, Smith LJ. Non cosmetic uses of botulinum toxin in otolaryngology. *Cleve Clin J Med*. 1 nov 2015;82(11):729-32.
66. R F. Anatomie Larynx [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.studyblue.com/notes/n/anatomie-larynx-physiologie/deck/17126316>
67. Kim JW, Park JH, Park KN, Lee SW. Treatment Efficacy of Electromyography versus Fiberscopy-Guided Botulinum Toxin Injection in Adductor Spasmodic Dysphonia Patients: A Prospective Comparative Study. *Sci World J* [Internet]. 2014 [cité 28 mars 2019];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213399/>

68. Klap P. La dystonie spasmodique [Internet]. Amadys; [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://amadys.fr/wp-content/uploads/2019/02/bat-fiche-dysphonie-spasmodique-dec2018.pdf>
69. Wang L, Hu X, Liu C, Wu Y, Wang C, Wang Z, et al. Botulinum Toxin Clinic-Based Epidemiologic Survey of Adults with Primary Dystonia in East China. *J Mov Disord.* mai 2012;5(1):9-13.
70. Scorr LM, Silver MR, Hanfelt J, Sperin E, Freeman A, Jinnah HA, et al. Pilot Single-Blind Trial of AbobotulinumtoxinA in Oromandibular Dystonia. *Neurotherapeutics.* avr 2018;15(2):452-8.
71. Klap P. La dystonie oro-mandibulaire [Internet]. Amadys; [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://amadys.fr/wp-content/uploads/2017/03/amadys-fiche-dystonie-oromandibulaire-bat-final-13mar17.pdf>
72. Alexoudi A, Dalivigka Z, Siatouni A, Verentzioti A, Gatzonis S. Oromandibular Dystonia: A Case Report of the Lateral Pterygoid Muscle Involvement and Treatment with Botulinum Toxin A. *Clin Pract* [Internet]. 10 oct 2016 [cité 2 avr 2019];6(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067402/>
73. Conseil National Professionnel de l'ORL, Syndicat National des médecins spécialisés en ORL et en chirurgie cervico-faciale. Informations médicales avant injection de toxine botulique pour dystonie oromandibulaire [Internet]. 2017 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/10/INJECTION\\_TOXINE\\_BOTULIQUE\\_DYSTONIE\\_ORO\\_MAND.pdf](https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/10/INJECTION_TOXINE_BOTULIQUE_DYSTONIE_ORO_MAND.pdf)
74. Braun B. Fonctionnement de l'appareil urinaire [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.bbraun.fr/fr/patients/retention-urinaire/sondage-urinaire/sondage-urinaire.html>
75. Hollister. Anatomie urinaire féminin [Internet]. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.hollister.fr/~media/files/pdfs%E2%80%93for%E2%80%93download/fr/vapro-guide%E2%80%93utilisateur\\_femme.pdf](http://www.hollister.fr/~media/files/pdfs%E2%80%93for%E2%80%93download/fr/vapro-guide%E2%80%93utilisateur_femme.pdf)
76. Lun F. Troubles vésico sphinctériens dans la sclérose en plaques : intérêts de la toxine botulique dans l'hyperactivité vésicale [Internet]. [cité 8 mars 2019]; CHU Saint Etienne. Disponible sur: [https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/rhonealpes/2014\\_DES\\_Neuro\\_RAA\\_SEP\\_Troubles\\_vesico\\_sphincteriens\\_toxine\\_Lun.pdf](https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/rhonealpes/2014_DES_Neuro_RAA_SEP_Troubles_vesico_sphincteriens_toxine_Lun.pdf)
77. Li G-P, Wang X-Y, Zhang Y. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity Caused by Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Neurourol J.* 31 déc 2018;22(4):275-86.
78. BOTOX 200 U ALLERGAN pdre p sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/botox\\_200\\_u\\_allergan\\_pdre\\_p\\_sol\\_inj-73477-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/botox_200_u_allergan_pdre_p_sol_inj-73477-posologie_et_mode_d_administration.html)
79. Haute Autorité de Santé. Injection de toxine botulique dans la musculature vésicale, par urétrécystoscopie [Internet]. 2012 [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/injection\\_de\\_toxine\\_botulique\\_dans\\_la\\_musculature\\_vesicale\\_par\\_uretroscopie\\_-\\_etude\\_sur\\_les\\_actes\\_2012-10-22\\_10-00-30\\_558.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/injection_de_toxine_botulique_dans_la_musculature_vesicale_par_uretroscopie_-_etude_sur_les_actes_2012-10-22_10-00-30_558.pdf)

80. Haab PF. Hyperactivité vésicale : un handicap social. *Egora*. 18 juin 2017;(142):12.
81. Hermieu J-F, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler É, Cosson M, Costa P, et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Prog En Urol*. déc 2013;23(17):1457-63.
82. Menzinger S, Quenan S. Evaluation et prise en charge de l'hyperhidrose. *Rev Médicale Suisse*. 29 mars 2017;13:710-4.
83. Campanelli A, Salomon D. Hyperhidrose localisée : clinique et traitements. *Rev Médicale Suisse*. 22 avr 2009;5:870-5.
84. Lakraj A-A, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*. 23 avr 2013;5(4):821-40.
85. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum Toxin A for Axillary Hyperhidrosis (Excessive Sweating). *N Engl J Med*. 15 févr 2001;344(7):488-93.
86. Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of Hyperhidrosis With Botulinum Toxin. *Aesthet Surg J*. 1 févr 2012;32(2):238-44.
87. Kouris A, Armyra K, Christodoulou C, Karimali P, Karypidis D, Kontochristopoulos G. Quality of Life in Patients with Focal Hyperhidrosis before and after Treatment with Botulinum Toxin A. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:1-4.
88. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled. *BMJ*. 15 sept 2001;323(7313):596-596.
89. Société Française de Dermatologie. Le vieillissement de la peau [Internet]. *Dermato-info*. 2019 [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: [http://dermato-info.fr/article/Le\\_vieillissement\\_de\\_la\\_peau](http://dermato-info.fr/article/Le_vieillissement_de_la_peau)
90. Kane MAC, Monheit G. The Practical Use of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics. *Aesthet Surg J*. 1 mai 2017;37(suppl\_1):S12-9.
91. Small R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. *Am Acad Fam Physicians*. 2014;90(3):169-75.
92. Alimohammadi M, Andersson M, Punga A. Correlation of Botulinum Toxin Dose with Neurophysiological Parameters of Efficacy and Safety in the Glabellar Muscles: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(1):32-7.
93. Société Nationale Française de Gastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive - Chapitre 1 [Internet]. Elsevier-Masson; 2014 [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-1\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-1_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)

94. Nassri A, Ramzan Z. Pharmacotherapy for the management of achalasia: Current status, challenges and future directions. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6 nov 2015;6(4):145.
95. Yamaguchi D, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Fujimoto K, Iwakiri R. Safety and efficacy of botulinum toxin injection therapy for esophageal achalasia in Japan. *J Clin Biochem Nutr.* nov 2015;57(3):239.
96. Bakhshipour A, Rabbani R, Shirani S, Soleimani HA, Mikaeli J. Comparison of Pneumatic Dilation with Pneumatic Dilation Plus Botulinum Toxin for Treatment of Achalasia. *Acta Med Iran.* 8 nov 2009;48(2):108-10.
97. Schlichtemeier S, Engel A. Anal fissure. *Aust Prescr.* févr 2016;39(1):14.
98. Société Nationale Française de Colo-Proctologie. La fissure anale [Internet]. SNFCP. 2017 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/informations-maladies/fissure-anale/la-fissure-anale/>
99. Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P, Gonçalves C, Canhoto M, Arroja B, et al. Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. *United Eur Gastroenterol J.* mars 2017;5(2):293.
100. Matharu M, Pascual J, Nilsson Remahl I, Straube A, Lum A, Davar G, et al. Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia.* déc 2017;37(14):1384-97.
101. Baron JC, Hamon M, Launey JM. Physiopathologie. In: *La migraine : connaissances descriptives, traitements et prévention* [Internet]. Paris: INSERM; 1998 [cité 1 mai 2019]. p. 97-129. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/200/?sequence=9>
102. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* déc 2018;19(1):91.
103. Frampton JE, Silberstein S. OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine. *Drugs.* avr 2018;78(5):589-600.
104. Nater B, Dozier C. Céphalées pharmacorésistantes : nouvelles approches du casse-tête. *Rev Médicale Suisse.* 2 mai 2012;8:937-41.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/09/2019

<p style="text-align: center;"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : MANGEON Caroline</p> <p><u>Sujet</u> : La toxine botulique et ses utilisations en thérapeutique</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. François DUPUIS, Maître de Conférences Directeur : M. Luc FERRARI, Professeur en Toxicologie Juges : Mme Christelle DIONISIUS, Pharmacien Mme Boltz, Médecin CAPTV</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 5 juillet 2019</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;">M. DUPUIS                      M. FERRARI</p> <p style="text-align: center;">      </p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 23.08.2019</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 27 AOUT 2019</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10805</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**La toxine botulique et ses utilisations en thérapeutique.**

Thèse soutenue le 25 Septembre 2019

Par Caroline MANGEON

**RESUME :**

La toxine botulique est considérée comme l'une des plus toxiques au monde avec une dose létale minimale estimée à environ 1 à 2 ng/kg. Elle est sécrétée de façon naturelle par une bactérie anaérobie stricte et sporulée : *Clostridium botulinum*.

La neurotoxine botulique est responsable d'une maladie neurologique appelée le botulisme pouvant entraîner la mort en provoquant une paralysie flasque, symétrique et descendante pouvant aller jusqu'à la paralysie des muscles respiratoires, dans les cas les plus graves.

Les effets de cette toxine au niveau du système nerveux autonome et des muscles squelettiques sont à l'origine de son utilisation en thérapeutique dans différents domaines comme l'ophtalmologie, la neurologie, l'urologie, la cosmétique, ...

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

**MOTS CLES :** *Toxine botulique, Botulisme, Clostridium botulinum*

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Luc FERRARI	Institut Jean Lamour, UMR 7198 CNRS-Université de Lorraine	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 – Biologie	6 – Pratique professionnelle