

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

INTERET DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS LE
TRAITEMENT DES DYSTONIES FOCALES

Présenté par :

LAMARI Somia

BELABBES Imane

Soutenu le 02/07/2018

Devant le Jury

Président

Pr. BOUCHENAK KHELLADI.D

Professeur en neurologie

Membres

Pr. CHAABNIN

Professeur en épidémiologie.

Pr. SEKKAL.S

Professeur en médecine du travail.

Dr. BOUKLI. N

Maitre assistant en pharmacie clinique.

Encadreur

Pr. BENEADJI-CHAILI. S

Professeur en neurologie.

Année 2017-2018

Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*Nous tenons à remercier notre directrice de mémoire, Pr **S.BENABADJI-CHIALI**, pour l'aide compétente qu'elle nous a apporté, pour sa patience et son encouragement. Son œil critique nous a été très précieuse pour structurer et améliorer la qualité de ce travail.*

*Au Pr **CHABNI. N**, nous vous remercions pour votre collaboration dans l'analyse statistique, et vos précieux conseils pour réaliser ce travail.*

*Nous sommes très reconnaissantes au Pr **BOUCHENAK KHELLADI.D**, pour l'honneur qu'il nous fait en présidant ce jury.*

*Au Pr **SEKKAL.S**, et Dr **BOUKLI.N** : nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce mémoire, et de siéger dans notre jury.*

*Nous voudrions aussi adresser un grand merci à l'équipe paramédicale du service de neurologie de **CHU Tlemcen**, particulièrement monsieur **CHARMITI.A** pour sa contribution dans la réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi au Dr **HADJ SAID Selma**, pour ses encouragements, son soutien moral, ses nombreuses suggestions et remarques qui nous ont aidé à améliorer la qualité de ce mémoire.*

Dédicaces

A mon père et à ma mère

Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour vos sacrifices, votre disponibilité permanente et votre soutien sans faille depuis toujours. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui, j'espère que vous êtes fiers de ce que je suis devenue.

Mon Dieu ! Fais-leur miséricorde, comme eux m'ont élevé quand j'étais petit.

*A mes adorables sœurs: **Halima, Fatima, Amina,***

A mon cher frère : Cherif,

Ainsi que leurs enfants,

Sans qui, la vie n'aurait aucun charme, vous me remplissez de joie et de bonheur,

je vous aime fort.

A mes chères amies : Anissa, Halima, Imen, Assia et Meriem.

Je vous souhaite tous un avenir plein de succès.

Somia...

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude

A tous celui qui a sacrifié pour m'offrir les conditions propices à ma réussite :

A ma mère,

À qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a prodigué; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'elle a consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'elle m'a enseigné depuis mon enfance.

A mon cher époux "MOHAMED"

qui m'a toujours encouragé dans mes études et m'a préparé le climat favorable d'avancement

A ma fille "INESSE" :

C'est à toi ma petite princesse, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie.

Je t'aime et je te souhaite tous le bonheur du monde

A ma chère sœur" MOUNIA"

Pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral,

A mon cher frère, "RADOUANE"

Pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille, oncles et tantes

A toutes mes amies, et collègues de la promotion de la sixième année de pharmacie

Merci pour l'aide mutuelle, les échanges de connaissances et les moments inoubliables passés ensemble

Imane...

Sommaire

Remerciements	i
Dédicaces.....	ii
Sommaire.....	iv
Liste des abréviations	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des tableaux.....	xi

Introduction.....	1
-------------------	---

REVUE DE LA LITTERATURE

1-Epidémiologie des dystonies focales.....	4
2. Historique de toxine botulique.....	6
I. Rappel sur le Clostridium botulinum	7
1. Aspect bactériologique.....	7
2. Pouvoir pathogène	8
II. Propriétés de la toxine botulique	9
1. Donnés physiologiques.....	9
1.1. Origine et structure.....	9
1.2. Stabilité	10
1.3. Sérotypes	10
2. Mécanisme d'action de la toxine botulique.....	10
2.1. Mécanisme d'action moléculaire	10
2.2. Mécanisme d'action cellulaire	13
3. Explication de réversibilité d'action de toxine botulique	13
4. Aspects pharmaceutiques de la toxine botulique	14
4.1. Présentation galénique et posologie.....	14
4.2. Préparation des médicaments	15
4.3. Bioéquivalence.....	16
4.4. Reconstitution et conservation	16
5. Propriétés pharmacocinétiques	17
5.1. Résorption et fixation.....	17
5.2. Durée d'action :.....	17
5.3. Toxicité du produit.....	18

6. Indications de la toxine botulique.....	18
6.1. Indications des différentes toxines ayant l'AMM.....	18
6.2. Indications hors AMM	19
7. Précautions d'emploi	19
8. Interactions médicamenteuses	20
9. Effets indésirables	21
10. Immunorésistance de la toxine botulique	22
11. Contre-indications.....	23
12. Techniques d'injection.....	23
III. Les principales indications de la toxine botulique en neurologie.....	24
1. Le blépharospasme	24
1.1. Rappel clinique	24
1.2. La place de toxine botulique dans le traitement du blépharospasme	25
2. La dystonie cervicale.....	26
2.1. Rappel clinique	26
2.2. La place de toxine botulique dans le traitement de la DC.....	27
3. La dystonie oromandibulaire.....	29
3.1. Rappel clinique	29
3.2. Place de la toxine botulique dans le traitement de la DOM	29
4. Le spasme hémifacial.....	30
4.1. Rappel clinique	30
4.2. La place de la toxine botulique dans le traitement du SHF.....	31
IV. Les autres indications neurologiques de toxine botuliques.....	32
1. L'hyperactivité détrusorienne neurologique	32
2. Infirmité motrice cérébrale(IMC)	33
3. Les tremblements	33
4. Les myoclonies	33
5. Les tics	33
6. La spasticité	33
7. La crampe de l'écrivain	34

PARTIE PRATIQUE

1. Objectifs.....	36
1.1. Objectif principal	36
1.2. Objectifs secondaires	36
PATIENTS ET METHODES	
1. Cadre de l'étude	37
2. Le recueil des données	37
3. La saisie et l'analyse statistique des données.....	38
4. Présentation d'une consultation de toxine botulique.....	38
5. Type de toxine, et les doses injectées	39
6. Nombre de séance	39
RESULTATS	
1. Données épidémiologiques.....	41
1.1. Les caractéristiques générale de la population d'étude	41
1.2. La répartition de la population d'étude selon le sexe et tranche d'âge	41
1.3. La répartition de la population étudiée par Commune et Daïra	42
2. Description clinique	43
2.1. La répartition de la population d'étude selon le type de dystonie.....	43
2.2. La répartition de la population d'étude selon les facteurs de risques vasculaires	44
2.3. La répartition de la population selon la prise ou non des psychotropes.....	44
2.4. La répartition de la population étudiée en fonction du type des psychotropes pris	45
3. Traitement	46
3.1. La répartition de la population d'étude en fonction de l'indication du traitement par la toxine botulique	46
3.2. La répartition de la population étudiée en fonction du diagnostic et les doses de toxine (première dose injectée et dose d'entretien).....	46
3.3. La répartition de la population selon le délai de prise en charge de la maladie par la toxine	47
3.4. La répartition de la population selon le délai d'apparition de la réponse thérapeutique au traitement par la toxine.....	48
3.5. La répartition de la population d'étude selon la durée d'effet du traitement par la toxine botulique.....	48
4. Caractéristiques du spasme hémifacial.....	49
4.1. La répartition des patients atteints du spasme hémifacial selon le sexe et l'âge.....	49
4.2. La répartition des patients présentant un spasme hémifacial en fonction de l'échelle de« <i>Jancovik Disability Rating Scale</i> ».....	50

4.3. La répartition des patients présentant selon un spasme hémifacial la latéralité (droite ou gauche)	50
4.4. La répartition des patients présentant le spasme hémifacial selon la pathologie associée	51
4.5. La répartition de la population du spasme hémifacial selon les muscles injectés par la toxine	51
4.6. La répartition des patients atteints du spasme hémifacial en fonction des effets secondaires après traitement par la toxine botulique	52
4.7. La répartition de la population du spasme hémifacial en fonction de la réponse thérapeutique au traitement par la toxine	53
5. Les caractéristique du torticolis spasmodique	54
5.1. La répartition des patients atteints du torticolis spasmodique selon le sexe et l'âge	54
5.2. La répartition de la population selon le type de dystonie cervicale	54
5.3. La répartition des patients atteints de dystonie cervicale selon la cause	55
5.4. La répartition des patients présentant une dystonie cervicale selon le score de Sévérité de dystonie (échelle TWSTRS).....	55
6. Les caractéristiques du blépharospasme	56
6.1. La répartition des patients présentant le blépharospasme selon le sexe et l'âge	56
6.2. La répartition des patients atteints du blépharospasme selon les pathologies associées	56
6.3. La répartition des patients présentant le blépharospasme selon les effets secondaires après traitement par la toxine.....	57
6.4. La répartitions des patients en fonction de l'amélioration de la qualité de vie	57
7. Coûts du traitement	58
Discussion	60
Conclusion	68
Bibliographie	70
Annexes	79

Liste des abréviations

ABO	: Abobotulinumtoxin A.
Ach	: Acétylcholine.
AMM	: Autorisation de mise sur marché.
AVED	: Ataxie par déficit en vitamine E.
BoNT	: Neurotoxine botulique.
C .botulinum	: Clostridium botulinum.
CHU	: Centre hospitalo universitaire.
CL	: Light chain.
DC	: Dystonie cervicale.
DL	: Dose létale.
DL50	: Dose létale médiane.
DMM	: Densité maximale.
DOM	: Dystonie oromandibulaire.
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay.
EMG	: Electromyogramme.
GABA	: Gamma-Amino butyric acid.
HA	: Activité hémagglutinante.
HC	: Heavy chain.
HTA	: Hypertension artérielle.
INCO	: <i>Incobotulinum toxin A</i> .
INR	: International Normalised Ratio.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
kDa	: Kilo dalton.
MEOPA	: Mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote.
mU	: Mouse unit.
NTNH	: Non toxique non hémagglutinine.
ONA	: Onabotulinum toxin A.
PFP	: Paralysie faciale périphérique.
SCM	: Sterni-cléido-mastoidien.
SHF	: Spasme hémifacial
SNAP 25	: Synaptosomal associated protein de 25 kDa.
SNARE	: Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein Receptor.
TB	: Toxine botulique.
VAMP	: Vesicule associated membrane protein.

Liste des figures

Figure 1: Structure de la neurotoxine botulique A et organisation des domaines fonctionnels.	9
Figure 2 : Les différentes étapes aboutissant à une libération quantique d'ACh.....	12
Figure 3: Le mécanisme d'action et les cibles de BoNT	12
Figure 4 : La repousse axonale par phénomène de sprouting.	14
Figure 5: Sites d'injection de TB au niveau des portions préseptales et pré-tarsales du muscle orbiculaire de l'œil	26
Figure 6 : Photographies d'une patiente souffrant du blépharospasme avant (A) et après (B) injection de toxine botulique A.....	26
Figure 7: sites d'injection de TB au niveau des muscles splénius, angulaire et trapèze	28
Figure 8: Sites d'injection au niveau du sterno-cléido- mastoïdien.	28
Figure 9: Muscles masséter et temporal.	30
Figure 10: Sites proposés pour l'injection par la TB dans le traitement du spasme hémifacial	32
Figure 11 : Photographies d'un patient souffrant du SHF avant et après injection de toxine botulique A.	32
Figure 12 : Matériel utilisé lors d'injection de toxine	39
Figure 13: Répartition de la population d'étude selon le sexe et tranche d'âge.	41
Figure 14 : Répartition de la population selon le type de dystonie.	43
Figure 15 : Répartition de la population d'étude selon les facteurs de risques.....	44
Figure 16 : Répartition de la population selon la prise ou non des psychotropes.....	44
Figure 17: Répartition de la population selon l'indication du traitement	46
Figure 18 : Répartition de la population selon le diagnostic et la moyenne des premières doses injectées et les doses d'entretien.	46
Figure 19: Répartition de la population selon le délai de prise en charge de la maladie par la toxine.....	47
Figure 20 : Répartition de la population selon le délai d'apparition de la réponse thérapeutique au traitement par la toxine.	48
Figure 21: Répartition de la population étudiée selon la durée d'effet du traitement par la toxine botulique.	48
Figure 22: Répartition des patients atteints du spasme hémifacial selon le sexe et l'âge.....	49
Figure 23: Répartition des patients en fonction du « Jancovik Disability Rating Scale ».	50
Figure 24: Répartition des patients présentant le spasme hémifacial en fonction de la latéralité.	50
Figure 25: Répartition des patients présentant le spasme hémifacial selon la pathologie associée.	51
Figure 26: Répartition des patients atteints du spasme hémifacial en fonction des effets secondaires après traitement par la toxine botulique.	52
Figure 27: Répartition des patients atteints du torticolis spasmodique selon le sexe et l'âge.....	54
Figure 28: Répartition des patients selon le type de dystonie.	54
Figure 29: Répartition des patients atteints de dystonie cervicale selon la cause.	55
Figure 30: Répartition des patients présentant un torticolis selon le score de Sévérité de dystonie (échelle TWSTRS).....	55
Figure 31: répartition de la population présentant un blépharospasme selon le sexe et l'âge.....	56

Figure 32: répartition de la population présentant un blépharospasme selon la pathologie associée.	56
Figure 33: Répartition des patients présentant le blépharospasme selon les effets secondaire après traitement par la toxine.	57
Figure 34: Répartitions des patients en fonction de l'amélioration	57

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition de la population étudiée par commune et daïra.....	42
Tableau II: Répartition de la population en fonction du type de psychotrope.	45
Tableau III: Répartition de la population du spasme hémifacial selon les muscles injectés par la toxine.....	51
Tableau IV: Répartition des patients présentant un spasme hémifacial en fonction des réponses thérapeutiques	53

Partie Théorique

Introduction

La toxine botulique (TB) est la neurotoxine la plus puissante dans le monde, elle est produite par une bactérie anaérobie appelée *Clostridium botulinum*. Celle-ci secrète 7 sérotypes immunologiquement distincts de neurotoxines nommés de A à G^[1], néanmoins, seuls les sérotypes A et B sont utilisés en thérapeutique. Elle est secrétée sous forme d'un complexe comprenant d'une part, une entité toxique appelée neurotoxine botulique et d'autre part des protéines associées non toxiques^[2] et dont le mécanisme d'action se déroulant en trois étapes successives, réside en un blocage quasi-total de la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice de la jonction neuromusculaire donc une paralysie musculaire.

L'effet thérapeutique se sent au bout de quelques jours et n'est que transitoire ainsi, les injections doivent être répétées tous les 3 à 6 mois^[3]. Développée initialement comme traitement du strabisme, ce succès a ouvert la voie vers d'autres affections liées à une hyperactivité des muscles^[4].

En neurologie, trois symptômes entrent dans le cadre des indications qui ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché : le blépharospasme, le spasme hémifacial et le torticolis spasmodique^[5], le blépharospasme se traduit par des spasmes toniques et répétés de l'orbiculaire des paupières, pouvant parfois diffuser aux autres muscles de la face^[6] alors que le spasme hémifacial est un mouvement anormal involontaire périphérique caractérisé par des contractions involontaires et unilatérales des muscles de la face^[7]. Le torticolis spasmodique est une affection rare caractérisée par des mouvements involontaires de la tête, et qui est classé parmi les dystonies cervicales^[8].

Devant les échecs des thérapeutiques médico-chirurgicales dans les mouvements anormaux particulièrement les dystonies, l'utilisation de la toxine botulique en première intention s'est révélée une modalité thérapeutique intéressante dans le but de réduire l'intensité des contractions anormales et involontaires des muscles, permettant de restaurer une motricité proche de la normale^[9] et de réduire la douleur liée au spasme. Le succès du traitement repose avant tout sur la bonne analyse sémiologique de l'affection en cause et sur la forte connaissance anatomopathologique^[6].

La toxine botulique a révélé sa supériorité dans la prise en charge thérapeutique des mouvements anormaux par rapport aux thérapeutiques classiques. En Algérie, il n'y a pas d'études réalisées à ce jour dans ce sens, ce qui nous a motivé à entreprendre ce modeste travail pour évaluer l'intérêt du traitement par la TB, des patients atteints de dystonies focales principalement faciales et cervicales, ils sont suivis régulièrement au service de neurologie CHU Tlemcen, depuis l'instauration d'une consultation spécialisée des mouvements anormaux.

Revue de la littérature

1-Epidémiologie des dystonies focales

La dystonie quelle qu'en soit le type, faciale ou cervicale est souvent étiquetée comme un problème sanitaire qui peut entraîner un handicap fonctionnel, esthétique, social et professionnel. Cependant il y a eu peu d'études épidémiologiques sur la maladie à cause de plusieurs raisons tel que : la rareté de la maladie, le mauvais diagnostic et sa morbidité qui est relativement faible comparée à d'autres conditions neurologiques, et est généralement non fatale.

Concernant le spasme hémifacial, une étude menée en 2004 auprès de 203 médecins de famille a révélé que 90,6% d'entre eux étaient incapables de diagnostiquer correctement la maladie et que 46,3% ne savaient pas comment le prendre en charge .Les estimations mondiales de prévalence du spasme hémifacial sont à l'ordre de 14,5 pour 100 000 femmes et de 7,4 pour 100 000 hommes^[10]avec un taux plus élevés chez ceux de 40 à 79 ans^[11].

En Etats-Unis, la prévalence du blépharospasme varie de 1,3 à 13 par 100000 avec environ 2 000 nouveaux cas par an .il affecte le plus souvent les femme que les homme avec un rapport de 2.8^[12]. selon une étude réalisée par Auger et Whisnant, la prévalence moyenne de l'hémispasme facial primaire était de 11 par 100000 habitants avec une prédominance féminine^[13].

A Antioquia c'est un des département de Colombie, la prévalence globale des dystonies était 712 par million ;75,5% des patients atteints avaient des dystonies focales .La forme la plus fréquente était la dystonie cervicale avec une prévalence de 46 ,2 % ,puis le blépharospasme avec une prévalence de 19 ,6%.la prévalence la plus faible a été enregistrée pour la dystonie oromandibulaire (4,5%)^[14]

L'épidémiologie dans les pays européens a rapporté les résultats suivants :

En France,150 cas index ont déclaré avoir une dystonie focale au cours de trois ans dont la moitié des cas présentent une dystonie cervicale ,38,7% ont un blépharospasme ,10% ont la crampe d'écrivains et le reste des cas, se plaignent d'autre types de dystonie focale^[15].

En Italie, la prévalence de la dystonie focale était de 127,4 par million au cours d'un an tandis que 59 ,1 par million présentent un diagnostic du blépharospasme ,et 44, 3 par million ont un torticolis spasmodique^[16].

À Oslo, en Norvège, dans une étude réalisée en 2003, le prévalence de la dystonie focale primaire était de 25,4 par 100 000 dans une population âgée de 50 à 69 ans , La forme la

plus répandue était la dystonie cervicale^[17] la prévalence du spasme hémifacial était 9,8 pour 100 000 et elle peut atteindre jusqu'à 39,7 chez les patients âgés plus de 70 ans^[18].

En Irlande, 17,8 par 100 000 de la population se plaignent des dystonies focales, dont la prévalence de la dystonie cervicale est de 410 par 100 000 et 102 par 100 000 pour le blépharospasme, tandis que 6 par 100 000 souffrent de dystonie oromandibulaire^[19].

Une étude de prévalence européenne a été entreprise pour fournir des taux plus précis de dystonie en regroupant les données provenant de huit pays européens, montre que le taux brut de prévalence de la dystonie primaire entre 1996 et 1997 était de 152 par million avec une prédominance féminine, la dystonie focale ayant le taux le plus élevé de 117 par million, 57 avaient une dystonie cervicale, 36 avaient un blépharospasme et 14 avaient un crampes d'écrivain^[20].

Une faible prévalence de dystonie a été enregistrée chez les asiatiques que chez les européens et les américains^[17]:

En Chine, selon une étude menée sur près de trois ans ayant inclus 1480 patients atteints d'une dystonie primaire dont 76,57 % des cas présentent un diagnostic d'une dystonie focale, les formes les plus répandues étaient le blépharospasme et dystonie cervicale avec des prévalences de 56,4% et de 36,7%, respectivement, tandis que 2,9% des cas présentent une dystonie oromandibulaire. Ils ont noté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 2 femmes pour un homme^[21].

Au Japon, 10,1 par 100,000 de la population japonaise de 44.8 ± 15.7 ans ont déclaré avoir une dystonie primaire entre 1996 et 2000, 119 patients avaient une dystonie focale, dont 49 présentent un blépharospasme, 34 avaient une dystonie cervicale, tandis que 11 patients se plaignent d'une dystonie oromandibulaire^[22].

En Afrique, les données épidémiologiques des dystonies sont assez rares et la recherche a rapporté les résultats suivants :

En Tunisie, selon une étude prospective menée sur près de cinq ans ayant inclus 200 patients atteints de dystonie, dont l'âge moyen était de $26,4 \pm 21,4$ ans, la prévalence de la dystonie focale était de 41,5% avec une légère prédominance masculine (un sex-ratio: 1,3), 36% avaient la dystonie cervicale, 29% avaient le blépharospasme, et 27% des patients avaient une dystonie oromandibulaire, tandis que les autres malades souffrent d'autres types de dystonie^[23].

En Egypte, selon une étude réalisée par Kandil et al entre 1988 et 1990 la prévalence de la dystonie focale était de 100 par million^[16].

2. Historique de toxine botulique

Le botulisme est une affection alimentaire due à la consommation de charcuterie avariée d'où son nom (botulus du latin signifie boyau farci ou saucisse)^[24], et c'est en 1897 que le docteur Van Ermengen associe le Botulisme à la toxine botulique produite par une bactérie dite *Clostridium botulinum*^[25]. La première purification de la toxine botulique remonte à 1920 par le docteur Herman Sommer et sa cristallisation à 1946 par le docteur Lammanna qui a démontré en parallèle qu'elle est formée de deux parties, l'une toxique et l'autre non toxique^[26]. Le rôle de blocage de la toxine botulique au niveau de la transmission neuromusculaire n'a été mis en évidence qu'en 1949 par Burgen et coll^[25].

Quelques années plus tard, vers 1970 ; le docteur Alan Scott, ophtalmologiste originaire de San Francisco a dépisté des substances capables de paralyser les muscles oculaires pour corriger le strabisme chez les enfants. Puis en 1973, il rapporta l'effet d'une injection de la toxine botulique chez le singe et à la fin des années 70, il publia son travail de recherche concernant l'application de la toxine botulique pour traiter le strabisme chez les enfants^[27]. En 1989, la toxine botulique a obtenu l'AMM pour le traitement du strabisme, blépharospasme et le spasme hémifacial chez les adultes plus de 12 ans. En 1998, les enfants âgés plus de 2 ans qui ont une infirmité motrice cérébrale (IMC) associée à un équin dynamique ont bénéficiés d'une infiltration de la toxine botulique dans les muscles jumeaux^[25]. En 2000, le docteur Schurch et al, ont décrit l'effet des injections intradétrusoriques de la toxine sur l'hyperactivité détrusorienne neurogène. Puis en 2003, le docteur Rapp et al ont utilisé la toxine pour traiter le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale chez des patients non neurologiques ensuite et à la même année, le docteur Maria et al ont rapportés l'effet d'une première injection de toxine botulique dans le parenchyme prostatique pour traiter des symptômes adénomateux.

I. Rappel sur le *Clostridium botulinum*

1. Aspect bactériologique

Clostridium botulinum c'est un bacille à Gram+ de 4 à 9 μ de long, sporulée, anaérobie obligatoire, capable de former des endospores^{[28], [29]}.

L'espèce *C.botulinum* comprend plusieurs souches bactériennes très hétérogènes, classées en quatre groupes (groupes I à IV) en fonction de la parenté génomique :^[30]

- Le groupe I : comprend les souches protéolytiques type A, B et F
- Le groupe II : comprend les souches non protéolytiques de type B, E et F
- Le groupe III : comprend les souches de type C et D
- Le groupe IV : comprend la souche protéolytique de type G

Les souches de *C. botulinum* groupe I sont hautement protéolytiques comme elles peuvent dégrader une large gamme de glucides. Ce sont ainsi dites mésophiles, avec des températures de croissance minimales et optimales de 12 ° C et 37 ° C, respectivement^[31].

Le groupe II, comprend des bactéries non protéolytiques et hautement saccharolytiques, de ce fait sont dites psychrotrophes, caractérisées par des températures de croissance minimales et optimales de 3 ° C et 30 ° C, respectivement^[31].

La température optimale de croissance pour les souches C et D est comprise entre 30° et 40°C^[26].

De par leur capacité à sporuler, les *C. botulinum* sont capables de résister aux conditions climatiques ou chimiques extrêmes et sont donc largement répandues dans l'environnement^[32].

Cependant leur caractère anaérobie les contraint dans des zones de faibles tensions en oxygène^[32]. D'autre part, Le bacille botulique ne peut se développer qu'à pH voisins de la neutralité ou légèrement basiques (8,2-8,5)^[26].

La répartition dans la nature des différents groupes physiologiques dépend des caractéristiques physiologiques de chaque souche (température, pH du sol) et de la disponibilité des nutriments dans l'environnement. Le sol ainsi que les sédiments marins et d'eau douce sont les habitats principaux des *C. botulinum* de types A, B, E, F et G^[32].

2. Pouvoir pathogène

Toutes les souches de *C. botulinum* produisant de la TB^[33] peuvent provoquer le botulisme chez les vertébrés (hommes et animaux). *C. botulinum* groupes I et II sont principalement responsables du botulisme humain, le groupe III est responsable du botulisme chez diverses espèces animales, et *C. botulinum* groupe IV ne semble pas être incriminée ni dans l'un ni dans l'autre^[31].

Les souches de *C. botulinum* sont responsables de trois formes de botulisme chez l'homme^[31] :

Le botulisme alimentaire qui est la forme la plus communément rencontrée. Cette forme survient après l'ingestion accidentelle de toxines préformées dans des aliments mal conservés^{[28], [33]}.

La toxi-infection botulique ou encore appelé botulisme infantile, apparaît quant à l'ingestion ou l'inhalation de spores de *C. botulinum* neurotoxinogènes. L'absence d'un système immunitaire robuste, comme c'est le cas chez les enfants en bas âge (moins d'un an), permet la multiplication de *C. botulinum* et la production de neurotoxine dans le tube digestif ou les bronchioles. La toxi-infection botulique peut également survenir chez l'adulte^{[28], [33]}.

Une troisième forme, beaucoup plus rare, c'est le botulisme par inoculation ou par blessure. Les tissus nécrosés assurent un apport nutritionnel stimulant la germination et la croissance de souches toxinogènes présentes dans des plaies profondes. Le botulisme par blessure est en recrudescence aux États-Unis et en Europe chez les toxicomanes soit par l'utilisation de matériel contaminé lors des injections, soit par la présence de spores de *C. botulinum* dans les drogues injectées. Cependant, l'incidence du botulisme par blessure est beaucoup moins importante que celle du tétanos^[32].

II. Propriétés de la toxine botulique

1. Donnés physiologiques

1.1. Origine et structure

Les neurotoxines botuliques sont secrétées par la bactérie *C.botulinum* en phase de croissance. Elles sont en parties endocellulaires et passent dans le milieu extérieur durant la lyse bactérienne ; lyse se produisant spontanément au cours du vieillissement cellulaire du bacille^[26].

Elles sont secrétées sous forme inactive dite protoxine liée à deux parties de protéines non toxiques. D'une part, une protéine sans activité c'est la protéine non toxique non hémagglutinante (NTNH) et d'autre part, trois protéines ayant une activité hémagglutinante (HA)^[34]. Ce complexe toxine-protéines non toxiques, de poids moléculaire de 900 kDa, contribue à la protection de la neurotoxine au sein du tube digestif et c'est la raison pour laquelle appliquer en thérapeutique chez l'homme et n'ont pas les neurotoxines botuliques^[26].

Ensuite, une protéase produite par la bactérie réalise un clivage de la protoxine pour la transformer en forme active^[35]. Cette forme ainsi générée est une protéine bicaténaire de poids moléculaires de 150 kDa équivalent à environ 1300 acides aminés, constituée de deux chaînes liées par un pont disulfure, une chaîne lourde de 100 kDa et une chaîne légère de 50 kDa^[36] ce dernier possédant une forme de poche catalytique protéasique contenant un atome de Zinc. La chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique alors que la chaîne lourde a une spécificité sérotypique.

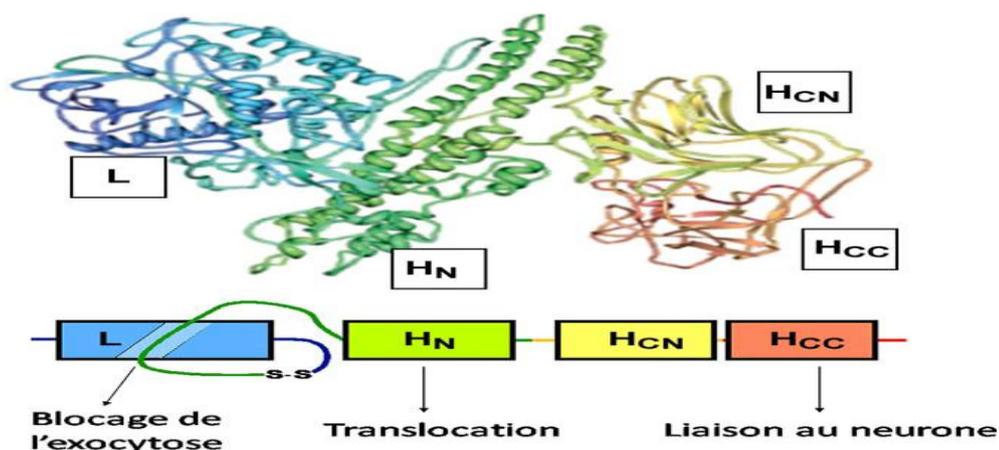


Figure 1: Structure de la neurotoxine botulique A et organisation des domaines fonctionnels^[34].

1.2. Stabilité

Les toxines botuliques sont thermolabiles, détruites à 80°C en 15 min et à 100°C en 10 min, les sérotypes C et D sont les plus thermorésistantes. Ils sont sensibles aux oxydants tels que l'eau de javel et à la lumière, stables à pH 3 et c'est la raison pour laquelle ils résistent à l'acidité gastrique chez l'homme.

1.3. Sérotypes

Différentes souches de *C. botulinum* peuvent produire sept sérotypes différents de toxine botulique nommés de A à G. Les sérotypes (A, B, E, F, G) ont une activité pharmacologique chez l'homme tandis que les sérotypes C et D sont inactives.

En thérapeutique on utilise deux types de toxine, le type A qui est le plus répandu et le plus puissant et le type B qui est le plus récent et à une durée d'action plus courte^[37].

2. Mécanisme d'action de la toxine botulique

2.1. Mécanisme d'action moléculaire

La toxine botulique exerce son effet au niveau des terminaisons nerveuses de la jonction neuromusculaire en inhibant l'excrétion d'acétylcholine. Le blocage de la transmission du signal provoque une paralysie musculaire^[35].

Il faut noter que la toxine n'agit que sur la libération du neuromédiateur sans affecter les autres modes de libération à savoir le transport membranaire et la libération calcique dépendante^[29].

Que la toxine soit ingérée ou injectée en périphérie, son action reste limitée au système nerveux périphérique par le fait qu'elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée^[2].

Trois étapes sont nécessaires:^[26]

- La liaison de la toxine à la membrane pré synaptique,
- l'internalisation de la terminaison nerveuse (endocytose et translocation),
- l'inhibition de la libération du neuromédiateur.

Liaison à la membrane pré synaptique

La liaison de toxine aux terminaisons nerveuses est assurée par l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde. Cette étape implique des gangliosides et des récepteurs protéiques de la membrane synaptique du motoneuron^{[26], [29]}.

Les gangliosides semblent adsorber la neurotoxine botulique à la surface de la terminaison nerveuse favorisant ainsi sa rencontre avec le récepteur protéique d'une manière spécifique (la protéine SV2 pour le type A et la synaptotagmine pour le type B)^[2].

Internalisation de la complexe neurotoxine botulique – récepteur

Cette étape, également nommée translocation de la toxine, passe par un mécanisme d'endocytose de la toxine botulique à partir de sa liaison au récepteur membranaire synaptique. La toxine se trouve alors encapsulée dans un endosome migrant dans le cytoplasme du neurone. Pour être libérée dans le cytoplasme, elle doit traverser la membrane endosomique^[26].

La translocation membranaire fait passer la chaîne légère dans le cytoplasme. Elle nécessite un pH acide fourni par une pompe à protons. La partie N-terminale de la chaîne lourde pourrait former un canal à travers la membrane endosomiale permettant de libérer la chaîne légère dans le cytoplasme. Cette dernière se sépare de la chaîne lourde par réduction du pont disulfure^[38].

Inhibition de la libération du neuromédiateur

- **Rappel sur la libération de l'acétylcholine**

La transmission du message nerveux depuis les neurones moteurs jusqu'aux fibres musculaires se fait par libération d'ACh dans la synapse neuromusculaire par un mécanisme d'exocytose vésiculaire^[39].

Ce processus d'exocytose implique trois protéines groupées sous le terme SNARE : ce sont la synaptobrevine ou VAMP qui est une protéine ancrée dans la membrane vésiculaire, la SNAP-25 et la syntaxine qui sont deux protéines associées à la membrane plasmique^[40].

A l'arrivée de potentiel d'action neuronal et l'activation de canaux sélectifs aux ions Ca²⁺ ; les protéines SNARE, stabilisées par une autre protéine vésiculaire dite synaptotagmine; se condensent provoquant une fusion partielle des membranes vésiculaire et plasmique, ce qui entraîne immédiatement l'expulsion de l'acétylcholine dans la fente synaptique^[40], ^[41].

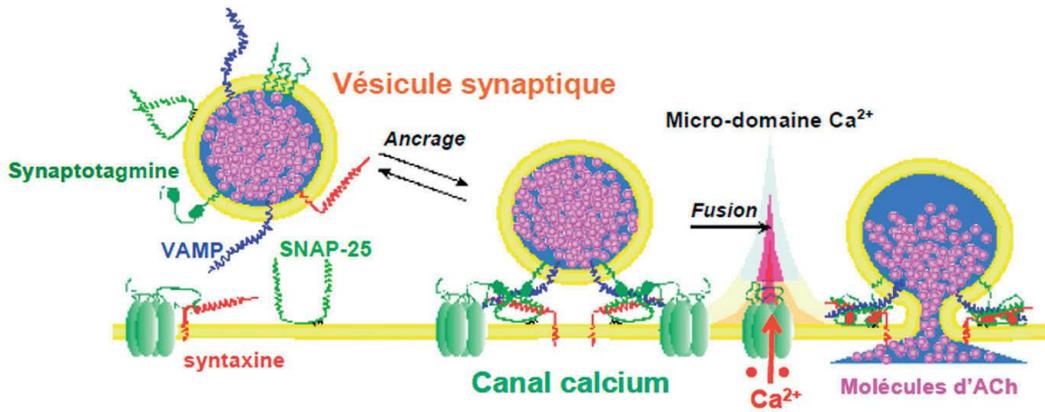


Figure 2 : Les différentes étapes aboutissant à une libération quantique d'ACh^[41]

- **Inhibition de la libération de l'acétylcholine :**

Après l'internalisation et la translocation dans le cytosol neuronal, la toxine botulique exerce son effet toxique en vertu de l'activité métalloprotéase de la chaîne légère ; qui va cliver des sites spécifiques sur les protéines SNARE, empêchant l'assemblage complet du complexe de fusion synaptique et bloquant ainsi la libération d'acétylcholine^{[42], [43]}.

Cette activité protéolytique est hautement spécifique : les toxines botuliques types A et E clivent la protéine SNAP-25; les type B ; D ; F;G clivent la synaptobrevine ou VAMP. Pour la toxine botulique type C, elle est destinée au clivage de la SNAP-25 et la syntaxine^[44]

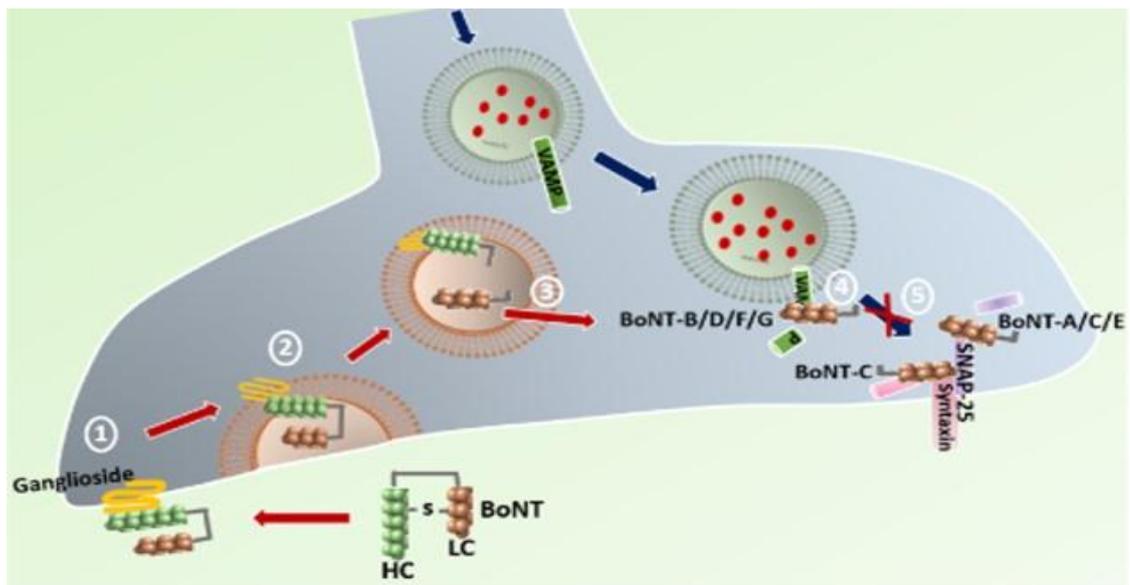


Figure 3: Le mécanisme d'action et les cibles de BoNT^[45]

Un autre mécanisme d'action, non protéolytique, complémentaire au précédent, est évoqué en raison de la durée d'action de la toxine. C'est l'activation de transglutaminase intracellulaire; la toxine botulique via l'activation des transglutaminases induirait l'immobilisation des vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses par le pontage covalent des synapsines au cytosquelette. La synapsine; protéine associée à la membrane des vésicules synaptiques, est le substrat de transglutaminases^{[26], [45]}.

Cette action pourrait rendre compte de l'accumulation des vésicules synaptiques dans les terminaisons nerveuses après action de la toxine botulique. La diminution du nombre de vésicules disponibles entrainerait une inhibition de la libération évoquée précédemment. Cette seconde action s'ajoute au blocage rapide (protéolytique) de la libération des neurotransmetteurs et pourrait expliquer l'effet inhibiteur de la toxine botulique à long terme^[45].

2.2. Mécanisme d'action cellulaire

Au niveau cellulaire, le blocage de la libération d'ACh est responsable du relâchement et de l'atrophie des fibres musculaires striées. La toxine, au niveau des muscles hyperactifs, entraîne donc une faiblesse musculaire locale. Cet effet est à l'origine de son utilisation thérapeutique^[29].

Jusqu'à présent aucun argument clinique suffisamment convaincant n'a pu être mis en évidence pour expliquer autrement l'action thérapeutique de la toxine botulique. En effet, l'amélioration clinique observée reste principalement corrélée au degré de faiblesse musculaire provoquée par son injection locale. Toutefois, il est vraisemblable qu'en plus de cet effet local, pourraient intervenir des mécanismes d'action supplémentaires, voire alternatifs^[29].

3. Explication de réversibilité d'action de toxine botulique

Le processus de réversibilité se traduit par une réinnervation par repousse axonale à type de bourgeonnement au niveau des terminaisons nerveuses. Des études histologiques ont bien démontrées la précocité de ce processus car de nouvelles synapses(sprouting) ont été observées 1 à 2 semaines après l'injection^{[2], [29], [35]}.Le maximum est atteint en cinq à dix semaines. Dès que ces boutons synaptiques libèrent assez de transmetteurs pour induire une réponse contractile, l'action paralysante de la toxine botulique est levée.

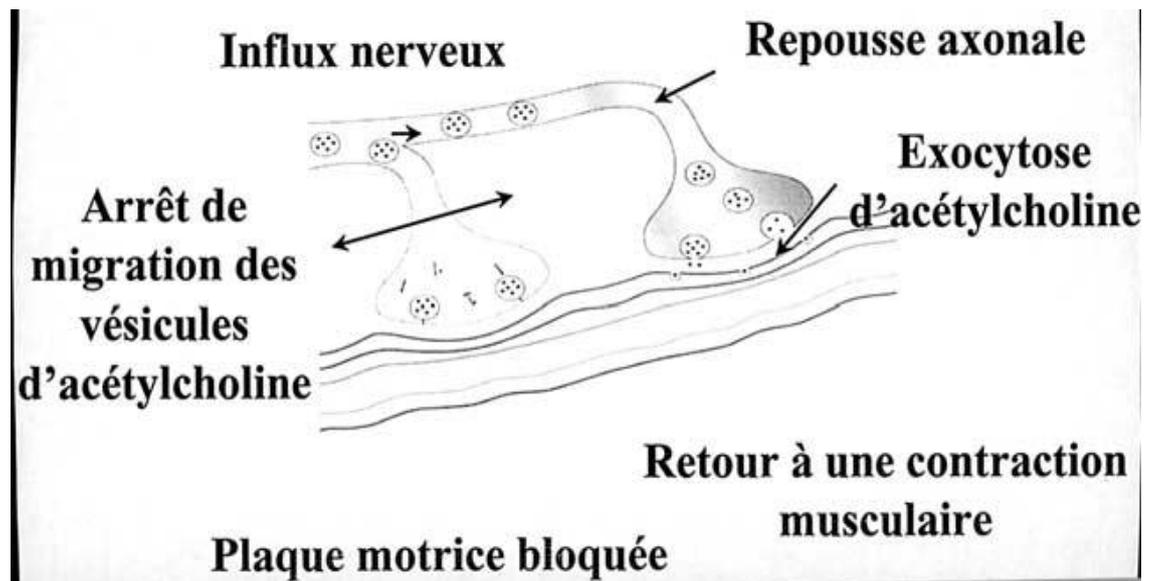


Figure 4 :La repousse axonale par phénomène de sprouting^[46].

D'autre part, les fibres musculaires cholinergiques sont capables d'exprimer de nouveaux récepteurs cholinergiques sur la membrane en extrasynaptique^[29].

La formation de ces nouvelles plaques motrices explique la réversibilité de l'action de la toxine ;justifiant la répétition des injections^[29], ^[35].

4. Aspects pharmaceutiques de la toxine botulique

4.1. Présentation galénique et posologie

Actuellement ,trois principaux produits de toxine botulique type A sont commercialisés sur le marché de l'hémisphère occidental: onabotulinum toxin A ou ONA (BOTOX ®), abobotulinum toxin A ou ABO (DYSPOUR ®), et l'incobotulinum toxine A ou INCO (XEOMIN®)^[47].le type B est commercialisé sous le nom de Rimabotulinum toxin B (NEUROBLOC ®) ^[48].

Un flacon de BOTOX® sous forme lyophilisat, laboratoire Allergan, contient 100 unités BOTOX®,500 µg de sérum d'albumine humain et 0,9 mg de chlorure de sodium^[49].

Un flacon de DYSPOUR® sous forme d'un lyophilisat, laboratoire Ipsen , contient 500 unités DYSPOUR®(Speywood),125 µg d'albumine humain et 2 ,5 mg de lactose ^[4], ^[49].

Un flacon de XEOMIN® sous forme d'un lyophilisat, laboratoire Merz Pharmaceuticals, contient 100 unités XEOMIN®, 1000 µg d'albumine humaine et 4.7 mg de saccharose, sans protéines complexantes^{[49], [50]}.

La toxine NEUROBLOC® est sous forme d'une solution injectable prête à l'emploi, laboratoire EISAI LIMITED, conditionnée en flacon de 10000 unités dans 2 ml d'excipient, contient 0.5 mg/cc de sérum d'albumine, 0.01 M de succinate de sodium et 0,1 M de Na Cl^[49].

Les posologies de la TB sont variables selon l'indication, le volume du muscle et le nombre de muscles subissant l'injection. Chaque injecteur a ses techniques personnelles, et les dilutions sont variables. Afin d'éviter les erreurs, il vaut mieux utiliser toujours la même dilution^[51].

4.2. Préparation des médicaments

Pour la production de TB, on procède dans un premier temps à la culture des souches de *C.botulinum* dans un environnement favorable à la croissance des bactéries anaérobies. Ensuite des colonies sélectionnées ayant été fermentées et après une certaine période de fermentation, se lysent typiquement et libèrent la toxine dans le milieu. La troisième étape c'est la purification dont le processus varie selon le laboratoire fabricant, dans le cas de la spécialité BOTOX par exemple, elle se fait selon des cycles répétés de précipitation – redissolution, quant au DYSPORT, la chromatographie sur colonne est envisagée. Pendant la fabrication de XEOMIN, les protéines complexantes sont éliminées grâce à une série chromatographique visant d'une part la réduction de la teneur en toxine inactive, et d'autre part la limitation des phénomènes de dénaturation, dégradation et de perte d'activité biologique possibles^{[52], [53]}.

Les trois préparations commerciales de TB type A sont fournies sous forme sèche par séchage sous vide ou bien sous la forme lyophilisée. Des excipients type NaCl, saccharose, lactose, et sérum albumine humaine, sont ajoutés pour minimiser le risque d'inactivation du produit pendant ce processus et pendant le stockage à long terme. Le BOTOX est dilué dans une solution contenant du NaCl et de l'albumine avant le séchage sous vide, ce qui aurait un impact négatif sur l'activité de la neurotoxine et pourrait être responsable de sa toxoïde (neurotoxine inactive)^[53].

4.3. Bioéquivalence

Les doses des produits de la TB sont exprimés en mouse unit (mU) ,1mU (allergan, speywood ou neurobloc) de toxine botulique est la quantité qui tue 50 % d'un groupe de 18 à 20 souris. Cette définition est celle de la dose létale 50 (DL50) de la toxine botulique^[35],^[54].

Cependant, les trois spécialités que sont le BOTOX® ,le DYSPORT® et XEOMIN®, bien que démontrant une équivalence thérapeutique dans différentes indications^[47], présentent la particularité d'être dosées en unités différentes: Allergan pour le BOTOX® et Speywood pour le DYSPORT®^[48] et l'unité xéomin .

Ces unités ne sont pas équivalentes^[48], Une unité Allergan équivaldrait à 2,5 à 3 unités DYSPORT® et à 50 unités NEUROBLOC®^[35] mais une unité de XEOMIN® est égale à 1 unité de BOTOX®^[55].

L'absence d'équivalence entre les trois médicaments résulte de :^[26]

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

4.4. Reconstitution et conservation

Les toxines A sont disponibles sous forme d'un lyophilisat et donc doivent être reconstituées avant l'emploi ^[35] en utilisant une solution saline stérile sans conservateur, Le chlorure de sodium à 0,9% est le diluant préféré ^[55] ainsi, une dilution à 2,5 ml (20 U pour 0,1 ml) ou 1 ml (50 U pour 0,1 ml) pour le DYSPORT® et à 1 ml pour le BOTOX® (20 U pour 0,1 ml) ou 2 ml (5 U pour 0,1 ml) est préconisée. Pour le NEUROBLOC® ,les volumes de reconstitution recommandés sont :0,5 ml dans 2500 unité ou 1 ml dans 5000 unité ou 2ml dans 10000 unité^[49].

La TB doit être conservée à une température comprise entre 2 et 8 ° avec une durée allant de 2 ans pour l'ABO (DYSPORT®), 2 ou 3 ans pour l' ONA(BOTOX®) , l'INCO (XEOMIN ®) a une durée de conservation de 3 ou 4 ans à température optimale .Après reconstitution, ONA et INCO sont stables pendant 24 h et ABO est stable pendant 4h, à 2-8 ° C^[53].

La toxine B(NEUROBLOC®) est disponible sous forme d'une solution liquide conservée entre 2 et 8 °C ; après reconstitution, elle reste stable pendant 4 heures à température ambiante^[35]

5. Propriétés pharmacocinétiques

5.1. Résorption et fixation

L'injection locale de faible dose de toxine entraîne une fixation rapide, solide et spécifique aux muscles avec très faible passage aux circulations sanguines. Ensuite, il est rapidement éliminé de la circulation pour se fixer sur les fibres nerveuses terminales et autres sites cellulaires pour exercer leur effet. La toxine est métabolisée grâce à des protéases spécifiques et excrétée rapidement dans les urines. Les médicaments à base de toxine ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et donc pas d'effet central, des études sur la toxine non purifiée ont montré que seule l'injection de forte dose de toxine chez la souris entraîne leur passage systémique et central^[56].

5.2. Durée d'action :

Le délai d'apparition des effets cliniques de TB est de 24 à 72 heures suivant l'injection au niveau de muscle^[35] avec un pic d'environ 10 jours^[55]. L'effet de la toxine est prolongé avec disparition progressive après un délai moyen de 5 mois pour le muscle strié et de 9 mois pour le muscle lisse (détrusor). Les raisons de cette différence ne sont pas connues. Différents paramètres peuvent influencer sur la durée d'action ; elle augmente avec la dose injectée et la dilution du produit^[35]. Trois facteurs majeurs déterminent la durée de la paralysie^[36]:

- La durée de vie de TB au niveau des terminaisons nerveuses : La durée varie de 1 jour à plus d'un mois.
- La vitesse de remplacement des protéines SNAREs clivées par la toxine : quel qu'en soit la SNARE considérée, cette durée est de l'ordre de quelques jours.
- Et la vitesse de mise en place de nouvelles terminaisons nerveuses fonctionnelles : ce phénomène est observé 1 à 2 semaines après l'injection, et dès qu'il y'aura une libération du neurotransmetteur par les nouveaux boutons synaptiques pour induire une réponse contractile, l'action paralysante de TB est levée (en environ 60 jours chez la souris)^[35],
^[36].

5.3. Toxicité du produit

Une étude menée par Scott et Suzuki, en 1920, a révélé que la DL 50 de toxine botulique, par voie intramusculaire, chez le singe adulte est de 39 U/kg de toxine américaine et que des doses inférieures à 33 U/kg n'entraînent pas d'effets systémiques observables. Par ailleurs, la DL 50 était très proche de la DL 100, à la différence de la souris où la DL 90 était de 2,2 fois supérieure à la DL 50^[57],^[58].

Chez l'homme, la dose létale estimée par voie intramusculaire est à partir de 2 200 à 3 000 unités BOTOX® et 6 700 à 9 000 unités DYSPORT®^[35].

L'AMM limite à 300 unités Botox®, 1 000 unités DYSPORT®, et 150 000 unités NEUROBLOC®, la dose maximale à injecter par voie intramusculaire en consultation chez l'homme^[35].

Le dosage de la toxine s'effectue par étude du pouvoir pathogène pour la souris (DMM, DL50), par hémagglutination passive, par précipitation (floculation initiale de Ramon)... Les toxines sont antigéniques, transformables en anatoxines par le formol et la chaleur [59].

6. Indications de la toxine botulique

De nombreuses indications ont été mises au point, mais seul un petit nombre d'entre elles ont obtenu l'autorisation de mise sur marché (AMM). En pratique courante, la plupart des indications sont hors AMM, intéressant la neurologie, l'ophtalmologie, l'oto-rhino-laryngologie, la rééducation fonctionnelle, la dermatologie, la gastroentérologie, et l'urologie^[51].

6.1. Indications des différentes toxines ayant l'AMM^[60]

DYSPORT®

- Blépharospasme
- Hémispasme facial
- Torticolis spasmodique
- Pied équin spastique de l'enfant infirme moteur cérébral
- Spasticité du membre supérieur et du membre inférieur de l'adulte

BOTOX®

- Strabisme et autres troubles de l'oculomotricité

- Blépharospasme
- Spasme hémifacial
- Torticolis spasmodique
- Hyperhidrose axillaire
- Pied équin spastique de l'enfant infirme moteur cérébral
- Spasticité du membre supérieur et du membre inférieur

NEUROBLOC®

- Torticolis spasmodique

XEOMIN®

- Torticolis spasmodique
- Blépharospasme

6.2.Indications hors AMM ^[4]

Parmi les nombreuses autres indications thérapeutiques hors AMM., certaines représentent des indications principales ou secondaires ce sont : entropion spastique, myopathie orbitale, dysphonie spastique, fissure anale, tandis que d'autres indications telles que cervicalgie ; dystonie ; traitement de fond de la migraine ; méga-œsophage idiopathique ; spasticité ; crampe ; hyperhidrose plantaire ; vaginisme et la prostatite, sont à confirmer.

En urologie, différentes études ont montré que l'injection de toxine botulique A dans le detrusor permettait de traiter l'hyperactivité du detrusor neurogène. Cette toxine permet de retrouver la continence et d'augmenter la capacité vésicale. Elle a été initialement utilisée dans le traitement des dysnergies vésicosphintériennes. Des injections dans le detrusor sont actuellement pratiquées.

7. Précautions d'emploi

Les toxines botuliques doivent être administrées par un médecin spécialiste ayant une expérience de l'utilisation de ces types de médicaments^[4].

La toxine botulique est administrée exclusivement par voie intramusculaire dite de référence, ainsi toute injection intravasculaire est contre indiquée, exposant le malade à un danger énorme^[4].

Un intervalle minimum est à respecter entre deux injections du fait de la survenue possible d'une éventuelle réaction immunitaire. Les anticorps sont susceptibles de réduire l'efficacité du traitement, d'où la nécessité, par mesure de prudence, d'un délai minimum de 3 mois entre deux séances.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, ces spécialités sont à employer avec prudence chez les personnes présentant des troubles de la coagulation et ceux recevant un traitement anticoagulant. Dans de telle situation, celui-ci sera arrêté quelques jours avant l'injection, de façon à avoir un INR inférieur à 1,5. La correction de l'INR ne sera réalisée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de la suspension du traitement, en fonction de la pathologie nécessitant une thérapie anticoagulante.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients en insuffisance hépatique ou rénale chronique. Cependant les caractéristiques pharmacodynamiques n'indiquent pas de nécessité d'adaptation de la dose.

Concernant la personne âgée de plus de 70 ans, il est conseillé de recourir à des posologies inférieures aux doses standardisées, mais aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle quant à la dose à administrer.

La délivrance se fait uniquement à l'hôpital, c'est un médicament sur liste 1.

8. Interactions médicamenteuses

L'association de la toxine botulique avec les curares est déconseillée en raison de réponses inhabituelles des curares chez les patients ayant reçu des injections de toxine botulique, ce qui nécessite un monitoring de la curarisation. Celle avec les aminosides est aussi déconseillée vue leur capacité à engendrer à forte dose une diminution excessive de la libération d'acétylcholine au niveau des plaques motrices et donc potentialiser l'effet de la toxine botulique^[56].

La ciclosporine présente le même effet mais cette fois ci en bloquant certains canaux calcique musculaires ou présynaptiques^[56].

Les aminoquinoléines (chloroquine) diminuent l'effet de la toxine botulique en empêchant sa fixation et son internalisation au niveau de la synapse du motoneurone^[56].

9. Effets indésirables

La toxine botulique a de nombreux effets secondaires, dose-dépendants et qui disparaissent généralement en quelques jours^[4], selon une diffusion régionale ou générale de la toxine. Ces effets secondaires semblent plus fréquents avec la toxine B qu'avec la toxine A en raison de la meilleure diffusion de la toxine B^[61]

- **Dépendants de site d'injection :**

Dans le traitement du blépharospasme, ont été rapportés les manifestations suivantes : le ptosis, plus rarement une diplopie, une vision trouble ou un larmoiement. Ces effets sont liés à la diffusion de la toxine aux muscles adjacents (releveur de la paupière et muscles oculomoteurs) et sont toujours transitoires d'une durée de 4 à 6 semaines^[62]. Du même, dans le traitement du spasme hémifacial on enregistre le ptosis et la diplopie comme deux principales complications^[9].

Au cours du traitement de la torticolis spasmodique, peuvent apparaître une dysphagie par diffusion de la toxine au muscle sterno-cléido-mastoïdien(SCM)^[62], alors que celui de la dystonie spasmodique engendre des troubles transitoires type hypophonie et troubles de la déglutition.

Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, une augmentation de la transpiration autre qu'axillaire a été rapportée chez 4,5% des patients dans le mois suivant l'injection. Cet effet disparaît chez 30% des patients dans les 4 mois suivant l'injection^[29].

Le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte engendre des effets indésirables fréquemment signalés type douleurs aux points d'injection, des douleurs des membres injectés, des ecchymoses, des faiblesses musculaires avec risque de chutes et des arthralgies dans certains cas^[29].

Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique, souvent des infections du tractus urinaire, rétention urinaire, faiblesse musculaire, hématurie, dysurie, hyperréflexie autonome, fatigue^[29] sont fréquemment constatés.

- **Indépendants du site d'injection :**

Ces effets sont le plus souvent liés à la diffusion du médicament aux muscles voisins du site injecté, notamment en cas d'une injection profonde ou mal orientée. Ces effets sont transitoires et disparaissent en 2 à 4 semaines. Ils peuvent être limités en diminuant le volume injecté : plus le volume d'injection est faible, moins la TB type A sera diffusée

dans les muscles injectés et comme conséquence il y'aura moins de sensation de pression. Cela permet de réduire les effets sur les muscles avoisinants lorsque des groupes de petits muscles sont injectés^[56].

Des troubles du système immunitaire tels que des réactions allergiques, des éruptions cutanées, des érythèmes, prurit, psoriasis, des urticaires, des douleurs, hématomes ,des brûlures, ont été rapportés parallèlement à des œdèmes locaux révélés aux points d'injection quelle que soit la localisation et l'indication^[29].

On peut aussi noter des complications générales telles qu'une faiblesse générale et asthénie transitoire, survenant 2 à 3 jours après l'injection^[25] ,syndromes pseudo-grippaux dans le mois suivant de l'injection de TB^[63] ainsi que des syndromes botulique-like :une faiblesse musculaire généralisée, une perte d'autonomie, des troubles de la déglutition^[26]

10. Immunorésistance de la toxine botulique

La TB est considérée comme corps étranger vis à vis de l'hôte et possède donc le potentiel d'induire une réponse immunitaire avec formation d'anticorps neutralisants responsable d'une éventuelle résistance au traitement et la perte de son efficacité^[64].C'est un phénomène relativement rare, sa fréquence était estimée à 2% dans une population de 303 patients atteints de dystonie cervicale, ayant reçu des injections de toxine botulique pendant 5 ans (au moins six injections)^[61].

Plusieurs facteurs de risque ont été démontré :^[50]

- Injection de plus de 100 unités de BOTOX® ou 300 unités de DYSPORT ® par séance.
- Un intervalle de moins de 3 mois entre deux injections.
- La technique «Booster» lorsqu'une autre dose est injectée 2 à 3 semaines après la première injection
- L'utilisation d'une spécialité faible activité intrinsèque.
- L'activité intrinsèque des médicaments de TB c'est le nombre d'unités de toxines par un nanogramme de protéines (complexe toxine-héماغlutine)^[50],elle est de 20,8 pour ONA(BOTOX®) versus 40 pour ABO(DYSPORT®)^[35].

En cas de suspicion d'une telle réaction immunologique (lors de l'inefficacité du traitement),les anticorps antitoxine peuvent être dosés par la méthode ELISA. Un test clinique consistant à injecter 120 mU de DYSPORT® ou 40 mU de BOTOX® dans le

pédiens, est facilement réalisable. Si une diminution du potentiel d'action musculaire (4 semaines après l'injection), une atrophie, une faiblesse musculaire ou d'autres signes sont constatés à l'électromyogramme (EMG), la présence d'anticorps est probable^[29].

11. Contre-indications ^[25], ^[55], ^[65]

- Les contre-indications absolues de la toxine botulique sont rares. Ce sont :
 - Certaines maladies de la jonction neuromusculaire (la myasthénie et le syndrome d'Eaton-Lambert).
 - L'allaitement car l'innocuité de l'utilisation de la toxine botulinique chez la femme allaitante n'a pas été démontrée.
 - L'hypersensibilité à la toxine botulique ou à l'un des excipients employés.
 - Des infections au point d'injection.
- Les contre-indications relatives de la toxine botulique sont :
 - La grossesse. En effet, il n'existe pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. De plus, en clinique, il n'y a pas suffisamment de données pertinentes pour évaluer un effet malformatif ou foetotoxique.
 - L'association avec les aminosides et les curares, vu le risque de potentialisation de l'effet de la toxine.
 - L'association avec la pénicillamine, la quinine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine.
 - L'association avec les inhibiteurs des canaux calciques et les anticoagulants, par exemple : warfarine ou aspirine.

12. Techniques d'injection

Généralement réalisé par voie intramusculaire, voie sous-cutané en regard du muscle ou même par voie intradermique pour certains muscles du visage, on utilise une seringue à tuberculine de 1ml, munie d'une aiguille de 25 à 29 gauges (G)^[66].

Pour injecter la toxine dans un muscle profond ou de petite taille on peut utiliser deux méthodes : repérage clinique aidé par la palpation et guidé par la mobilisation de l'aiguille engendrée par les mouvements passifs, électromyogramme de détection ou électrostimulation à l'aide d'une aiguille gainée sauf à son extrémité permettent le repérage

et l'injection dans le même temps afin d'augmenter les chances d'avoir une meilleure efficacité du traitement. De ce fait, les techniques d'injections sont d'avantage opérateur dépendant^[61].

L'injection de toxine se fait après dilution du lyophilisat dans du sérum physiologique, les doses et les sites d'injection varient selon le type de la maladie envisagée et le poids du patient. en fonction du nombre et de la profondeur des muscles à injecter ainsi que l'éventuelle coopération du patient, le médecin peut injecter une anesthésie locale à l'aide de patch Emla© (pansements contenant un produit anesthésiant la peau) associé à des antalgiques simples à l'utilisation de gaz hilarant (MEOPA, protoxyde d'azote) ou bien une anesthésie générale^[26]

III. Les principales indications de la toxine botulique en neurologie

1. Le blépharospasme

1.1. Rappel clinique

C'est une dystonie focale de l'adulte, caractérisée par des contractions involontaires des muscles des paupières qui donne lieu à des troubles de l'ouverture et de fermeture des yeux. Il se manifeste soit par un clignement fréquent et répété, responsable seulement d'une gêne mineure, soit par la fermeture forcée et persistante des paupières conduisant à une cécité fonctionnelle dans le cas d'un blépharospasme sévère, généralement il débute après 50 ans avec une prédominance féminine^{[67], [68]}.

Le blépharospasme peut être dû aux contractions toniques ou phasiques des muscles orbitaires de l'œil comme il peut être également associé à des mouvements involontaires de la partie inférieure de la face et des muscles masticateurs au cours du syndrome de Meige, ou à une inhibition du muscle releveur de la paupière c'est l'apraxie de l'ouverture de la paupière. Il est considéré comme primaire ou essentiel dans la majorité des cas, occasionnellement secondaire à des lésions cérébrales structurelles ou à un traitement par les neuroleptiques^{[5], [67]}.

Cet handicap sera beaucoup plus aggravé par certaines circonstances notamment l'addiction à la télévision, la conduite automobile, le froid particulièrement le vent froid frappant sur visage^[5].

Plusieurs classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement du blépharospasme avec un bénéfice modéré. Ceux-ci incluent les anticholinergiques, les GABAergiques et les

antidopaminergiques. En raison d'effets indésirables délétères et du manque d'efficacité constaté, elles ont perdu leur place dans la pratique clinique^[69].

La myomectomie orbiculaire n'est habituellement offerte qu'aux patients qui ne répondent pas aux toxines botuliques, y compris les patients avec immunoésistance, et ceux avec apraxie d'ouverture de la paupière qui répond souvent mal aux toxines^[70].

1.2. La place de toxine botulique dans le traitement du blépharospasme

La TB type A est maintenant reconnue comme étant le traitement de première intention du blépharospasme, c'est un traitement très efficace offrant une amélioration chez 90 à 95% des patients avec très peu d'effets secondaires^[67].

Les injections de TB sont habituellement effectuées au niveau de la partie orbitaire ou préseptale et la partie pré tarsale du muscle orbiculaire des paupières. Chez la plus part des patients, le traitement de la portion pré tarsale permet d'obtenir un taux de réponse significativement plus élevé, et une réponse maximale plus durable mais l'injection est plus douloureuse. Chez les individus atteints du blépharospasme sévère impliquant d'autres muscles avoisinants du visage, le pyramidal du nez et le frontal peuvent également être injectés^[67].

La dose totale de TB injectée par session varie de 25 à 50 U de BOTOX® / XEOMIN® ou 100 à 240 U de DYSPORT®^[67] au rythme de 4 injections par an^[68].

Les résultats sont généralement bons (3/5) avec une amélioration qui tient en moyenne 3 mois et qui nécessite une évaluation fonctionnelle suivie^[68].

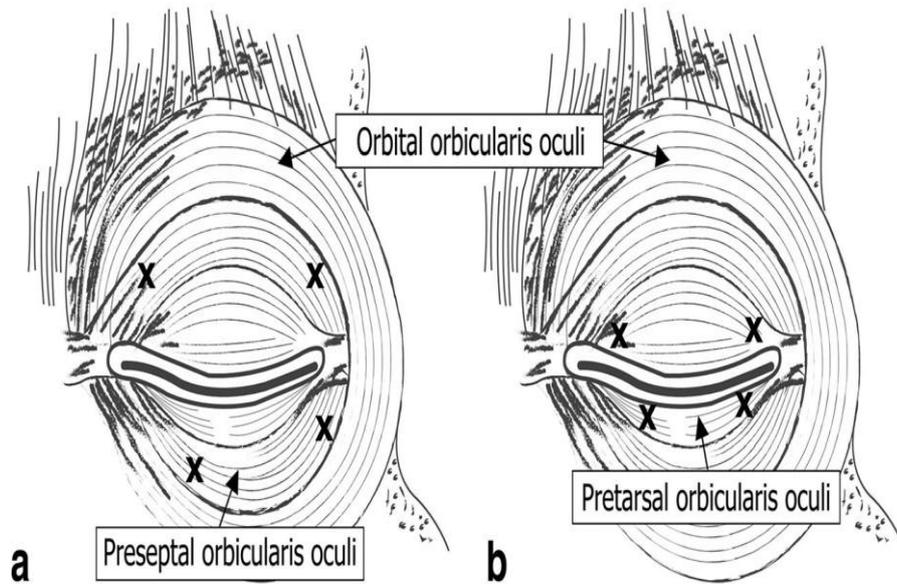


Figure 5: Sites d'injection de TB au niveau des portions préseptales et pré-tarsales du muscle orbiculaire de l'œil^[71].



Figure 6 : Photographies d'une patiente souffrant du blépharospasme avant (A) et après (B) injection de toxine botulique A^[72]

2. La dystonie cervicale

2.1. Rappel clinique

La dystonie cervicale (DC), également connue sous le nom de torticolis spasmodique^[73], est caractérisée par une posture anormale de la tête et du cou ayant comme origine des contractions involontaires toniques d'un ensemble de muscles cervicaux^[67], généralement il débute après 40 ans avec une prédominance féminine^[68]. Il existe quatre formes de cette affection :^[74]

- Le torticolis : c'est une contraction anormale du SCM du coté centro-latéral et du splénius de l'autre côté.
- Le latérocolis : c'est une contraction des muscles SCM et du trapèze entrainant une déviation latérale de la tête.
- Le retrocolis : caractérisé par une contraction des splénius et des trapèzes de façon bilatérale.
- L'antérocolis est une pathologie qui entraine une contraction des deux SCM et des scalènes.

La DC peut être soit héréditaire, soit secondaire à la prise des neuroleptique ou à l'exposition aux traumatismes. Elle est souvent une composante de diverses dystonies secondaires rencontrées dans de nombreuses maladies neurodégénératives et dont les symptômes se voient aggravés par le stress^[67].

Plusieurs classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement de DC telles que des anticholinergiques, des myorelaxants, des benzodiazépines, des neuroleptiques et enfin des antidépresseurs^[75]. Le traitement chirurgical peut également être utile chez certains patients souffrants des formes graves ne répondant ni aux traitements oraux ni à la dénervation chimique^[67].

2.2. La place de toxine botulique dans le traitement de la DC

La TB est actuellement le traitement de choix pour la DC^[76], elle permettra d'améliorer la posture du cou, l'hypertrophie musculaire et la douleur associée^[67].

L'injection de toxine s'effectue dans les muscles responsables du mouvement initial, nommés « muscle inducteur », donc il faut cibler les muscles en cause d'où la nécessité d'appliquer le repérage EMG de ces muscles chez certains patients ayant un cou court et charnu ou bien des muscles de finesse extrême comme chez les sujets âgés et en cas de muscles difficiles à repérer cliniquement^[51], ^[67].

La dose utilisée est en moyenne de 500 U en DYSPORT® ou de 150 U en BOTOX®^[51]. elle est modifier en fonction du nombre de muscles à injecter et de la corpulence du patient. Au début du traitement les injections s'effectuent tous les 3 mois et demi ou 4 mois puis tous les 4 à 6 mois lorsque le résultat est stable^[60].

L'efficacité du traitement est bonne dans 90% des patients et excellente dans 75% des patients alors que les échecs du traitement sont due à des injections trop superficielles ou à des doses insuffisantes^[74].

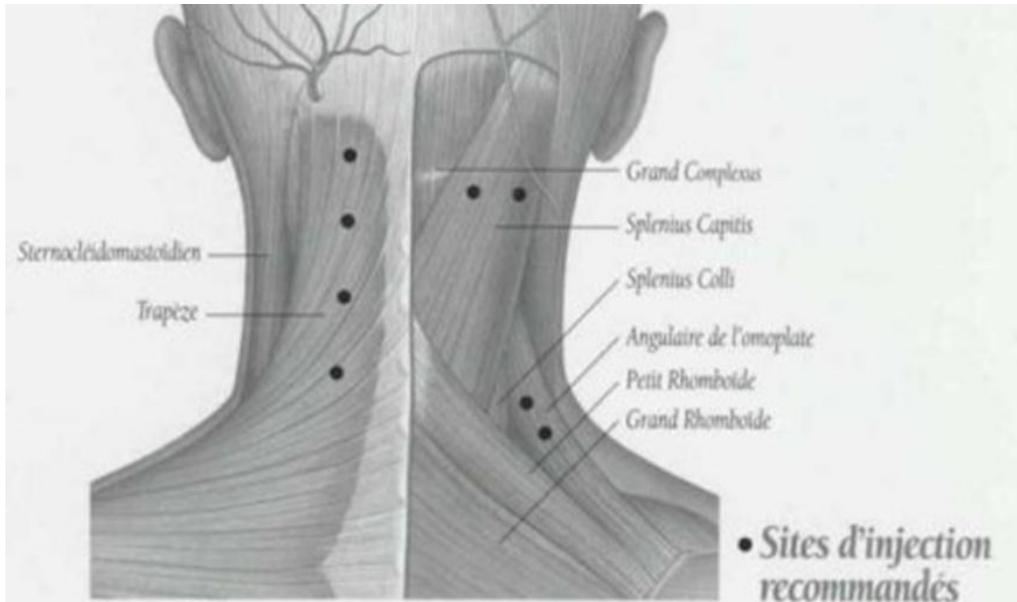


Figure 7: sites d'injection de TB au niveau des muscles splénius, angulaire et trapèze^[77].

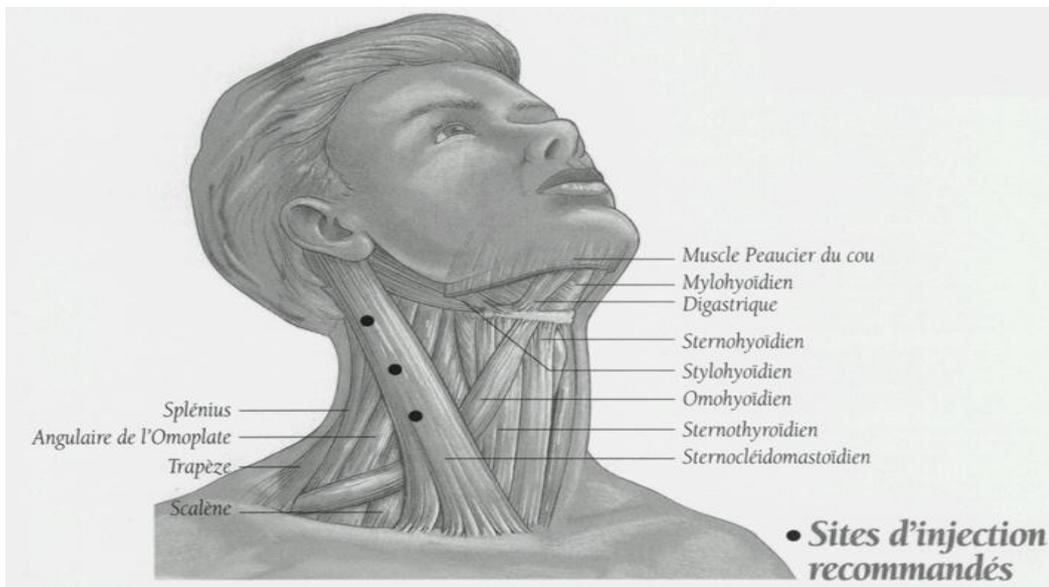


Figure 8: Sites d'injection au niveau du sterno-cléido- mastoïdien^[77].

3. La dystonie oromandibulaire

3.1. Rappel clinique

C'est une forme de dystonie focale^[67] qui se traduit par des mouvements involontaires des joues, parfois douloureux, perturbant la déglutition et la phonation. Elle est rare, due à des spasmes des muscles masticateurs (muscles masséters surtout), des muscles faciaux inférieurs ou de la langue, provoquant des difficultés douloureuses d'ouverture ou de fermeture de la mâchoire^[78].

La dystonie oromandibulaire (DOM) en fermeture constitue la forme la plus fréquente, le malade ne peut plus ouvrir la bouche^[68], et les spasmes dystoniques des muscles temporaux et masséters peuvent entraîner le serrement ou le trismus et le grincement des dents ou le bruxisme^[67].

La DOM en ouverture est une forme très invalidante beaucoup plus rare que la forme suscitée^[68]. les contractions des muscles ptérygoïdiens latéraux, le ventre antérieur du muscle digastrique et d'autres muscles sous mentonniers peuvent conduire à un certain niveau d'antérocolis^[67].

La DOM est soit idiopathique et c'est la forme la plus fréquente , soit secondaire à une lésion périphérique ou à la prise de certains médicaments^[79]. Elle peut survenir comme une manifestation associée dans le cadre de maladies neurodégénératives ou de lésions focales cérébrales ou du tronc cérébral, la neuroacanthocytose est considérée comme une cause importante de DOM. Dans certains cas ,on peut trouver des formes de DOM associées à un blépharospasme, ce sont des formes particulières souvent désignées sous le nom de syndrome de Meige^[67] .

Plusieurs médicaments oraux sont utilisés pour traiter la DOM, y compris les anticholinergiques, la tétrabénazine, le baclofène ou la clonazépam, mais ils restent inutiles et les patients répondent mal. Comme il y a la thérapie MAB par injection intramusculaire de lidocaïne et d'alcool ,a pour but de bloquer ou réduire l'activité des afférences musculaires, qui s'est révélé utile^[67].

3.2. Place de la toxine botulique dans le traitement de la DOM

Plusieurs études ainsi que l'expérience clinique indiquent fortement que la TB est le traitement de première ligne pour la DOM quelle que soit la forme clinique^[67].

A propos de la DOM en fermeture, trois muscles sont souvent sélectionnés pour les injections de TB ce sont le masséter, le ptérygoïdien médial et le temporal pour les deux côtés de visage^[68], en utilisant le guidage par l'EMG pour identifier les muscles profonds qui ne sont pas palpables manuellement^[67].

Les doses utilisées sont 200 U de BOTOX® /XEOMIN® ou 500 U de DYSPORT® pour les 6 muscles des deux côtés(côté droit et côté gauche), ce au rythme de 2 à 3 injections par an donnant des résultats excellents^[68].

Pour la DOM en ouverture ,les muscles impliqués sont :le ptérygoïdien latéral, le mylo-hyoïdien, le digastrique, le génio-,hyoïdien et le muscle peaucier du cou^[67]. Les injections sont réalisées sous le contrôle de l'EMG^[68].

Les doses utilisées sont minimales au départ^[68], pour le ptérygoïdien, la quantité de TB rapportée est 20 à 40 U de BOTOX® /XEOMIN® ou 60 U de DYSPORT®^[67].

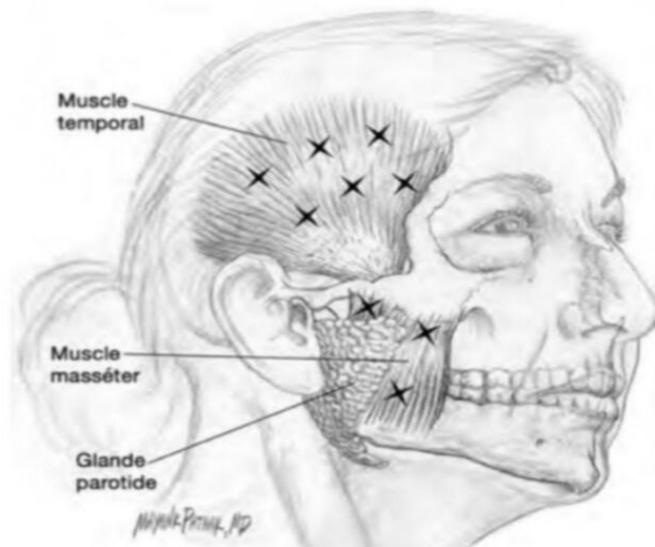


Figure 9: Muscles masséter et temporal^[67].

4. Le spasme hémifacial

4.1. Rappel clinique

Le spasme hémifacial (SHF) est une dyskinésie faciale d'évolution chronique, caractérisée par des contractions musculaires involontaires paroxystiques unilatérales des muscles innervés par le nerf facial. Selon son intensité, il peut entraîner un handicap fonctionnel,

esthétique, social et professionnel^[9],généralement il débute entre 50 et 70 ans avec une prédominance féminine .

Le SHF peut être idiopathique ou bien secondaire, Il est le plus souvent le résultat de la compression vasculaire du nerf facial au niveau de la zone d'émergence de la racine. Des origines non vasculaires comme les tumeurs et les lésions de l'angle ponto-cérébelleux sont moins fréquentes^[67]

Il débute par des contractions tonicocloniques du muscle orbiculaire de la bouche et des muscles buccinateurs pour s'étendre progressivement vers le haut et impliquer l'orbiculaire de l'œil ^[67]causant un hyper-clignement de l'œil^[68], son évolution tend d'être fluctuante. Les symptômes persistent pendant le sommeil et peuvent être à l'origine d'insomnie ,ils peuvent s'aggraver par l'émotion et le stress, l'HTA est considérée comme facteur de risque pour développer un SHF^[67].

Sur le plan thérapeutique, plusieurs médicaments(les anticonvulsivants, le baclofen ...) ont prouvés une amélioration modérée au cours de nombreux essais cliniques menés sur cette entité pathologique. Le traitement chirurgical peut également être, dans certains cas, préconisé^[9].

4.2. La place de la toxine botulique dans le traitement du SHF

Les injections de TB restent le traitement privilégié du SHF avec une efficacité prouvée chez plus de 90%des patients^[67]. Hélas, la seule cause d'échec rencontré au cours du traitement reste le surdosage^[74].

Les injections peuvent se faire au niveau des orbiculaires des yeux à savoir : la portion palpébrale (préseptale et pré-tarsale) et la portion orbitaire, du sourcilier, du frontal, du risorius, les buccinateurs et du muscle abaisseurs de l'angle de la bouche. Généralement le recours au guidage EMG au cours de l'injection n'est pas nécessaire^[67] .

Les doses totales de TB utilisées pour le SHF ont été rapportées entre 10 et 34 U de BOTOX® ,53 et 160 U de DYSPORT® , et celles de NEUROBLOC ® entre 1250 et 4000 U^[67], ce au rythme de quatre injections par an^[68].

L'effet positif des injections se produit 3 jours à2 semaines, avec un effet maximal à environ 2 à 3 semaines. L'efficacité est temporaire, l'amélioration dure en moyenne 2,8 mois avec souvent des variations interindividuelles non négligeables^[67].



Figure 10: Sites proposés pour l'injection par la TB dans le traitement du spasme hémifacial^[67].



Figure 11 : Photographies d'un patient souffrant du SHF avant et après injection de toxine botulique A^[72].

IV. Les autres indications neurologiques de toxine botuliques

1. L'hyperactivité détroisurienne neurologique

Cette symptomatologie fut l'une des principales indications de la toxine botulique depuis 2000. Plusieurs études ont démontré que la réalisation d'une série d'injections intradétrusorienne de TB entraînait la disparition des signes d'incontinence urinaire pour six à neuf mois et qu'elle s'accompagnait de l'augmentation de la capacité cystomanométrique

maximale et de la capacité vésicale fonctionnelle lors du bilan urodynamique. En revanche, peu d'études concernent la tolérance et l'efficacité à long terme de ce traitement, lors du renouvellement des séries d'injections de toxine^[80].

2. Infirmité motrice cérébrale(IMC)

De nombreuses études ont prouvé que les injections de TB améliorent les amplitudes articulaires lors de la marche, retardent l'apparition de rétractions fixées, diminuent le coût énergétique de la marche et améliorent l'endurance chez les enfants infirmes moteurs cérébraux^[46].

3. Les tremblements

Les injections de TB sont aussi très efficaces dans les tremblements du chef qu'ils soient dystoniques ou purs. Leur efficacité est beaucoup plus discutable dans les tremblements du membre supérieur en raison des effets pratiques gênants sur le plan fonctionnel au niveau des muscles de la main et de la durée d'efficacité souvent trop courte pour envisager une utilisation à moyen voir à long terme^[81].

4. Les myoclonies

La myoclonie puis se qu'une contraction musculaire anormale qui peut être une indication de la toxine botulique. Pour envisager un traitement par la toxine, il faut que les myoclonies soient focales ou segmentaires. Les études sur ce sujet n'existent pas il y a simplement quelques cas publiés dans la littérature^[5].

Les myoclonies spinales et périphériques lorsqu'elles sont douloureuses, invalidantes et limitées en nombre de muscles atteints, peuvent bénéficier d'un traitement à base de la toxine, mais là aussi seuls quelques cas isolés sont publiés^[5].

5. Les tics

La toxine botulique offre l'avantage d'une intervention ciblée et restreinte dans le traitement de certains tics sévères et potentiellement dangereux (notamment ceux de la nuque). Il a également été proposé qu'une injection dans les cordes vocales puisse être efficace dans les cas de tics vocaux importants^[82].

6. La spasticité

Les injections de TB peuvent faire abaisser l'intensité d'hypertonie musculaire spastique, corriger la posture du membre atteint, bien gérer la douleur, améliorer légèrement la

fonction motrice et prévenir les contractures. Cette efficacité est mieux documentée pour les membres supérieurs, beaucoup plus limitée pour les membres inférieurs, même si la correction de la posture en flexion plantaire est documentée, très peu de preuves quant à l'amélioration de la marche sont mises en évidence. En 2008, une large revue basée sur des preuves, a conclu que la TB devrait être proposée pour le traitement de la spasticité chez l'adulte, avec un niveau d'évidence A pour l'amélioration du tonus musculaire et un niveau B pour l'amélioration de la fonction motrice^[67].

7. La crampe de l'écrivain

La prise en charge de la crampe des écrivains reste un acte difficilement accompli. La TB ne résout pas tous les problèmes mais elle reste le traitement de base associée à la kinésithérapie^[83].

Les injections localisées de toxine botulique dans les muscles de l'avant-bras ou/et de la main peuvent être réalisées pour la prise en charge de ce symptôme^[84] surtout lorsqu'il s'agit d'une crampe simple, avec un ou deux muscles impliqués. Les dystonies complexes sont les plus difficiles à traiter par la toxine botulique, probablement du fait du nombre important des muscles impliqués. Il faut bien sélectionner les muscles intéressés par la crampe et trouver la dose minimale pour faire disparaître le spasme sans altérer les fonctions motrices^[51].

Les effets de la toxine s'estompent environ au bout de trois à quatre mois, durant cette période de relative accalmie, la rééducation est essentielle pour permettre au sujet de reconstruire l'image motrice correcte de l'écriture^[84].

Partie Pratique

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

Évaluer l'efficacité du traitement à base de toxine botulique dans les dystonies focales cervicales et faciales des patients suivis régulièrement en consultation spécialisée au service de neurologie du CHU Tlemcen.

1.2. Objectifs secondaires

Déterminer le profil :

- Epidémiologique, sociodémographique
- clinique selon l'échelle de « Jancovik Disability Rating Scale »
- évolutif selon l'échelle de TWSTRS

des patients présentant des mouvements anormaux de type : spasme hémifacial, blépharospasme, et dystonie cervicale.

Patients et méthodes

1. Cadre de l'étude

➤ Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétro –prospective à visé descriptive.

➤ Lieu de l'étude

L'étude a été menée au niveau du service de neurologie du CHU Tlemcen.

➤ La population de l'étude

La population de cette étude était représentée par les sujets ayant bénéficié des injections de toxine botulique, au niveau du service de neurologie durant la période s'étalant du 28 septembre 2017 au 27 mars 2018(06 mois).

➤ Les critères d'inclusion

- Patients présentant des dystonies cervicales et faciales (blépharospasme, spasme hémifacial, torticolis spasmodique, et dystonie oromandibulaire) idiopathiques ou secondaires.
- Patients de tout âge et de tout sexe.

➤ Les critères d'exclusion

- Patients présentant des contres indications à la toxine botulique, et les femmes enceintes,
- Les patients présentant des maladies de la jonction neuromusculaire comme la myasthénie.

2. Le recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire préalablement établie (voir annexe N°01), pour chaque patient bénéficiant d'une injection de toxine botulique .ce questionnaire a été interprété par une langue vernaculaire locale.

Il comporte les parties suivantes :

- ✓ Identification du patient : comportant les renseignements personnels des patients : le nom, le prénom, l'âge, le sexe, l'adresse, la profession, le poids et la taille
- ✓ Le corps du questionnaire : comportant les caractéristiques cliniques des patients : le type de dystonie, les facteurs de risque, les pathologies associées, le traitement associé (les psychotropes).
- ✓ Caractéristiques des injections de toxine : date de l'injection, sites d'injection, doses injectées, et le nombre des séances.

- ✓ Evaluation de l'efficacité de la toxine botulique (début de l'effet, pic d'efficacité, durée d'efficacité) et recueillir les éventuels effets secondaires.
- ✓ Echelle de sévérité des mouvements anormaux.

3. La saisie et l'analyse statistique des données

La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées à l'aide d'un logiciel de statistique « Standard Statistical Package for Social sciences »(SPSS) version 21.0 selon l'ordre chronologique de recrutement des données.

Les variables quantitatives et qualitatives sont exprimées sous forme des tableaux et graphes à l'aide de Microsoft Office Excel 2010.

4. Présentation d'une consultation de toxine botulique

Au sein du service de neurologie, les injections de toxine botulique sont réalisées en hôpital du jour une fois par semaine avec une fréquence d'une injection tous les trois mois pour les patients, elles sont pratiquées par un neurologue.

- L'interrogatoire est fondamental pour connaître les plaintes du patient, son état psychique (retentissement de la pathologie), et ses motivations.
- Cibler les muscles à injecter et la dose de toxine par séance.
- Consentement du patient(les médecins informent le patient sur l'action de la toxine botulique, sur les éventuelles améliorations apportés, ses effets indésirables potentiels).

Puis l'étape de l'injection, lors de cette étape, les objectifs sur le plan thérapeutique sont déjà définis.

Le matériel nécessaire se compose de :

- Une table d'instruments décontaminée.
- Flacon de produit (toxine botulique type A : le DYSPORT®).
- Chlorure de sodium.
- BETADINE® dermique.
- Seringues de 2,5ml et seringues de 1ml (seringues à insuline).
- Gants.
- Compresses stériles.

La dilution la plus utilisée est : 2 ,5ml de chlorure de sodium par flacon de 500 unités speywood de DYSPORT®.



Figure 12 : Matériel utilisé lors d'injection de toxine

- ✓ Le service ne dispose pas d'une échographie actuellement pour la séance de toxine botulique.
- ✓ Le repérage des muscles est surtout anatomique pour les muscles de la face.
- ✓ L'EMG est souvent non disponible par manque d'aiguilles adaptés, pour les muscles cervicaux.

5. Type de toxine et les doses injectées

- ✓ Toxine botulique type A : le DYSPOORT®.
- ✓ Quantité de toxine utilisée par séance pour la totalité des patients est de 5 à 6 flacons de DYSPOORT® de 500 unité speywood.
- ✓ Quantité utilisée tous les 06 mois est de 40 à 50 flacons.
- ✓ Quantité utilisée par an est de 80 à 100 flacons.

6. Nombre de séance

Une séance tous les 03 mois pour tous les patients.

Résultats

1. Données épidémiologiques

1.1. Les caractéristiques générale de la population d'étude

- Durant notre période d'étude, 12 séances d'injection de toxine ont été réalisées au niveau du service de neurologie au CHU Tlemcen.
- Nous avons inclus tous les patients présentant une dystonie focale, soit 67 patients, 14,9% d'entre eux présentaient une dystonie cervicale, 85% des patients avaient une atteinte faciale dont le spasme hémifacial a été le motif le plus fréquent.
- Il s'agissait de 23 hommes et 44 femmes.
- L'âge moyen de la population était de $55,52 \pm 2,145$.
- Les extrêmes d'âge variaient entre 18 et 89 ans.
- Le *sex ratio* est de 0,52 reflétant une prédominance féminine

1.2. La répartition de la population d'étude selon le sexe et tranche d'âge

La figure N°13 représente la répartition de la population d'étude selon le sexe et l'âge

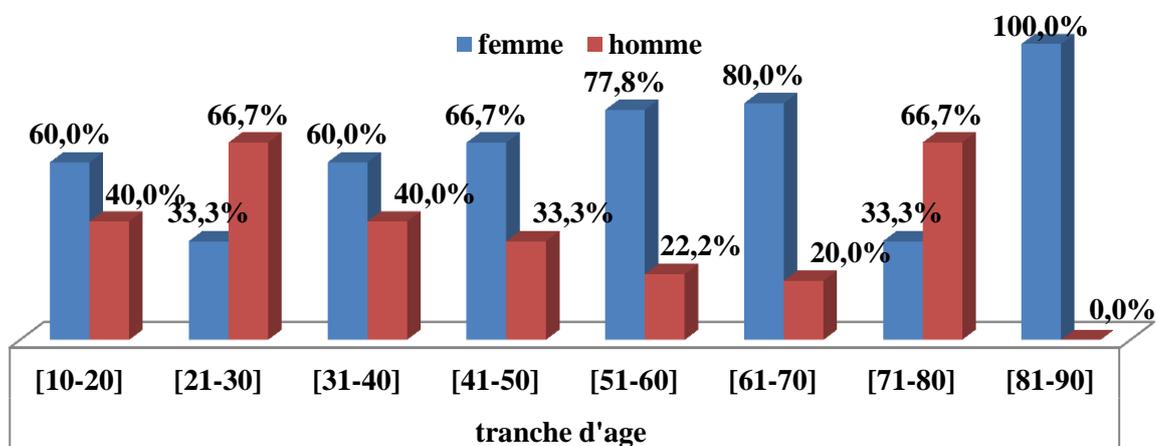


Figure 13: Répartition de la population d'étude selon le sexe et tranche d'âge.

Nous avons noté une nette prédominance féminine dans toutes les tranches d'âge mis à part les tranches d'âge [21-30] ans, [71-80] ans.

1.3. La répartition de la population étudiée par Commune et Daïra et hors wilaya

Tableau I: Répartition de la population étudiée par commune et daïra et hors wilaya

Adresse	Effectifs	pourcentages
Tlemcen	24	35,8
Maghnia	6	9
Remchie	4	6
Ghazaout	4	6
Ben Sekrane	3	4,5
Benisaf	1	1,5
Benissnouse	1	1,5
OuledMimoun	3	4,5
Hennaya	4	6
Sabra	1	1,5
Sebdou	2	3
Hors wilaya de Tlemcen	5	7,5
Inconnue	9	13,4
Total	67	100

La majorité sont originaires de la ville de Tlemcen soit 35, 8% des patients, 9% à la daïra de Maghnia, même pourcentage de 6% pour les communes de Remchi et Ghazaouet.

2. Description clinique

2.1. La répartition de la population d'étude selon le type de dystonie

La figure N° 14 représente la répartition des patients en fonction du type de dystonie.

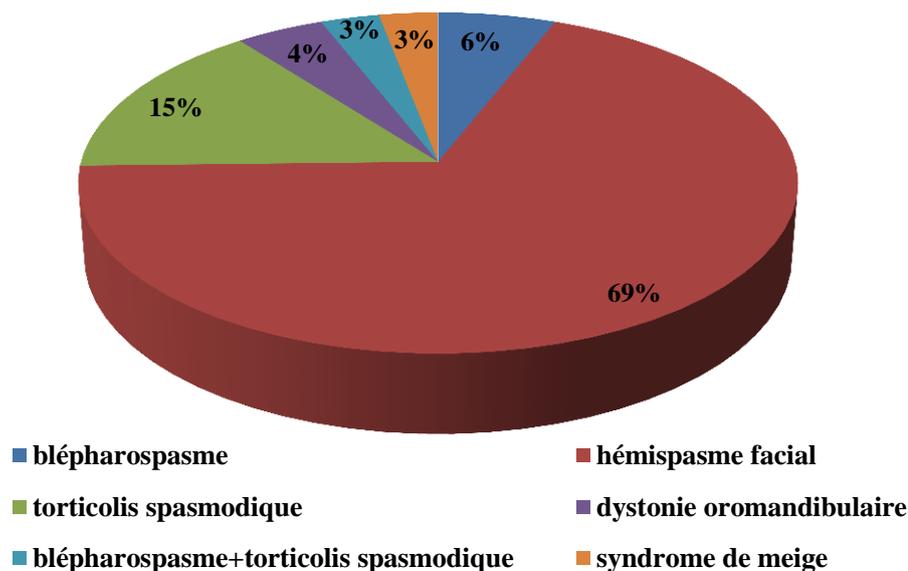


Figure 14 : Répartition de la population selon le type de dystonie.

Il a été constaté que le spasme hémifacial représente le motif le plus fréquent avec un pourcentage de 69%, le torticolis spasmodique a été enregistré chez 15% des cas, 6% des patients présentent un blépharospasme, 4% pour la dystonie oromandibulaire, et 3% pour le syndrome de Meige.

2.2. La répartition de la population d'étude selon les facteurs de risques vasculaires

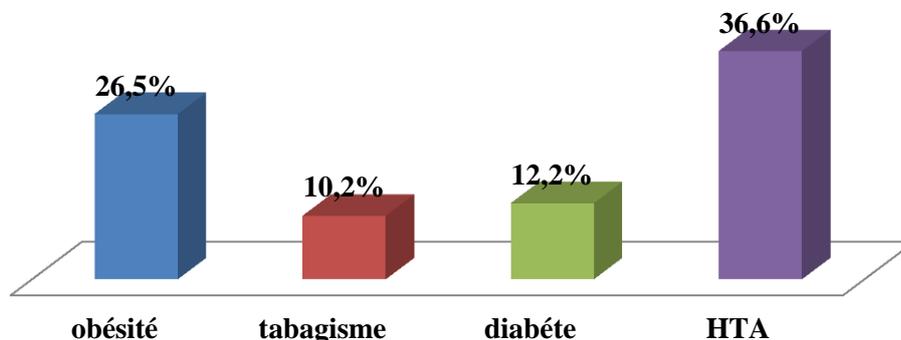


Figure 15 : Répartition de la population d'étude selon les facteurs de risques.

Dans la population étudiée, 36,7% sont hypertendues, 26,5% ont un excès pondéral, tandis que le diabète et le tabac représentaient 12,2%, 10,2% des patients, respectivement.

2.3. La répartition de la population selon la prise ou non des psychotropes

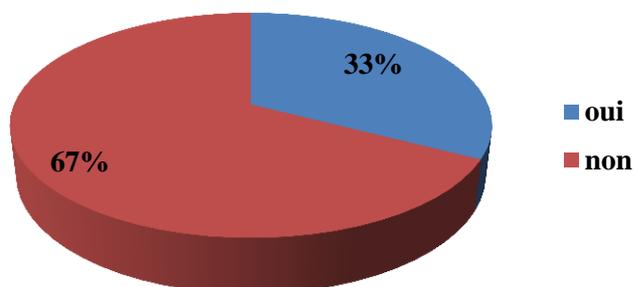


Figure 16 : Répartition de la population selon la prise ou non des psychotropes.

Trente-trois pour cents patients de la population étudiée avaient pris des psychotropes par voie orale comme un traitement précédent les injections de toxine botulique, mais sans amélioration significative.

2.4. La répartition de la population étudiée en fonction du type des psychotropes pris

Le tableau N°II représente la répartition des patients en fonction de traitement psychotrope pris.

Tableau II: répartition de la population en fonction du type de psychotrope.

Classe du psychotrope	Pourcentages
Antiépileptique	4,1
Antiparkinsonien-anticholinergique ↓	2,0
L-dopa + Agoniste dopaminergique	
Antiparkinsonien-anticholinergique ↓	4,1
L-dopa	
Antiparkinsoniens (L-dopa)	2,0
Anxiolytique	16,3
Neuroleptique	4,1
non pris	67,3

Selon le tableau N°II, la classe des psychotropes la plus fréquemment utilisée était les anxiolytiques (16,3%) comme les benzodiazépines, le même pourcentage de 4,1% est enregistré pour les patients prenant les antiépileptiques, les antiparkinsoniens-anticholinergiques (2%) et les neuroleptiques 4%.

3. Traitement

3.1. La répartition de la population d'étude en fonction de l'indication du traitement par la toxine botulique

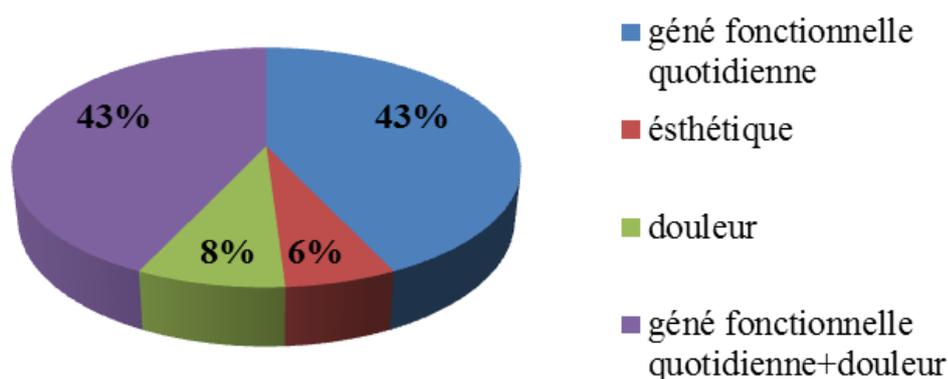


Figure 17: Répartition de la population selon l'indication du traitement par la toxine.

Les principales indications de traitement par la toxine botulique étaient en relation avec une gêne fonctionnelle quotidienne ou associée souvent avec la douleur soit 43%.

3.2. La répartition de la population étudiée en fonction du diagnostic et les doses de toxine (première dose injectée et dose d'entretien)

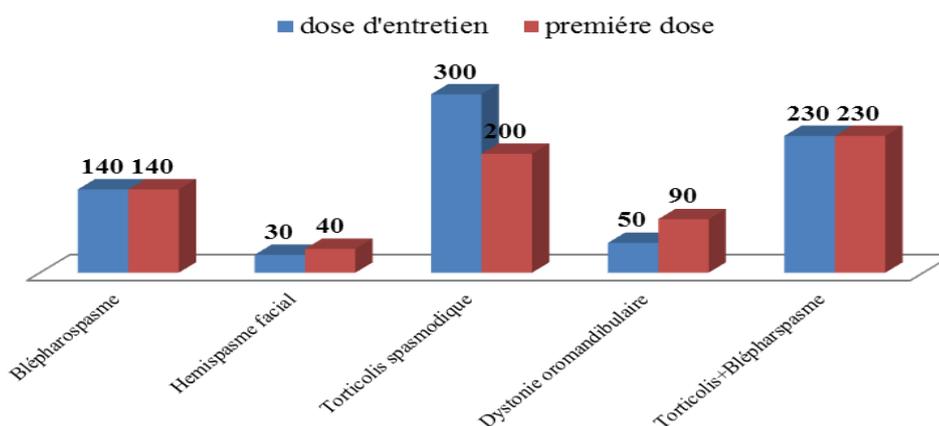


Figure 18 : Répartition de la population selon le diagnostic et la moyenne des premières doses injectées et les doses d'entretien.

Tous les patients présentant un blépharospasme recevait la même dose que la dose de première injection à la moyenne de 140 U pour chaque patient, pareil pour les patients qui

souffrent d'un torticolis spasmodique associé au blépharospasme mais à une moyenne de 230 U pour chaque patient.

Pour les patients présentant un hémispasme facial, la dose moyenne initiale était de 40 U pour chaque patient, alors que la dose moyenne actuelle est à l'ordre de 30 U. Pour la dystonie oromandibulaire, la dose moyenne actuelle (90 U) est aussi inférieure à la moyenne de première dose (50U).

Cependant, chez les patients présentant un torticolis spasmodique on a remarqué une nette augmentation de la dose moyenne d'entretien (250 U) par rapport à la dose initiale (170U).

3.3. La répartition de la population selon le délai de prise en charge de la maladie par la toxine

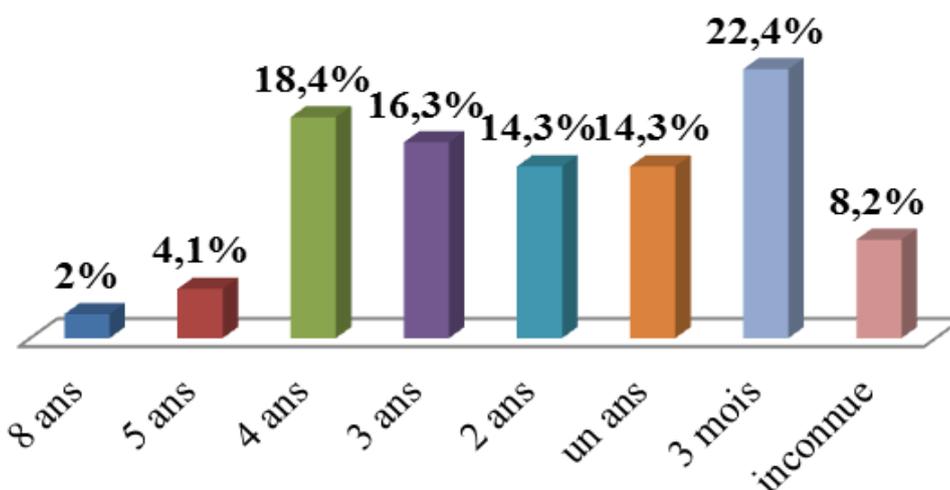


Figure 19: Répartition de la population selon le délai de prise en charge de la maladie par la toxine.

Au cours de la période d'étude, 22,4% des patients ont été pris dès la première consultation.

3.4. La répartition de la population selon le délai d'apparition de la réponse thérapeutique au traitement par la toxine

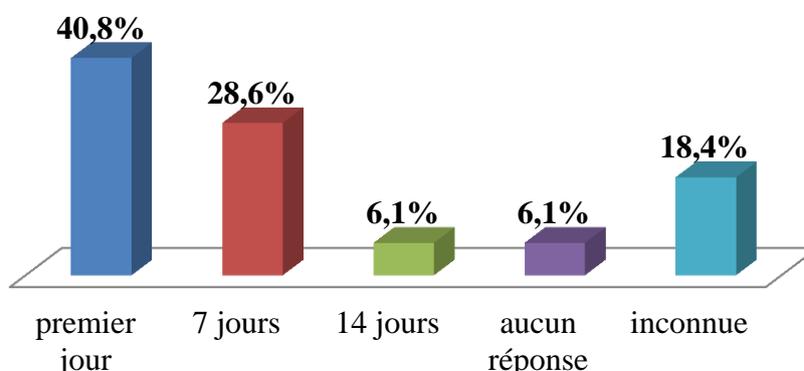


Figure 20 : Répartition de la population selon le délai d'apparition de la réponse thérapeutique au traitement par la toxine.

La réponse thérapeutique à la toxine est apparue dans le même jour de l'injection dans 40,8% des cas, après 7 jours dans 28,6% des patients, tandis que chez 6,1% des patients l'effet est observé qu'après 14 jours, le même pourcentage est enregistré chez les patients qui ne répondent pas à la toxine.

3.5. La répartition de la population d'étude selon la durée d'effet du traitement par la toxine botulique

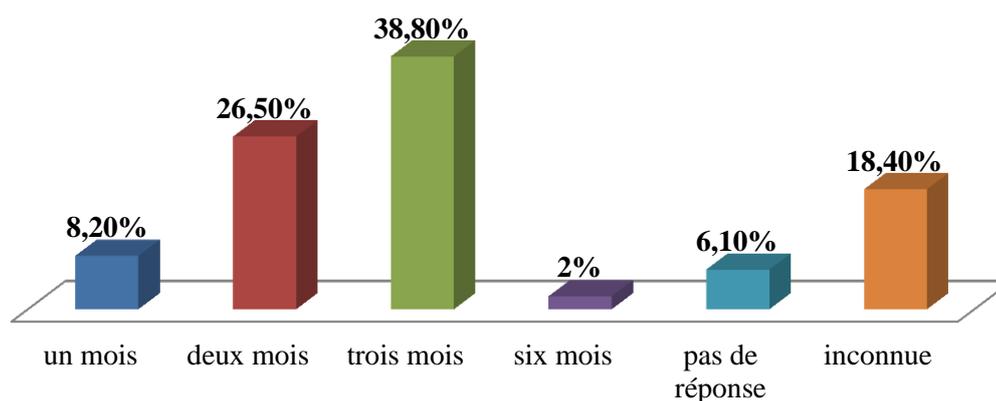


Figure 21: Répartition de la population étudiée selon la durée d'effet du traitement par la toxine botulique.

La durée de la réponse thérapeutique à la toxine variait d'un patient à un autre, dans 38,8% des patients, elle dure trois mois, deux mois dans 26,5% des patients et qu'un mois dans 8,2% cas, tandis que 6,1% de la population étudiée ne répond pas à la toxine.

4. Caractéristiques du spasme hémifacial

4.1. La répartition des patients atteints du spasme hémifacial selon le sexe et l'âge

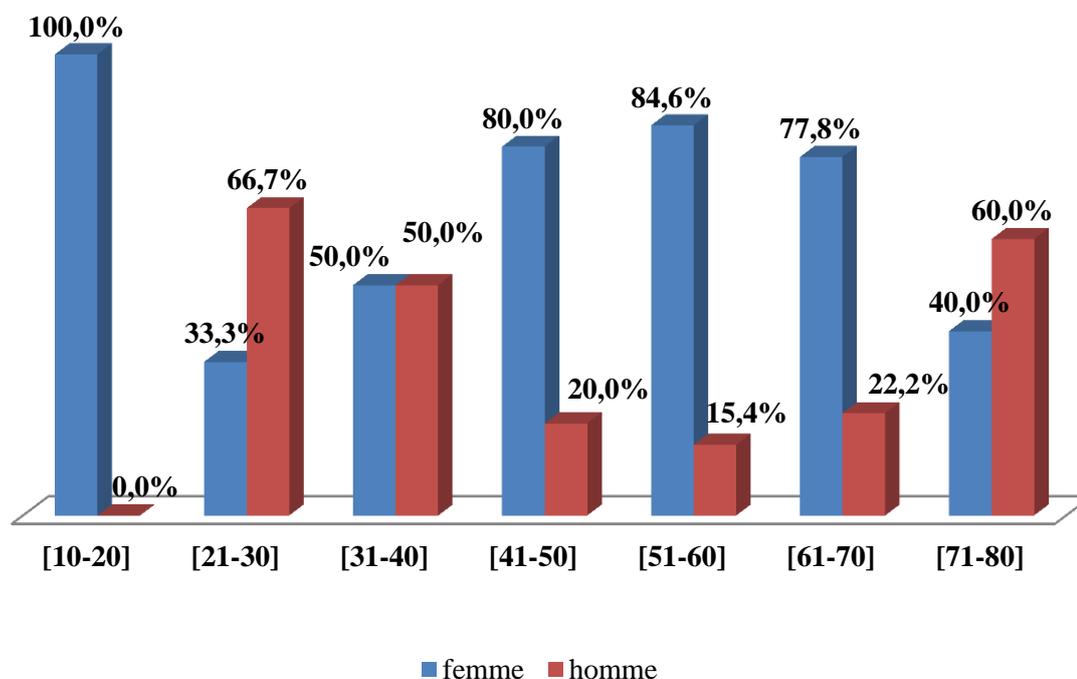


Figure 22: Répartition des patients atteints du spasme hémifacial selon le sexe et l'âge.

Une prédominance masculine enregistrée dans les tranches d'âge [21-30] ans et [71-80]ans
 Une nette prédominance féminine dans la plus part des tranches d'âge, avec un sex ratio de 0,35.

L'âge moyen de la population est de : $59,23 \pm 14,87$ ans.

La prévalence du spasme hémifaciale est : 8 ,47/100000 habitants.

4.2. La répartition des patients présentant un spasme hémifacial en fonction de l'échelle de « Jancovik Disability Rating Scale »

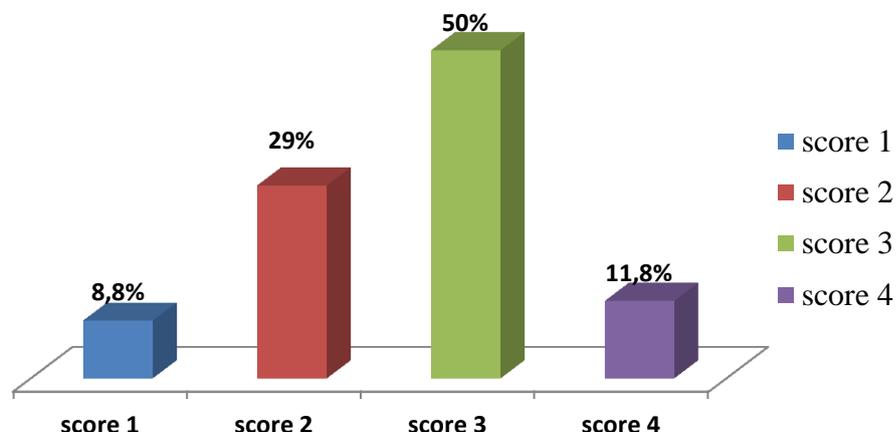


Figure 23: Répartition des patients en fonction du « Jancovik Disability Rating Scale ».

50% des patients présentent un score de Jancovik à 03.

4.3. La répartition des patients présentant selon un spasme hémifacial la latéralité (droite ou gauche)

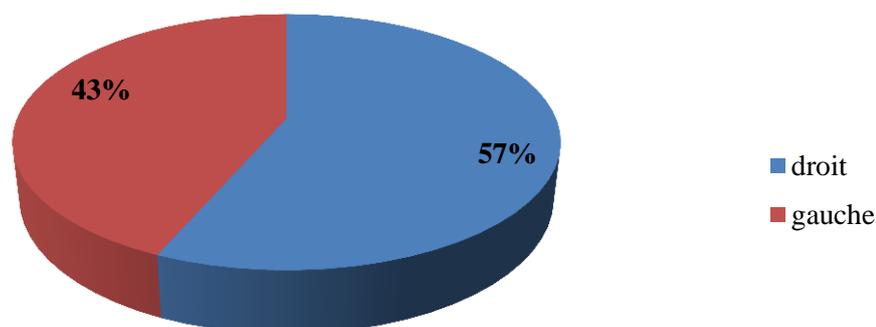
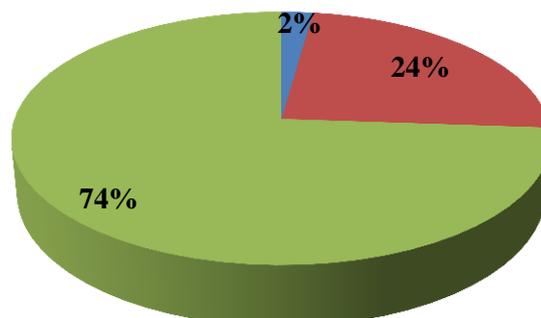


Figure 24: Répartition des patients présentant le spasme hémifacial en fonction de la latéralité.

Selon la figure N°24, l'hémiface droite est le côté le plus touché chez les patients qui présentent un spasme hémifacial, avec un pourcentage de 57% alors que l'hémispasme gauche représente un pourcentage de 43%.

4.4. La répartition des patients présentant le spasme hémifacial selon la pathologie associée



■ conflit vasculaire du paquet acoustico-facial ■ PFP ■ idiopathique

Figure 25: Répartition des patients présentant le spasme hémifacial selon la pathologie associée.

Dans la majorité (74%), le spasme hémifacial est idiopathique.

24% des patients ont une paralysie faciale périphérique(PFP).

2% des patients ont un conflit vasculaire du paquet acoustico-facial.

4.5. La répartition de la population du spasme hémifacial selon les muscles injectés par la toxine

Tableau III: Répartition de la population du spasme hémifacial selon les muscles injectés par la toxine.

Muscles injectés	Effectifs	Pourcentage
Les muscles orbiculaires	34	73,9
Sourcilier	8	17,4
Risorius	11	23,9
Frontal	1	2,2
Zygomatique	18	39,1
Peaucier	11	23,9
Nasalis	13	28,3

Les muscles les plus fréquemment injectés sont les muscles orbiculaires (73,9%), zygomatique (39,1%), nasalis (28,3%), même pourcentage a été enregistré pour le risorius et peaussier (23,9%) tandis que le sourcilier a été injecté chez (17,4%) des patients.

Plus rarement, a été injecté le muscle frontal (2,2%).

4.6. La répartition des patients atteints du spasme hémifacial en fonction des effets secondaires après traitement par la toxine botulique

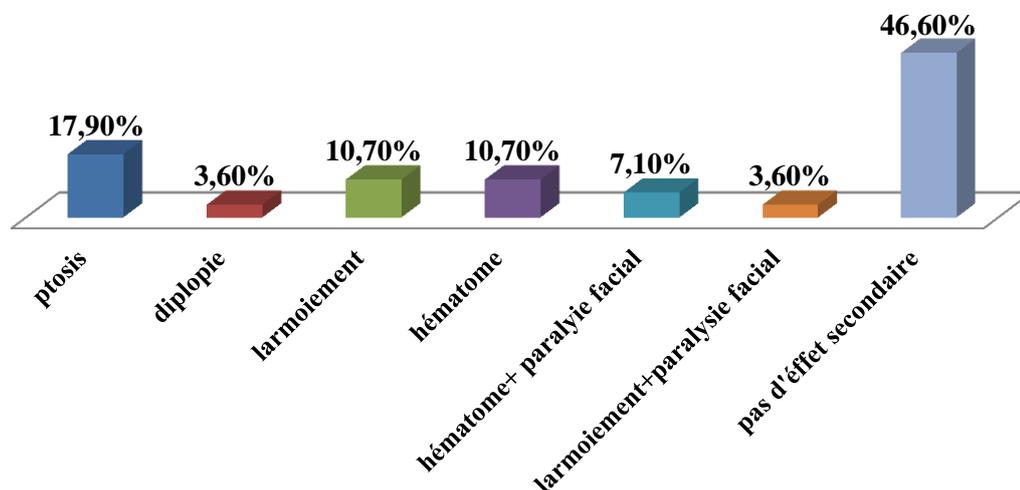


Figure 26: Répartition des patients atteints du spasme hémifacial en fonction des effets secondaires après traitement par la toxine botulique.

Chez 46,4% de la population présentant un hémispasme facial, aucun effet secondaire n'a été signalé. Des effets secondaires minimes et spontanément résolutifs dans un délai moyen d'une semaine, ont été observés chez le reste des patients, le plus fréquent étant le ptosis qui a été observé chez 17,9% de la population.

Un hématome a été marqué dans 10,7 % des cas, le même pourcentage a été enregistré chez les patients présentant des larmoiements, chez 7,1 % en plus des hématomes, une paralysie faciale a été observée. Une diplopie (3,6%), des larmoiements plus une paralysie faciale (3,6%), sont également survenus chez cette population.

4.7. La répartition de la population du spasme hémifacial en fonction de la réponse thérapeutique au traitement par la toxine

Le tableau N°IV représente la répartition de la population du spasme hémifacial selon la réponse au traitement par la toxine grâce à une échelle subjective gradué de 1 à 3(H. Mazlout et al. « Efficacité et tolérance de la toxine botulique dans l'hémispasme facial »).

Tableau IV: Répartition des patients présentant un spasme hémifacial en fonction des réponses thérapeutiques.

Grade	Effectifs	Pourcentages (%)
Grade 1 : pas d'effet thérapeutique	1	3,6
Grade 2 : effet modéré	5	17,9
Grade 3 : effet marqué	22	78,6

Une amélioration du grade 3 a été observée chez la plus part des patients présentant le spasme hémifacial soit 78,6%.

5. Les caractéristique du torticolis spasmodique

5.1. La répartition des patients atteints du torticolis spasmodique selon le sexe et l'âge

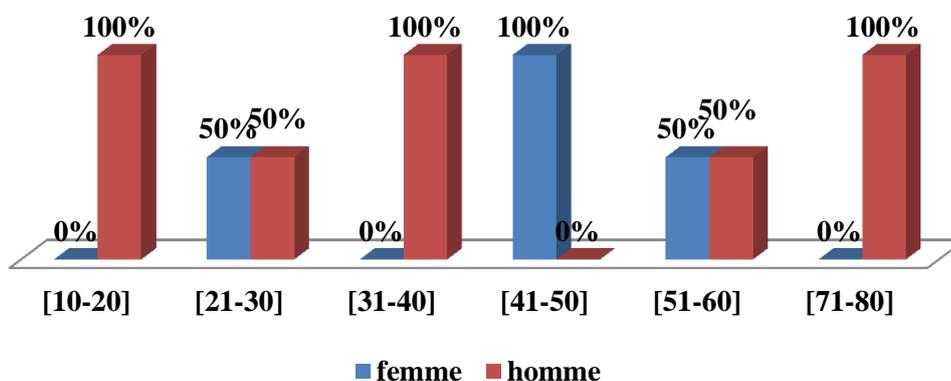


Figure 27: Répartition des patients atteints du torticolis spasmodique selon le sexe et l'âge.

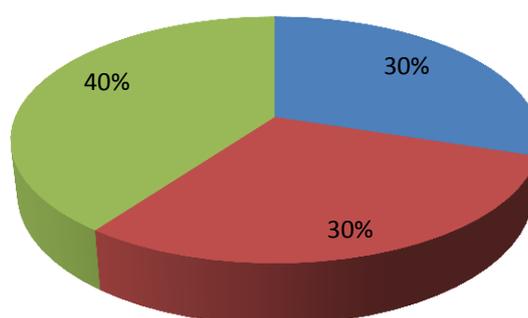
Une prédominance masculine enregistrée dans la plus part des tranches d'âge (60%).

Une égalité dans les tranches d'âge [21-30] ans et [51-60] ans.

Le sex ratio est de 1,5.

L'âge moyen de la population du torticolis spasmodique est $44 \pm 19,66$ ans.

5.2. La répartition de la population selon le type de dystonie cervicale



■ torticolis spasmodique. ■ rétrocolis ■ latérocolis

Figure 28: Répartition des patients selon le type de dystonie.

40% de la population présentent un latérocolis.

5.3. La répartition des patients atteints de dystonie cervicale selon la cause

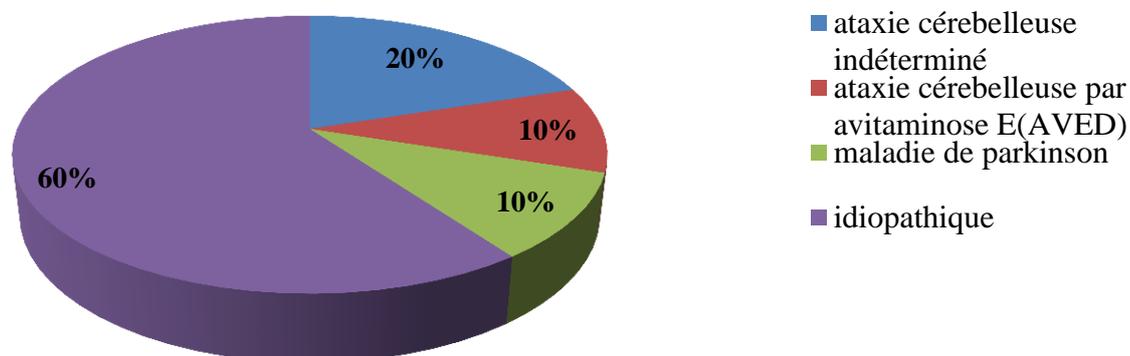


Figure 29: Répartition des patients atteints de dystonie cervicale selon la cause.

La dystonie cervicale est idiopathique chez 60% des patients, une ataxie cérébelleuse indéterminée dans 20%, dans 10% les patients présentent une AVED, et une maladie de parkinson.

5.4. La répartition des patients présentant une dystonie cervicale selon le score de Sévérité de dystonie (échelle TWSTRS)

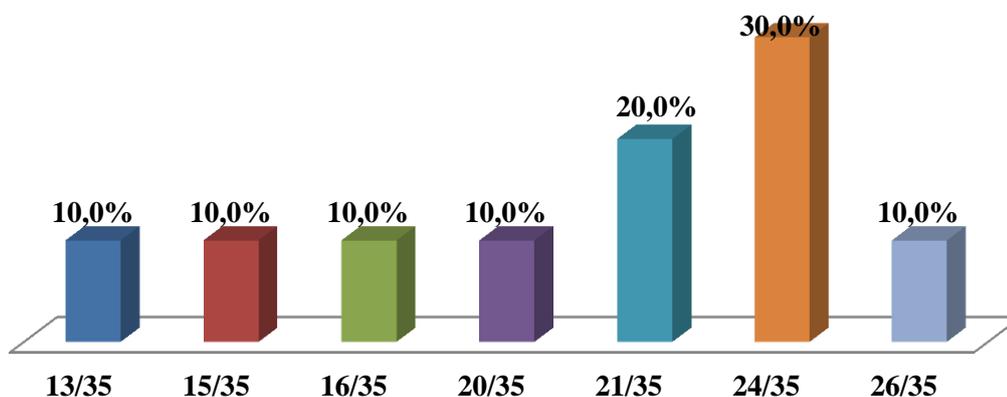


Figure 30: Répartition des patients présentant un torticolis selon le score de Sévérité de dystonie (échelle TWSTRS)

30% de la population présentant un torticolis spasmodique, présentent un score élevé de 24/35 avec une moyenne de 17,5/35.

6. Les caractéristiques du blépharospasme

6.1. La répartition des patients présentant le blépharospasme selon le sexe et l'âge

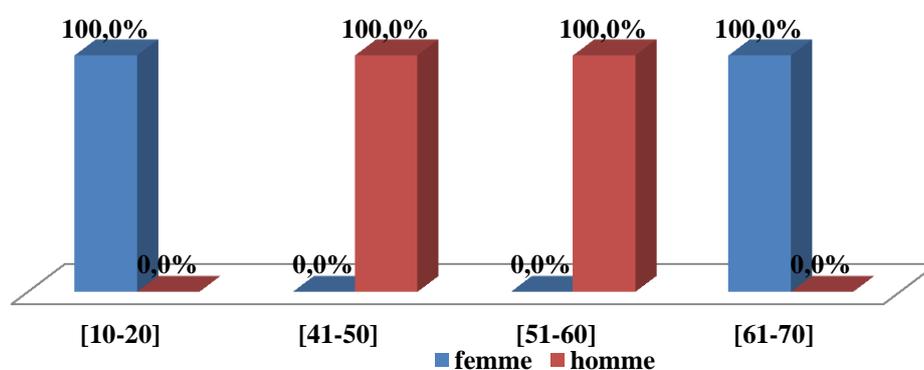


Figure 31: répartition de la population présentant un blépharospasme selon le sexe et l'âge.

La population est représentée par : 50% femmes et 50% hommes.

Un sex ratio égale à 1.

Les femmes sont présentes dans les tranches d'âge : [10-20] ans et [61-70] ans.

Les hommes sont présents dans les tranches d'âge : [41-50] ans et [51-60] ans.

L'âge moyen des patients présentant un blépharospasme est $51,75 \pm 21,34$ ans.

6.2. La répartition des patients atteints du blépharospasme selon les pathologies associées

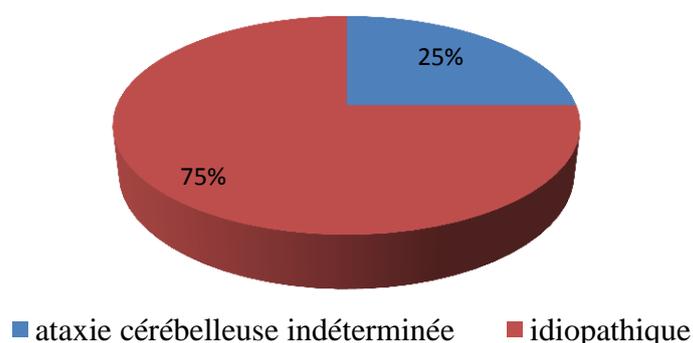


Figure 32: répartition de la population présentant un blépharospasme selon la pathologie associée.

Le blépharospasme est idiopathique chez 75 % des cas, tandis que chez 25% d'entre eux, les patients sont suivis pour une ataxie cérébelleuse indéterminée.

6.3. La répartition des patients présentant le blépharospasme selon les effets secondaires après traitement par la toxine

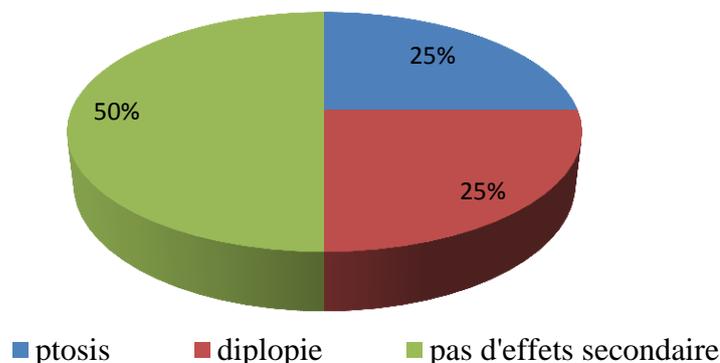


Figure 33: Répartition des patients présentant le blépharospasme selon les effets secondaire après traitement par la toxine.

Les effets secondaires après traitement sont survenus chez 50% des patients et les plus, fréquemment rapportés ont été le ptosis (25%), et la diplopie (25%).

50% des patients ne présentent aucun effet secondaire.

25% présentent un ptosis.

25% présentent une diplopie.

6.4. La répartition des patients en fonction de l'amélioration de la qualité de vie

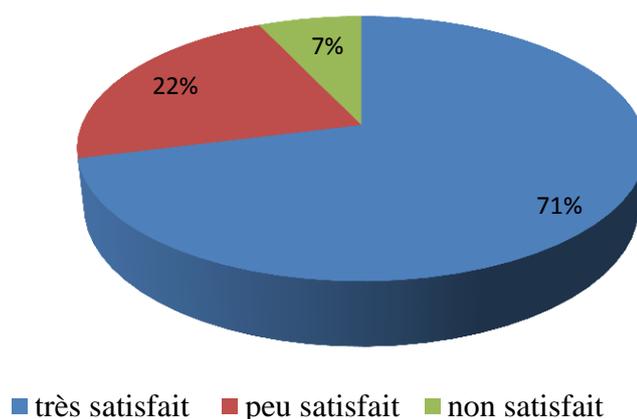


Figure 34: Répartitions des patients en fonction de l'amélioration de la qualité de vie

71% de la population ont déclaré avoir été très satisfaits de la prise en charge par la toxine botulique

7. Coûts du traitement

- Le traitement par la toxine botulique est très coûteux, le Coût d'un flacon de toxine botulique type A le DYSPORT® est de 36955,57 DA
- Une séance de toxine botulique coûte : 184777,85 DA.
- Le coût du traitement par la toxine botulique pendant 06 mois est 2217334,2DA.
- Le coût du traitement par la toxine botulique pendant une année est 4434668,4DA.

Discussion

Discussion

Nous avons mené une étude rétro –prospective portant sur 67 patients ayant des dystonies faciales et cervicales suivis dans le service de neurologie médicale du CHU Tlemcen pendant une période allant du 28 septembre 2017 au 27 mars 2018. Tous ces patients ont bénéficié d'injections de toxine botulique de type A (dysport®).

Limite de l'étude :

Cette étude a fourni des informations sur la prévalence, elle est probablement sous estimée vu que ce travail était limité au service de neurologie du CHU Tlemcen, nous n'avons pas pu avoir accès aux patients suivis dans les autres services (ophtalmologie, rééducation,...) et aussi dans les cliniques ou les cabinets privés. La période de l'étude est 6 mois, elle est courte par rapport aux études publiées dans ce domaine, souvent les personnes âgées présentant des mouvements anormaux ne consultent pas par méconnaissance, seul un faible pourcentage sont suivis. Ce qui induit des biais de l'estimation de prévalence dans notre étude.

Comme nous l'avons déjà évoqué, la durée de l'étude est très courte ce qui a posé le problème de comparaison aux résultats des études internationales en matière de taux d'efficacité thérapeutique de la toxine botulique, utilisant les échelles d'efficacité recommandés.

En Algérie, le dysport® est le seul produit commercialisé à base de toxine botulique, ce qui a posé une difficulté de comparaison avec les études internationales, puisque la plupart utilisent d'autres produits de toxine botulique tel que le botox®, xéomine®, neurobloc...

Par manque des moyens on n'a pas pu doser les anticorps neutralisants de la toxine botulique chez les patients qui ne présentent aucune amélioration suite aux injections de toxine, donc la cause de l'inefficacité du traitement reste inconnue.

Concernant ce sujet, aucune étude algérienne n'a été réalisée à ce jour pour qu'on puisse comparer nos résultats.

➤ Hémispasme facial :

Prévalence :

Sur le total de la population étudiée, la prévalence du spasme hémifacial est de 8,47 sur 100,000 personnes. Ce qui se rapproche aux autres études :

selon une étude réalisée par **Alex Y. Lu et al (2014)** au USA la prévalence de spasme hémifacial est 9.8 sur 100000 personne^[10].

En Italie, Une étude réalisée par **Colosimo et al (2006)** a trouvé qu'une prévalence de 14,5 femmes sur 100000 et 7,4 homme sur 10000 [85].

Répartition des patients selon le sexe et l'âge :

L'âge moyen de la population du spasme hémifacial est $59,23 \pm 14,87$ ans,

Le sex ratio H/F est de 0,35.

Une étude menée par **Supharat Jariyakosol(2015)** en Thaïlande qui se rapproche de nos résultats, trouvait que l'âge moyen d'un groupe de 60 patients présentant le spasme hémifacial est 54 ans, une prédominance féminine de 80% est enregistrée avec un sexe ratio de 0,25 [86]

Par contre l'étude d'**Albanese et al**, a révélé que l'âge moyen d'une population de 06 patients est de $67,0 \pm 63,4$ ans, une prédominance masculine de 83,33% [87].

Evaluation de la sévérité du spasme :

L'évaluation de la sévérité des spasmes a été faite en utilisant le Jancovik Disability Rating Scale (JDS) de façon rétrospective, ce score variait de 0 à 4 (voir annexe N°02), où la plupart des patients (50%) avaient un score 3.

Ce résultat est comparable avec l'étude **H. Mazlout et al (2013)**, qui a trouvé un pourcentage de 35% pour le score2 et 50% pour le score3 [9].

La latéralité :

Nos résultats montrent que le spasme hémifacial droit est le plus fréquent (57%),

Praween Lolekha et al(2017), dans leur étude à propos de 31 patients présentant un spasme hémifacial ont trouvé un pourcentage de 58,06% pour l'hémiface droit [71]. Ce qui se rapproche de notre étude , par contre une étude réalisée par **suputtitada et al (2004)** sur une série de 112 patients avec spasme hémifacial, montre que dans 67%, le côté gauche était touché [88].

Etiologies :

Sur le plan étiologique, le spasme hémifacial est idiopathique chez 74% de nos patients et secondaire chez 26% dont 24% des cas c'est une séquelle au PFP tandis que chez 2% des cas l'IRM pratiquée a révélé un conflit vasculaire du paquet acoustico-facial.

ce résultat concorde avec l'étude **Colosimo et al (2006)** qui a trouvé dans un série de 214 patients, le spasme hémifacial est idiopathique chez 73,63% , secondaire chez 26,37% dont 22,42% est post paralytique[85]. **Lorenzt** a rapporté un hémispasme post-paralytique dans 11,7 % des cas [89].

Les doses injectées :

Les doses injectées chez nos patients, varient d'une séance à une autre en fonction de l'efficacité des injections précédentes et des effets secondaires observés.

Dans notre série d'étude, on a utilisé une dose moyenne de 30 U pour chaque patient alors que la dose initiale est en moyenne de 40 U. le site d'injection le plus fréquemment injecté est les muscles orbiculaires (73%).

Suputtitada et al (2004) a utilisé dans son étude ce qui se rapproche de notre étude, une dose moyenne de 30,5U au début de traitement par la toxine contre 25U à la fin de la période de suivi. Les sites d'injection étaient surtout les muscles orbiculaires avec un pourcentage de 100%^[88]. **Sorgun et al (2014)** dans leur étude menée sur 113 patients présentant un spasme hémifacial, a utilisé une dose moyenne de 49.7 ± 21.9 U de dysport^[90].

Les effets secondaires :

Les effets secondaires qui ont été observés chez nos patients, sont peu sévères et spontanément résolutifs dans un délai moyen d'une semaine. La principale complication était le ptôsis soit 17,9%.

Nos résultats concordent avec l'étude de **Pérez-Saldaña et al (2007)** qui a révélé que parmi 46 effets secondaires signalés pendant 10 ans après traitement par la toxine, le ptosis est le plus fréquent^[91].

Une étude réalisée par **Hana Streitova (2014)** sur 9 patients présentant un spasme hémifacial, a trouvé que les effets secondaires les plus marqués après le traitement par la toxine botulique sont : la paralysie faciale (1,1%), diplopie (0,4%), ptosis (0,9%)^[92].

Aucun effet indésirable systémique n'a été signalé chez nos patients,

L'efficacité de la toxine :

Dans l'étude de **H. Mazlout et al (2013)** et comme dans notre étude, l'efficacité de la toxine botulique a été évaluée de façon subjective : le patient estimait le bénéfice obtenu via une échelle visuelle ou verbale (pas d'effet, effet modéré, effet marqué) (voir annexe N°03)

Selon nos résultats, après les injections de la toxine une régression complète ou partielle des spasmes a été observée chez la plus part des patients (96,5%), alors chez 3,6% de nos

patients aucune réponse a été enregistrée cela peut expliquer par plusieurs raisons telles que : la présence d'anticorps neutralisants, la dose injectée insuffisante ou une technique d'injection inappropriée.

H. Mazlout et al (2013) dans leur étude à propos de 25 patients qui avaient un spasme hémifacial, ont trouvé une efficacité thérapeutique chez 92 % des patients alors chez 8% ils n'ont observé aucune amélioration^[9].

➤ **Blépharospasme :**

Prévalence :

Sur la population étudiée, la prévalence du blépharospasme est de 6%,

Des valeurs supérieures ont été rapportées dans d'autres études :

En Tunisie, selon une étude prospective menée sur près de cinq ans ayant inclus 200 patients atteints de dystonie, la prévalence des patients présentant le blépharospasme est de 29%^[23]

En France, sur 150 cas index avaient une dystonie focale 38,7% ont déclaré avoir le blépharospasme^[15].

Cela peut expliquer par la taille réduite de notre échantillon et la durée courte de l'étude.

Répartition des patients selon le sexe et l'âge :

L'âge moyen des patients présentant un blépharospasme est $51,75 \pm 21,34$ ans, Les résultats montrent une égalité entre les deux sexes avec un sex ratio égale à 1.

Dans la littérature, la répartition selon le sexe et l'âge est très variable d'une étude à une autre:

En Allemagne , selon l'étude de **Hanganu Alexandru (2016)** l'âge moyen d'un échantillon de 11 patients présentant un blépharospasme est 65.04 ± 6.21 ans avec un sexe ratio H/F de 0,44^[93].

Selon l'étude du **John Fezza et al(2016)** l'âge moyen d'une groupes de 114 patients présentant un blépharospasme est $66,1 \pm 8,8$ ans avec une prédominance féminine de 80%^[94].

Les effets secondaires de la toxine botulique :

Des effets secondaires minimes ont été signalés après le traitement par la toxine chez 50 % de notre population.

Dans notre série, Les deux principales complications qui ont été observées sont : le ptosis (25%) et la diplopie (25%)

Selon l'étude d'**Albanese et al**, le ptosis est survenu chez 48,72% des patients, et la diplopie chez 7,69% patients^[87].

Selon l'étude de **S Cillino et al**, à propos de 73 patients présentant un blépharospasme, des effets secondaires locaux ont été observés chez 31% des patients le plus fréquemment signalé était le ptosis^[95].

En ce qui concerne les effets systémiques de la toxine, aucun effet n'a été signalé.

Kalra HK et al., dans leur étude à propos de 106 patients (blépharospasme et spasme hémifacial), et lui aussi n'a rencontré aucun effet systémique chez les patients^[96]

➤ **Torticolis spasmodique :**

Prévalence :

Sur le total de la population étudié, la prévalence du torticolis spasmodique est de 15%.

Des valeurs supérieures ont été trouvées dans les autres études :

En Chine, selon une étude menée sur près de trois ans ayant inclus 1480 patients, la prévalence du torticolis spasmodique était de 56,4%^[21].

En France, sur un total de 150 cas de dystonie, il y a un taux de 50% présentant une dystonie cervicale^[15]. Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, cela peut expliquer par la taille réduite de notre échantillon et la période courte de l'étude.

Répartition des patients selon le sexe et l'âge :

Dans notre série d'étude, l'âge moyen de la population du torticolis spasmodique est 44±19,66 ans, une prédominance masculine de 60% avec un sex ratio de 1,5. Elle est inférieure à celle retrouvée dans la littérature :

En Allemagne, l'étude de **Bernd Leplow et al(2017)** montrent que l'âge moyen d'un groupe de 372 patients présentant le torticolis spasmodique est 56,5 ans avec une prédominance féminine de 66,8%^[97].

Selon l'étude de **Trosch RM et al (2017)**, l'âge moyen d'un échantillon de 350 patients présentant une dystonie cervicale est $59 \pm 13,6$ ans avec une prédominance féminine de 75%^[98].

Evaluation de la sévérité du torticolis spasmodique :

La sévérité de la dystonie cervicale a été évaluée par le sous-score de cotation de la gravité clinique sur L'échelle Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (voir annexe N°04), est une échelle d'évaluation clinique quantitative, objective et subjective, multidimensionnelle de la dystonie cervicale, permet d'assurer de façon précise le suivi des patients atteints de ce type de dystonie. Elle comporte des sous-scores de cotation de la gravité clinique, de l'incapacité et de la douleur. Cette échelle a été utilisée à de nombreuses reprises comme critère d'évaluation dans de nombreuses études sur le traitement par toxine botulique, des interventions chirurgicales et plusieurs essais pharmaco-thérapeutiques^[99].

La plus part de nos patients présentaient un score élevé (24/35) avec une moyenne des score de 17,5.

Alors que **Priya Jagota et al (2016)** a trouvé dans un groupe de 20 patients avaient un torticolis spasmodique, une moyenne du score (TWSTRS) de la sévérité du torticolis de 19,55 alors 6 semaines après injection de toxine la moyenne du score était de 16,5^[100].

➤ Le délai d'apparition, et la durée de l'effet de la toxine :

Le délai d'apparition et la durée totale de la réponse thérapeutique après les injections de la toxine botulique ont été semblables chez les trois populations de notre étude soit de l'hémispasme facial, du torticolis spasmodique ou du blépharospasme, selon l'interrogatoire.

Selon la littérature, le délai d'apparition des effets cliniques de TB est de 24 à 72 heures suivant l'injection au niveau des muscles^[35].

L'effet clinique de la TB est apparu dans le même jour de l'injection chez 40,8% des patients, et après 14 jours chez 28,6%.

La durée de la réponse thérapeutique est variable, l'effet dure trois mois chez 38,8% des patients et deux mois dans 26,5% des patients.

D'après **Albanese et al**, l'effet de la toxine botulique dure 8 à 13 semaines chez les personnes présentant un blépharospasme^[87].

Selon **H. Mazlout et al (2013)**, la durée d'effet de toxine dans le spasme hémifacial varie entre deux semaines à 16 semaines^[9].

Selon l'étude **Dressler et al**, la durée d'effet de la toxine dans le traitement de torticolis spasmodique varie entre 8 et 21 semaine^[101].

Conclusion

Conclusion

L'injection de toxine botulique a prouvé son efficacité à court et à moyen terme dans le traitement des dystonies focales, elle est globalement satisfaisante chez 71% de nos sujets

La toxine botulique est bien tolérée sur le plan local et systémique. En effet, dans la littérature ainsi que dans notre étude, peu des effets secondaires sont décrits en particulier la paralysie faciale, le ptosis et la diplopie à la suite d'injection périorbiculaire.

L'effet thérapeutique transitoire et réversible de la toxine botulique représente la principale limite de l'efficacité au long terme, d'où la nécessité d'utiliser les doses minimales efficaces et d'espacer autant que possible les injections. Lorsque le traitement s'avère inefficace, le recours à d'autres traitements chirurgicaux peut être envisagé.

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

Bibliographie

Bibliographie

- [1] G. Karsenty, J. Corcos, B. Schurch, A. Ruffion, et E. Chartier-Kastler, « Chapitre C1 C-Traitement pharmacologique de l'hyperactivité détrusorienne neurologique: injections intra-détrusoriennes de toxine botulique A », *Prog. En Urol.*, vol. 17, n° 3, p. 568–575, 2007.
- [2] B. Poulain, E. Lonchamp, E. Jover, M. R. Popoff, et J. Molgó, « Mécanismes d'action des toxines et neurotoxines botuliques », in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009, vol. 136, p. S73–S76.
- [3] P. Klap, « La toxine botulique en ORL », in *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*, 2006, vol. 123, p. 306–311.
- [4] A. Durand et G. Serment, « Toxines botuliques: utilisation pratique », in *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2003, vol. 46, p. 386–388.
- [5] S. Sangla, J. M. Trocello, F. Bourdain, J. S. Vidal, G. Gallouedec, et M. Vidailhet, « Mouvements anormaux et toxine botulique en neurologie », in *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2003, vol. 46, p. 307–311.
- [6] M. Vidailhet, « La toxine botulique en Neurologie », *Rev. Médecine Interne*, vol. 26, n° 7, p. 531–533, juill. 2005.
- [7] P. Krystkowiak, « Le spasme hémifacial », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 136, p. S142–S145, mai 2009.
- [8] S. D. Waldman, « 12 - Torticolis spasmodique », in *Syndromes Dououreux Atypiques (Deuxième édition)*, Paris: Elsevier Masson, 2010, p. 73–76.
- [9] H. Mazlout *et al.*, « Efficacité et tolérance de la toxine botulique dans l'hémispasme facial », *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 36, n° 3, p. 242–246, mars 2013.
- [10] A. Y. Lu, J. T. Yeung, J. L. Gerrard, E. M. Michaelides, R. F. Sekula, et K. R. Bulsara, « Hemifacial spasm and neurovascular compression », *Sci. World J.*, vol. 2014, 2014.
- [11] R. G. Auger et J. P. Whisnant, « Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted county, Minnesota, 1960 to 1984 », *Arch. Neurol.*, vol. 47, n° 11, p. 1233–1234, 1990.
- [12] B. I. Karp et K. Alter, « Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm », *Semin. Neurol.*, vol. 36, n° 1, p. 84–91, févr. 2016.
- [13] N. Chaudhry, A. Srivastava, et L. Joshi, « Hemifacial spasm: The past, present and future », *J. Neurol. Sci.*, vol. 356, n° 1–2, p. 27–31, sept. 2015.
- [14] J. M. Solano Atehortúa, S. P. Isaza Jaramillo, A. Rendón Bañol, et O. Buritica Henao, « Prevalence of Dystonia in Antioquia, Colombia », *Neuroepidemiology*, vol. 46, n° 2, p. 137–143, 2016.

- [15] C.-M. Dhaenens *et al.*, « Clinical and genetic evaluation in a French population presenting with primary focal dystonia », *Mov. Disord.*, vol. 20, n° 7, p. 822–825, 2005.
- [16] A. M. Papantonio *et al.*, « Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of foggia, southern Italy: a service-based study », *Neuroepidemiology*, vol. 33, n° 2, p. 117–123, 2009.
- [17] C. H. F. Camargo, L. Cattai, et H. A. G. Teive, « Pain relief in cervical dystonia with botulinum toxin treatment », *Toxins*, vol. 7, n° 6, p. 2321–2335, 2015.
- [18] B. Nilsen, K.-D. Le, et E. Dietrichs, « Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway », *Neurology*, vol. 63, n° 8, p. 1532–1533, oct. 2004.
- [19] L. Williams *et al.*, « Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland », *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, n° 1, p. 73–81, 2017.
- [20] E. S. of D. in E. (ESDE) C. Group, « A prevalence study of primary dystonia in eight European countries », *J. Neurol.*, vol. 247, n° 10, p. 787–792, 2000.
- [21] L. Wang, Y. Chen, B. Hu, et X. Hu, « Late-onset primary dystonia in Zhejiang province of China: a service-based epidemiological study », *Neurol. Sci.*, vol. 37, n° 1, p. 111–116, 2016.
- [22] S. Matsumoto, M. Nishimura, H. Shibasaki, et R. Kaji, « Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries », *Mov. Disord.*, vol. 18, n° 10, p. 1196–1198, 2003.
- [23] H. Benrhouma, I. Kraoua, H. Klaa, A. Rouissi, I. Turki, et N. Gouider-Khouja, « Aspects cliniques et thérapeutiques des dystonies en Tunisie: étude prospective sur cinq ans », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 169, n° 1, p. 47–52, 2013.
- [24] L. Benichou, D. Labbe, C. Le Louarn, et P. Guerreschi, « Séquelles de paralysie faciale et toxine botulique », *Ann. Chir. Plast. Esthét.*, vol. 60, n° 5, p. 377–392, oct. 2015.
- [25] A. Lespargot, « Bref historique de la toxine botulique », *Mot. Cérébrale Réadapt. Neurol. Dév.*, vol. 26, n° 4, p. 147–160, déc. 2005.
- [26] A. BOUNAKHLA, « Aspect thérapeutique de la toxine botulique », PhD Thesis, 2016.
- [27] D. Dressler et P. Roggenkaemper, « A brief history of neurological botulinum toxin therapy in Germany », *J. Neural Transm.*, vol. 124, n° 10, p. 1217–1221, 2017.
- [28] C. Connan, « Neurotoxinogénèse et Passage des neurotoxines botuliques à travers la barrière intestinale », PhD Thesis, Université Paris Sud-Paris XI, 2013.
- [29] M. Médina, « Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées », p. 123.

- [30] M. Espelund et D. Klaveness, « Botulism outbreaks in natural environments - an update », *Front. Microbiol.*, vol. 5, p. 287, 2014.
- [31] A. T. Carter et M. W. Peck, « Genomes, neurotoxins and biology of *Clostridium botulinum* Group I and Group II », *Res. Microbiol.*, vol. 166, n° 4, p. 303-317, mai 2015.
- [32] J.-C. Marvaud, S. Raffestin, et M. R. Popoff, « Le botulisme : agent, mode d'action des neurotoxines botuliques, formes d'acquisition, traitement et prévention », *C. R. Biol.*, vol. 325, n° 8, p. 863-878, août 2002.
- [33] I. A. Jeffery et S. Karim, « Botulism », 2017.
- [34] B. Poulain, « La neurotoxine botulinique », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 166, n° 1, p. 7-20, janv. 2010.
- [35] P. Grise, Y. Daoudi, Y. Tanneau, et L. Sibert, « Principes d'action et indication de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale », *Ann. Urol.*, vol. 39, n° 3, p. 105-115, juin 2005.
- [36] B. Poulain et Y. Humeau, « Le mode d'action des neurotoxines botuliques : aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires », *Ann. Réadapt. Médecine Phys.*, vol. 46, n° 6, p. 265-275, juill. 2003.
- [37] A. Mazdar *et al.*, « Quelle est la place de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de prostate? », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 24, 2016.
- [38] S. Lemièrre et S. B. des Varannes, « Actions pharmacologiques et intérêt thérapeutique de la toxine botulique dans les affections du tube digestif », *Gastroenterol Clin Biol*, vol. 23, p. 229-237, 1999.
- [39] G. AMARENCO et A. DURAND, « Toxines botuliques: mode d'action: Toxine botulique et pelvi-périnéologie », *Corresp. En Pelvi-Périnéologie*, n° 2, p. 6-7, 2003.
- [40] J. Molgó, C. Colasante, E. Benoit, et B. Poulain, « Rappels structuraux et fonctionnels de la jonction neuromusculaire squelettique », in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009, vol. 136, p. S55-S60.
- [41] P. Guiheneuc, « Synapse neuromusculaire: mécanismes moléculaires de la libération vésiculaire de l'acétylcholine », in *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2003, vol. 46, p. 276-280.
- [42] A. Nassri et Z. Ramzan, « Pharmacotherapy for the management of achalasia: Current status, challenges and future directions », *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, vol. 6, n° 4, p. 145-155, nov. 2015.
- [43] R. Kumar, H. P. Dhaliwal, R. V. Kukreja, et B. R. Singh, « The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems », *Semin. Neurol.*, vol. 36, n° 1, p. 10-19, févr. 2016.

- [44] M. Pirazzini, O. Rossetto, R. Eleopra, et C. Montecucco, « Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology », *Pharmacol. Rev.*, vol. 69, n° 2, p. 200–235, avr. 2017.
- [45] F. Delahaye, G. Schiavo, F. Doussau, O. Rossetto, C. Montecucco, et B. Poulain, « Modes d'action moléculaire des neurotoxines botuliques et tétaniques », *Med Sci*, vol. 12, p. 175–82, 1996.
- [46] P. Carrelet, G. Bollini, J. Mancini, et B. Chabrol, « Traitement de l'enfant infirme moteur cérébral par la toxine botulique A: mode d'action, place des injections dans la prise en charge », *Arch. Pédiatrie*, vol. 9, n° 9, p. 928–933, 2002.
- [47] F. Scaglione, « Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice », *Toxins*, vol. 8, n° 3, mars 2016.
- [48] C. Beylot, « Les différentes toxines botuliques et leurs spécificités », in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009, vol. 136, p. S77–S85.
- [49] J. Jankovic, « Botulinum toxin: State of the art », *Mov. Disord.*, 2017.
- [50] J. Park, M. S. Lee, et A. R. Harrison, « Profile of Xeomin®(incobotulinumtoxinA) for the treatment of blepharospasm », *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ*, vol. 5, p. 725, 2011.
- [51] S. Sangla, *Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie EMC*. Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 2006.
- [52] J. L. Ton, H. A. Patel, R. C. Bates, et W. M. Ahmad, « Process and system for obtaining botulinum neurotoxin », août-2017.
- [53] J. Frevert, « Response to Commentary by W. Jost on: Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products », *Drugs RD*, vol. 15, n° 2, p. 217–218, juin 2015.
- [54] J. Jankovic et M. F. Brin, « Therapeutic uses of botulinum toxin », *N. Engl. J. Med.*, vol. 324, n° 17, p. 1186–1194, 1991.
- [55] P. K. Nigam et A. Nigam, « Botulinum toxin », *Indian J. Dermatol.*, vol. 55, n° 1, p. 8, 2010.
- [56] Ranoux, Gury C, *Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique*. Marseille: Solal éditeur, 2002.
- [57] A. B. Scott et D. Suzuki, « Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey », *Mov. Disord.*, vol. 3, n° 4, p. 333–335, 1988.
- [58] B. A. Herrero, A. E. Ecklund, C. S. Streett, D. F. Ford, et J. K. King, « Experimental botulism in monkeys—a clinical pathological study », *Exp. Mol. Pathol.*, vol. 6, n° 1, p. 84–95, 1967.

- [59] H. Montil, L. Avril, H. Dabernat, et F. Denis, « Bactériologie clinique 2 ème édition », 1992.
- [60] M. Simonetta-Moreau, « Les indications neurologiques de la toxine botulique en 2009 », *Neurol. Com.*, vol. 1, n° 5, p. 155–158, 2009.
- [61] C. Hugeron et P. Denys, « Actualités sur l'utilisation des toxines botuliques », *EMC-Podol.-Kinésithérapie*, vol. 1, n° 1, p. 30–37, 2004.
- [62] M. H. Marion, « Traitement des dystonies », *Presse Med.*, vol. 28, n° 6, p. 312–5, 1999.
- [63] J. F. Baizabal-Carvallo, J. Jankovic, et E. Pappert, « Flu-like symptoms following botulinum toxin therapy », *Toxicon*, vol. 58, n° 1, p. 1–7, 2011.
- [64] R. Benecke, « Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity », *BioDrugs*, vol. 26, n° 2, p. e1–e9, 2012.
- [65] M. Orsini *et al.*, « Botulinum neurotoxin type A in neurology: update », *Neurol. Int.*, vol. 7, n° 2, 2015.
- [66] E. Moser, K. M. Ligon, C. Singer, et K. D. Sethi, « Botulinum toxin A (Botox) therapy during pregnancy », in *Neurology*, 1997, vol. 48, p. 69008–69008.
- [67] D. Truong, M. Hallett, C. Zachary, et D. Dressler, *Toxine Botulique thérapeutique: Guide d'utilisation*. John Libbey Eurotext, 2017.
- [68] J.-L. Dubosa et M. Messinab, « Actualités sur l'utilisation de la toxine botulique pour le traitement des dystonies et autres indications: Update on botulinum toxin for dystonia and other indications », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 9, n° 90, p. 31–39, 2009.
- [69] K. E. Green, D. Rastall, et E. Eggenberger, « Treatment of Blepharospasm/Hemifacial Spasm », *Curr. Treat. Options Neurol.*, vol. 19, n° 11, p. 41, 2017.
- [70] H. A. Jinnah et S. A. Factor, « Diagnosis and treatment of dystonia », *Neurol. Clin.*, vol. 33, n° 1, p. 77–100, 2015.
- [71] P. Lolekha, A. Choolam, et K. Kulkantrakorn, « A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques », *Neurol. Sci.*, vol. 38, n° 11, p. 2031–2036, 2017.
- [72] P. Kaynak-Hekimhan, « Noncosmetic Periocular Therapeutic Applications of Botulinum Toxin », *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, vol. 17, n° 2, p. 113–120, 2010.
- [73] R. R. Mills et F. L. Pagan, « Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A », *Patient Prefer. Adherence*, vol. 9, p. 725, 2015.

- [74] O. Messouak et F. Belahsen, « Dystonies focales: intérêts des injections de la toxine botulique », 2007.
- [75] J. Gravel et P. Boudreault, « Utilisation de la toxine botulinique dans les pathologies spastiques », *Pharmactuel*, vol. 33, n° 5, 2000.
- [76] M. F. Contarino *et al.*, « Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin », *Front. Neurol.*, vol. 8, p. 35, 2017.
- [77] « hemiop1 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://infodystonie.pagesperso-orange.fr/idthort1.htm>. [Consulté le: 23-mai-2018].
- [78] S. Périé et J. L. St Guily, « Indications de la neurotoxine botulique A en neuro-ORL », in *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2003, vol. 46, p. 375–379.
- [79] S. Gn et A. Nag, « Management of Oromandibular Dystonia: A Case Report and Literature Update », *Case Rep. Dent.*, vol. 2017, 2017.
- [80] A. Chenet *et al.*, « Efficacité des injections intradétrusoriennes répétées de toxine A dans l'hyperactivité vésicale d'origine neurologique », in *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 2007, vol. 50, p. 651–660.
- [81] M. Gonce, « Le tremblement essentiel ».
- [82] S. O. G. de la Tourette, « Syndrome », *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 21, p. 48–52, 1994.
- [83] H. Somma-Mauvais, S. Soulayrol, A. Duvocelle, J.-P. Azulay, et J.-L. Gastaut, « Prise en charge de la crampe de l'écrivain: 14 ans d'expérience de la toxine botulique », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 166, n° 6-7, p. 630–638, 2010.
- [84] A.BERTHE et M.-K.C, « Réflexion à propos de la rééducation de la " crampe de l'Ecrivain" ». 1997.
- [85] C. Colosimo *et al.*, « A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm », *Arch. Neurol.*, vol. 63, n° 3, p. 441–444, 2006.
- [86] S. Jariyakosol, P. Hirunwiwatkul, S. Lerdlum, et C. Phumratrapin, « Prevalence and Associated Factors of Neurovascular Contact in Patients With Hemifacial Spasm », *Asia-Pac. J. Ophthalmol.*, vol. 4, n° 4, p. 212–215, 2015.
- [87] A. Albanese, C. Colosimo, D. Carretta, A. Dickmann, A. R. Bentivoglio, et P. Tonali, « Botulinum toxin as a treatment for blepharospasm, spasmodic torticollis and hemifacial spasm », *Eur. Neurol.*, vol. 32, n° 2, p. 112–117, 1992.
- [88] A. Suputtitada, K. Phanthumchinda, C. Locharernkul, et N. C. Suwanwela, « Hemifacial spasm: results of treatment with low dose botulinum toxin injection », *J.-Med. Assoc. Thail.*, vol. 87, n° 10, p. 1205–1211, 2004.

- [89] I. T. Lorentz, « Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 2, n° 2, p. 132–135, 1995.
- [90] M. H. Sorgun, R. Yilmaz, Y. A. Akin, F. N. Mercan, et M. C. Akbostanci, « Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 22, n° 8, p. 1319–1325, 2015.
- [91] M. T. Pérez-Saldana, V. Parkhutik, M. E. Boscá-Blasco, B. Claramonte, et J. A. Burguera-Hernández, « Hemifacial spasm: over 10 years of treatment with botulinum toxin », *Rev. Neurol.*, vol. 45, n° 10, p. 582–586, 2007.
- [92] H. Streitová et M. Bareš, « Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A: retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years », *Acta Neurol. Belg.*, vol. 114, n° 4, p. 285–291, 2014.
- [93] H. Alexandru *et al.*, « Grey Matter Microstructural Integrity Alterations in Blepharospasm Are Partially Reversed by Botulinum Neurotoxin Therapy », *PLoS One*, vol. 11, n° 12, p. e0168652, 2016.
- [94] J. Fezza, J. Burns, J. Woodward, D. Truong, T. Hedges, et A. Verma, « A cross-sectional structured survey of patients receiving botulinum toxin type A treatment for blepharospasm », *J. Neurol. Sci.*, vol. 367, p. 56–62, 2016.
- [95] S. Cillino *et al.*, « Long-term efficacy of botulinum toxin A for treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and spastic entropion: a multicentre study using two drug-dose escalation indexes », *Eye*, vol. 24, n° 4, p. 600, 2010.
- [96] H. K. Kalra et E. H. Magoon, « Side effects of the use of botulinum toxin for treatment of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm », *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*, vol. 21, n° 5, p. 335–338, 1990.
- [97] B. Leplow, A. Eggebrecht, et J. Pohl, « Treatment satisfaction with botulinum toxin: a comparison between blepharospasm and cervical dystonia », *Patient Prefer. Adherence*, vol. 11, p. 1555, 2017.
- [98] R. M. Trosch *et al.*, « Multicenter observational study of abobotulinumtoxinA neurotoxin in cervical dystonia: the ANCHOR-CD registry », *J. Neurol. Sci.*, vol. 376, p. 84–90, 2017.
- [99] D. Gayraud et F. Viallet, « Évaluation d'une dystonie cervicale. Utilité des échelles d'évaluation: échelle TWSTRS », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 164, n° 12, p. F263–F274, 2008.
- [100] P. Jagota *et al.*, « Impact of neu-botulinumtoxinA on the severity and quality of life of cervical dystonia patients », *Tremor Hyperkinetic Mov.*, vol. 6, 2016.
- [101] D. Dressler, P. Tacik, et F. A. Saberi, « Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects », *J. Neural Transm.*, vol. 122, n° 2, p. 297–300, 2015.

- [102] D. Gayraud et F. Viallet, « Évaluation d'une dystonie cervicale. Utilité des échelles d'évaluation: échelle TWSTRS », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 164, n° 12, p. F263–F274, 2008.

Annexes

Annexes

Annexe N°01 : Fiche d'enquête.

QUESTIONNAIRE POUR LES PATIENTS TRAITES PAR LA TOXINE BOTULIQUE (DYSPORE)	
Date :	
Identification des patients :	
Nom :	sexe: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Prénom :	
Age :	poids : taille :
Adresse :	profession :
Hospitalisé: oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	N°de téléphone :
ATCD :	
Médicaux :	
Chirurgicaux :	
Prise d'autres médicaments :	oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Quels médicaments :	
Maladie :	
Diagnostic : -dystonie cervicale <input type="checkbox"/>	type :
-dystonie faciale <input type="checkbox"/>	type :
Cause de déclenchement :	traumatisme <input type="checkbox"/> génétique <input type="checkbox"/>
	Stress <input type="checkbox"/> idiopathique <input type="checkbox"/>
Indication de traitement :	
-Gène fonctionnelle :	quotidienne <input type="checkbox"/> esthétique <input type="checkbox"/>
-Gène spasmodique :	<input type="checkbox"/>

Traitement :

Médicament : toxine botulique A(dysport)

Date de première injection :.....

Première dose injecté :.....

Muscle traité :.....

Dose totale :.....

Nombre de séance :.....

Début de l'effet :.....

Pic d'efficacité :.....

Duré d'efficacité :.....

Effets secondaires :

-locaux :.....

.....

-généraux :.....

Niveau de satisfaction :

-amélioration de qualité de vie :Très satisfait peu satisfait non satisfait **-acte médicale :**Très satisfait peu satisfait non satisfait

Annexe N°02 : Jankovic Rating Scale (JRS)

Severity of spasm

Grade Definition

- 0 No spasm
- 1 Mild spasm at stimulation only
- 2 Visible spasm without impairment of daily life
- 3 Visible spasm with impairment of daily life
- 4 Severe Spasm with impairment of daily life

Eyelid closing force

Grade Definition

- 1 Flaccid
- 2 Overcome with minimum resistance
- 3 Overcome with moderate resistance
- 4 Normal strength

Functional visual status

Grade Definition

- 1 Functional blindness
 - 2 Dependent; unable to go out alone
 - 3 Poor function; unable to watch TV, read or drive
 - 4 Moderate function; unable to read but able to work
 - 5 Inconvenience; intermittent discomfort but able to drive, work
 - 6 Normal
-

Annexe N°03: échelle subjective d'évolution de la réponse au TB pour le spasme hémifacial^[9].

- Grade 1 : pas d'effet (les spasmes gardent la même fréquence et la même intensité avec gêne socioprofessionnelle importante) ;
- Grade 2 : effet modéré (réduction de la fréquence et la durée des spasmes avec retentissement peu important sur les activités quotidiennes et en milieu professionnel)
- Grade 3 : effet marqué (disparition des spasmes avec une bonne reprise des activités quotidiennes et au travail).

AnnexeN°04 : échelle TWSTRS

I. Torticollis Severity Scale (MAXIMUM = 35)							
A. Maximal Excursion	Rate maximum amplitude of excursion asking patient not to oppose the abnormal movement; examiner may use distracting or aggravating maneuvers. When degree of deviation is between scores, choose the higher of the two.						SCORE
1. Rotation	0	1	2	3	4	/	
2. Laterocollis	0	1	2	3		/	
3. Anterocollis or Retrocollis	0	1	2	3	/	/	
a. Anterocollis	0	1	2	3	/	/	
b. Retrocollis	0	1	2	3	/	/	
4. Lateral shift	0	1	/	/	/	/	
5. Sagittal shift	0	1	/	/	/	/	
B. Duration Factor (Weighted x 2)	0	1 (x 2)	2 (x 2)	3 (x 2)	4 (x 2)	5 (x 2)	
C. Effect of Sensory Tricks	0	1	2	/	/	/	
D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement	0	1	2	3	/	/	
E. Range of Motion	0	1	2	3	4	/	
F. Time	0	1	2	3	4	/	
SUBTOTAL SEVERITY							
II. Disability Scale (MAXIMUM = 30)							
A. Work	0	1	2	3	4	5	
B. Activities of Daily Living	0	1	2	3	4	5	
C. Driving	0	1	2	3	4	5	
D. Reading	0	1	2	3	4	5	
E. Television	0	1	2	3	4	5	
F. Activities Outside the Home	0	1	2	3	4	5	
SUBTOTAL DISABILITY							
III. Pain Scale (MAXIMUM = 20)							
A. Severity of Pain (worst + best + (2*usual))/4	Best ____		Worst ____		Usual ____		
B. Duration of Pain	0	1	2	3	4	5	
C. Disability Due to Pain	0	1	2	3	4	5	
INJECTION RECORD ON REVERSE SIDE							SUBTOTAL PAIN
TOTAL TWSTRS SCORE							

Annexe N°05 : échelle TWSTRS

Score 1 - SÉVÉRITÉ (/35)
<p>A/ Amplitude maximale du mouvement (spontané lié à la dystonie cervicale) L'amplitude maximale est déterminée en demandant au patient de laisser sa tête dévier complètement, sans résistance ni utilisation de gestes antagonistes, après des manœuvres d'activation, lors de la marche et en position assise. Lorsque le degré de déviation se situera entre deux cotations, on choisira la plus élevée.</p>
<p>1) Rotation G/D 0 - aucun 1 - légère < 1/4 rotation (1-22°) 2 - modérée 1/4 < < 1/2 rotation (23-45°) 3 - moyenne 1/2 < < 3/4 rotation (46-67°) 4 - sévère > 3/4 rotation (68-90°)</p>
<p>2) Latérocolis, inclinaison G/D, exclure l'élevation de l'épaule 0 - aucune 1 - légère 1-15° 2 - moyenne 16-35° 3 - sévère > 35°</p>
<p>3) Antécolis, rétrocolis (antécolis ou rétrocolis sur 3) • Antécolis 0 - aucune 1 - déviation légère du menton vers le bas 2 - déviation moyenne (mi-distance) 3 - déviation sévère (touche sternum) • Rétrocolis 0 - aucune 1 - déviation légère du menton en haut 2 - déviation moyenne (mi-distance) 3 - déviation sévère (contre nuque)</p>
<p>4) Glissement latéral droit/gauche 0 - absent 1 - présent</p>
<p>5) Glissement antérieur/postérieur 0 - absent 1 - présent</p>
<p>B/ Durée (pondérée d'un coefficient 2, donc de 0 à 10) L'examineur donnera une note globale estimée lors de l'examen standardisé, après avoir évalué l'amplitude maximale de mouvement, pondérée d'un coefficient 2. 0 - pas de déviation 1 - déviation occasionnelle < 25 % temps, le plus souvent sous maximale 2 - déviation occasionnelle < 25 % temps, le plus souvent maximale - ou déviation intermittente (25 % < < 50 %), le plus souvent sous-maximale 3 - déviation intermittente (25 % < < 50 %), le plus souvent maximale - ou déviation fréquente (50 % < < 75 %), le plus souvent sous-maximale 4 - déviation fréquente (50 % < < 75 %), le plus souvent maximale - ou déviation constante (> 75 %), le plus souvent sous-maximale 5 - déviation constante (> 75 %), le plus souvent maximale</p>
Score 1 - SÉVÉRITÉ (/35) - suite
<p>C/ Effets geste antagoniste Ceux du patient (s'il en a), ou proposé par le praticien : 0 - soulagement complet par un ou plusieurs gestes antagonistes 1 - soulagement partiel par les aides sensorielles 2 - peu ou pas d'effet des aides sensorielles</p>
<p>D/ Élévation de l'épaule 0 - absente 1 - légère < 1/3 amplitude, intermittente ou constante 2 - modérée 1/3 < < 2/3 amplitude et constante ou sévère > 2/3 amplitude et intermittente 3 - sévère > 2/3 amplitude et constante</p>
<p>E/ Amplitude du mouvement actif (sans l'aide de gestes antagonistes) 0 - capable de bouger la tête jusqu'à la position opposée maximale 1 - capable de bouger la tête bien au-delà de la ligne médiane, mais pas maximale 2 - capable de bouger la tête jusqu'à ligne médiane, à peine au-delà 3 - capable de bouger la tête jusqu'à ligne médiane, sans la franchir 4 - mouvement de la tête faible ou absent à partir de la posture dystonique</p>
<p>F/ Temps en position médiane Durée pendant laquelle le patient est capable de maintenir la tête à ± 10° de la position neutre sans utiliser de gestes antagonistes (moyenne des deux essais). 0 - plus de 60 secondes 1 - 46 à 60 secondes 2 - 31 à 45 secondes 3 - 16 à 30 secondes 4 - moins de 15 secondes</p>
<p>Score de gravité total : Somme de A à F sur 35 (maximum)</p>
Score 2 - HANDICAP FONCTIONNEL (/30)
<p>1) Travail (professionnel ou ménager) 0 - aucune difficulté 1 - conforme aux attentes normales, exécution au niveau habituel, légère perturbation liée à la dystonie cervicale 2 - la plupart des activités ne sont pas limitées, certaines activités sont très difficiles ou gênées mais restent possibles avec un niveau de performance inférieur 3 - travail avec un niveau de performance inférieur à la normale, la plupart des activités sont gênées, toutes sont possibles avec un niveau de performance inférieur 4 - incapacité d'assurer un travail volontaire ou rémunéré, toujours capable de réaliser des tâches domestiques de manière satisfaisante 5 - capacité très faible ou nulle de réaliser un travail</p>
<p>2) Activités de la vie quotidienne (par exemple : s'habiller, manger, faire sa toilette, se laver, se raser, se maquiller ...) 0 - aucune difficulté 1 - activités non limitées, malgré une légère interférence liée au torticolis 2 - la plupart des activités ne sont pas limitées, certaines activités sont très difficiles ou gênées mais restent possibles grâce aux aides sensorielles 3 - la plupart des activités sont difficiles ou gênées mais encore possibles, aidées par les stimuli sensoriels complexes (extrêmes) 4 - toutes les activités sont difficiles, certaines sont impossibles ou nécessitent une assistance 5 - dépend d'un tiers pour la plupart des tâches visant à prendre soin de sa personne</p>

<p>3) Conduite de véhicules</p> <p>0 - aucune difficulté (ou n'a jamais conduit)</p> <p>1 - aptitude à la conduite non limitée, mais gênée par le torticolis</p> <p>2 - aptitude à la conduite non limitée, mais nécessite des aides sensorielles (telles que se toucher le menton ou le visage, se tenir contre l'appui tête) pour contrôler le torticolis</p> <p>3 - conduite possible uniquement sur de courtes distances</p> <p>4 - conduite généralement impossible à cause du torticolis</p> <p>5 - impossibilité de conduire ou de faire de long parcours en tant que passager à cause du torticolis</p>
<p>4) Lecture</p> <p>0 - aucune difficulté</p> <p>1 - aptitude à la lecture non limitée en position assise normale, mais gênée par le torticolis</p> <p>2 - aptitude à la lecture non limitée en position assise normale, mais nécessite des aides sensorielles pour contrôler le torticolis</p> <p>3 - aptitude à la lecture non limitée mais nécessite des aides sensorielles complexes, ou uniquement en positions autre qu'assise (position allongée)</p> <p>4 - aptitude à la lecture limitée malgré les aides sensorielles à cause du torticolis</p> <p>5 - incapable de lire plus que quelques phrases à cause du torticolis</p>
<p>5) Télévision</p> <p>0 - aucune difficulté</p> <p>1 - aptitude à regarder la télévision non limitée en position assise, mais gênée par le torticolis</p> <p>2 - aptitude à regarder la télévision non limitée en position assise normale, mais nécessite des aides sensorielles pour contrôler le torticolis</p> <p>3 - aptitude à regarder la télévision non limitée mais nécessite des aides sensorielles complexes, ou uniquement en positions autre qu'assise (position allongée)</p> <p>4 - aptitude à regarder la télévision limitée malgré les aides sensorielles à cause du torticolis</p> <p>5 - incapable de regarder la télévision plus que quelques minutes à cause du torticolis</p>
<p>6) Activités hors du domicile (par exemple faire des courses, se promener, aller au cinéma ou au restaurant et activités de loisirs)</p> <p>0 - aucune difficulté</p> <p>1 - activités non limitées, mais gênées par le torticolis</p> <p>2 - activités non limitées, mais dont l'accomplissement nécessite des aides sensorielles simples</p> <p>3 - se livre à des activités extérieures uniquement en présence d'un tiers à cause du torticolis</p> <p>4 - activités extérieures limitées, certaines activités sont impossibles ou abandonnées à cause du torticolis</p> <p>5 - pratiquement jamais d'activités extérieures</p>
<p>Score handicap fonctionnel : somme de 1 à 6 (0 à 5 par items), maximum 30</p>
<p>Score 3 – DOULEURS (/20)</p>
<p>1) Sévérité de la douleur (dans le nycthémère)</p> <p>Noter l'intensité de la douleur cervicale au cours de la semaine écoulée, sur une échelle de 0 à 10, la note 0 correspondant à l'absence de douleur et la note 10 à la douleur la plus insupportable (ou maximale)</p> <p>Douleur habituelle de 0-10</p> <p>Douleur la moins forte de 0-10</p> <p>Douleur la pire de 0-10</p> <p>Score: (2*usuelle + mieux + pire)/4 de 0-10</p>
<p>2) Durée des douleurs cervicales</p> <p>0 - aucune douleur</p> <p>1 - douleur présente < 10% du temps</p> <p>2 - douleur présente 10 < < 25 % du temps</p>
<p>Score 3 – DOULEURS (/20) - suite</p>
<p>3 - douleur présente 25 < < 50 % du temps</p> <p>4 - douleur présente 50 < < 75 % du temps</p> <p>5 - douleur présente > 75 % du temps</p>
<p>3) Contribution de la douleur au handicap</p> <p>0 - pas de limitation ou de perturbation liée à la douleur</p> <p>1 - la douleur n'est pas gênante mais constitue une cause d'incapacité</p> <p>2 - la douleur perturbe la réalisation de certaines activités, mais ne contribue pas notablement à l'incapacité</p> <p>3 - la douleur contribue en partie au handicap (moins de 50%), mais pas en totalité</p> <p>4 - la douleur est une source majeure de handicap (>50%), mais non exclusive</p> <p>5 - la douleur est la source principale de handicap, sans la douleur la plupart des activités compromises pourraient être réalisées correctement malgré la déviation de la tête</p>
<p>Score de douleur total : Somme de 1 à 3, maximum 20</p>
<p>SCORE GLOBAL : Somme des 3 scores, maximum 85</p>

Annexe06 :Grille notation de l'échelle TWSTRS^[102].

Score 1 – SÉVÉRITÉ (/35)												
A/ Amplitude maximale du mouvement (/12)												
1) Rotation G/D	0	1	2	3	4							
2) Latérocolis, inclinaison G/D	0	1	2	3								
3) Antécolis, rétrocolis												
Antécolis	0	1	2	3								
ou												
Rétrocolis	0	1	2	3								
4) Glissement latéral D/G	0	1										
5) Glissement antérieur/postérieur	0	1										
B/ Durée (pondérée * 2) (5)/10	0 (1)	2 (2)	4 (3)	6 (4)	8 (5)							
C/ Effets du geste antagoniste (/2)	0	1	2									
D/ Élévation de l'épaule (/3)	0	1	2	3								
E/ Amplitude du mouvement (/4)	0	1	2	3	4							
F/ Temps en position médiane (/4)	0	1	2	3	4							
Score 2 – HANDICAP FONCTIONNEL (/30)												
1) Travail				0	1	2	3	4	5			
2) Activités de la vie quotidienne				0	1	2	3	4	5			
3) Conduite				0	1	2	3	4	5			
4) Lecture				0	1	2	3	4	5			
5) Télévision				0	1	2	3	4	5			
6) Activités extérieures				0	1	2	3	4	5			
Score 3 - DOULEURS (/20)												
1) Sévérité de la douleur (dans le nyctémère) (0-10)												
Usuelle	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Au mieux	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Au pire	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<i>(2*usuelle + mieux + pire) (/4)</i>												
2) Durée des douleurs cervicales (0-5)							0	1	2	3	4	5
3) Contribution de la douleur au handicap (0-5)							0	1	2	3	4	5
SCORE GLOBAL /85 (1/35 +2/30 +3/20)												

Résumé :

Introduction : Devant les échecs des thérapeutiques médico-chirurgicales dans les mouvements anormaux, l'utilisation de la toxine botulique en première intention s'est révélée une modalité thérapeutique intéressante. L'objectif de cette étude est d'évaluer le traitement à base de TB dans les dystonies focales cervicales et faciales des patients suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen, et de déterminer la fréquence de ces mouvements anormaux. **Patients et méthodes :** c'est une étude descriptive rétro-prospective réalisée entre septembre 2017 et mars 2018 au niveau du service de neurologie du CHU Tlemcen. **Résultats :** sur un total de 67 patients présentant une dystonie focale, 14,9% d'entre eux présentaient une dystonie cervicale et 85% avaient une atteinte faciale dont le spasme hémifacial a été le motif le plus fréquent (69%) suivi par le blépharospasme (6%). La durée totale de l'efficacité thérapeutique était de 03mois chez 38,8% des patients. La réponse était satisfaisante chez 71% des patients. Les effets secondaires les plus signalés sont le ptôsis et la diplopie. Aucune complication systémique n'a été notée.

Conclusion : la toxine botulique a prouvé son efficacité à court et à moyen terme dans le traitement des dystonies focales, et sa bonne tolérance sur le plan local et systémique. L'effet transitoire reste la principale limite de l'efficacité à long terme.

Mots clés : Toxine botulique, dystonie cervicale, spasme hémifacial, blépharospasme , CHU Tlemcen.

Abstract:

Introduction: In view of the failures of medico-surgical therapies in Movement disorders, the first-line use of botulinum toxin is an interesting therapeutic modality. The objective of this study is to evaluate the treatment with BT in cervical and facial focal dystonia of patients followed in the neurology department of Tlemcen UHC, and to determine the frequency of these abnormal movements. **Patients and methods:** this is a descriptive, retro-prospective study conducted between September 2017 and March 2018 in the neurology department of Tlemcen UHC

Results: Of a total of 67 patients with focal dystonia, 14.9% of whom had cervical dystonia and 85% had a focal dystonia whose hemifacial spasm as the most common (69%) followed by Blepharospasm (6%). The total duration of the therapeutic response was 03 months in 38.8% of patients. The response is satisfactory in 71% of patients. The most reported side effects are ptosis and diplopia. No systemic complication was noted. **Conclusion:** TB has proved his efficiency in the treatment of focal dystonia at short and medium term, and her good tolerance on the local and systemic level. The transient effect remains the main limit of long term efficiency

Key words: botulinum toxin, cervical dystonia, hemifacial spasm, blepharospasm, Tlemcen UHC.

ملخص

مقدمة: نظرا لفشل العلاجات الطبية والجراحية في اضطرابات الحركة ، قد اصبح استخدام ذيفان السجقية علاج اولي و طريقة علاجية مثيرة للاهتمام. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم استخدام ذيفان السجقية في علاج خلل التوتر العنقي والوجهي للمرضى المتابعين في قسم الأمراض العصبية في مستشفى جامعة تلمسان وتحديد تواتر اضطرابات الحركة المرضي والأساليب: دراسة وصفية ، مستقبلية ، أجريت بين سبتمبر 2017 ومارس 2018 على مستوى قسم الأمراض العصبية في مستشفى جامعة تلمسان.

النتائج: من إجمالي 67 مريضاً يعانون من خلل التوتر العضلي، 14.9% منهم يعانون من خلل التوتر العنقي و 85% من خلل التوتر الوجهي والذي منه تشنج نصف الوجه الذي يعتبر النمط الأكثر شيوعاً (69%) يليه تشنج الجفن (6%). مدة الاستجابة العلاجية عند 38.8% من المرضى هي 3 أشهر ، وكانت الاستجابة مرضية عند 71% من المرضى. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي تدلي الجفون وازدواج الرؤية. لم يلاحظ أي تعقيد النظامية.

الاستنتاج: لقد اثبت ذيفان السجقية فعاليته علي المدى القصير والمتوسط في علاج خلل التوتر البوري ، و فعاليته الجيدة على المستوى المحلي والنظامي. التأثير العابر هو القيد الرئيسي للفعالية على المدى الطويل.

الكلمات المفتاحية: ذيفان السجقية ، خلل التوتر العنقي ، تشنج نصف الوجه ، تشنج الجفن . مستشفى جامعة تلمسان

