



DEPARTEMENT DE MEDECINE

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

THÈME :

La toxine botulique chez l'enfant paralysie cérébrale.
Service de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle CHU TLEMCEM
De 2000 à 2022.

Présenté par :

Dr. MERAZI Soumia
Dr FEHAM Ahlem Manel
Dr. MEBARKI Sarra
Dr. BRAIK Zakia

Chef de service :

Pr. M.BENMANSOUR

Professeur en Médecine Physique et Réadaptation .

Encadrant :

Dr. M. LEBSARI

Maitre-assistant en Médecine Physique et Réadaptation .

Dr.S.SELMOUNI

Assistante en Médecine du sport .

Dr.M.RADOUI

Assistant en Médecine Physique et Réadaptation .

Année universitaire : 2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

En préambule à cette thèse, nous remercions DIEU le tout puissant qui nous a donné la patience, le courage et la force d'accomplir ce travail.

Nous voudrions dans un premier temps remercier, notre encadrant de mémoire Dr M.LEBSARI , Maitre-assistant en médecine physique et réadaptation , pour l'aide compétente qu'il nous a apporté .Son œil critique a été très précieux pour structuré ce travail.

Nous tenons à remercier Professeur M.BENMANSSOUR le chef service de la médecine physique et réadaptation qui nous a très bien accueilli au sein de son établissement et qui nous a fourni toutes les facilités possible.

Nous adressons nos sincères remerciements à DR.S.SELMOUNI notre encadrante pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Dr M.RADOUI , notre encadrant , merci de nous avoir orienté, aidé et conseillé.

Au personnel du service médecine physique et réadaptation pour leurs aide.

A nos enseignants durant nos longues année étude .

Enfin , a tout les personnes qui ont participé de pré ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dedicaces

Je dédie du profond de mon cœur cette thèse :

À ma mère **BOUROUBA Nacera** , quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit , tu es l'exemple parfait de sacrifice d'une mère pour ses enfants , tu n'a jamais dit non à mes exigences , je voudrais renouveler mon attachement à une mère dont l'amour , les prières et l'attention ne nous jamais fait défauts . Que dieu t'accorde de santé et de longue vie pour que je puisse continuer à t'honorer.

À mon père **Abdelkader** , t'as toujours été pour moi l'exemple de père respectueux et honnête . Ce modeste travail est le fruit de tout les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation. J'emploie le tout puissant qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue .

À mes sœurs **Ibtissem , anfel** et mon frère **Abdelmalek** , qui ont cru en moi. Puisse dieu vous donner santé , bonheur, et surtout réussite .

À mon grand père paternel **Abderahmen** , ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour , que ce succès soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir. Que dieu t'accorde sa miséricorde.

À ma chère grande mère paternel **Oum Djilali** , maternel **Fatma** et ma tante **Mériem**, j'ai accompli de grandes choses grâce à vos prières et vos encouragements inépuisables .

À mes chers oncles **Houari** et **Omar** , merci pour tout vos soutiens et encouragements.

À tous les membres de ma famille , particulièrement mes tantes **Khaira** , **Cherifa** et **Nabila**.

Aux âmes de personnes qui nous ont quittés , mon grand père maternel **Bouzian** et ma tante **Mamoura** que dieu vous accorde sa miséricorde.

À mon cher ami **Iheb YOUNES** , toi qui avais l'art de cultiver l'amitié et la bonne humeur , tu rendais tous ces moments joyeux et uniques . Que dieu t'accorde sa miséricorde.

À mes chères amies **HATRI chaimaa** , **HAMED Raihana** et **METRI Imen**. En souvenir des moments heureux passés ensemble avec mes vœux sincères de réussites , de bonheur et de santé.

À toute ma famille , mes amis , mes collègues .

Dr Soumia MERAZI

Je dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère :

Quoi que je fasse ou je te dise , je ne saurai pas te remercier comme il se doit , ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À ma très chère grand-mère maternelle qui m'a encouragé durant toutes mes études, et qui sans elle, ma réussite aura pas eu lieu.

À la mémoire de ma grand mère que dieu accueille son âme dans son vaste paradis.

À mes chères tantes : **Aisha** , **Maryem** , **Fatima** et mon oncle **Ahmed** pour leurs soutien tout au long de mon parcours universitaire, Que ce travail soit accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible, Merci être toujours là pour moi.

À mes amies **nabila** , **rayan** , **rahmouna** , **zahira** , **assala** qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À tous ceux qui j'aime.

Dr.Zakia.BRAIK

Je remercie mon dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

A mes parentes .Qui m'entourent et sont toujours présents à chaque étape de ma vie. Je peux toujours compter sur vous.

Maman Malika, c'est un modèle à suivre pour moi, 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, merci de continuer à me transmettre votre passion et votre vision de la Médecine. Merci pour tous ces moments et activités partagés avec toi.

Papa Ali, tu m'as appris la rigueur et le respect d'autrui, qui font de moi je l'espère, une personne digne de confiance, merci pour votre soutien durant ces longues années d'étude et votre écoute qui m'ont permis aussi de penser à d'autres choses.

A ma sœur **Nadjia** .Ton amour et ton soutien permanents sont une force incroyable au quotidien. Tu m'as aidé et encouragé, avec toujours cet œil critique mais tellement juste.

A mes frères : **Mohamed Amine, Mounir, Nail Alaa eddine** Merci pour toutes ces années à vos côtés, pour votre bonne humeur au quotidien et pour tout ce que l'on a partagé ensemble, Merci de pouvoir compter sur vous.

A mes amis

A Soumia, fidèle compagnon de route depuis le début des années de médecine, fidèle soutien et ami : merci pour tout ça.

A **Haifa, oum elkhair, khadidja, khawla**: soutien indéfectible dans toutes les situations et ce depuis de nombreuses années, je ne pourrai jamais assez vous remercier de vous avoir à mes côtés.

A toute les filles du 19 mai, en médecine, pharmacie et chirurgie dentaire, merci de votre belle amitié, car chacune de vous est importante mais il serait difficile de vous citer, je pense que chacun se reconnaîtra. Un grand merci à vous d'être là, chacune à votre manière, ne changez rien à ce que vous êtes.

A toutes les autres personnes que j'ai rencontré durant mon internat, mes années d'études et par la suite, merci.

DR FEHAM Ahlam Manal

Je dédie ce travail à mon cher papa, ma chère maman, Aya, Adam et à tous mes proches et amis.

Dr. MEBARKI Sarah

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION :	1
PARTIE TEORIQUE	2
1 Chapitre 1 :LA TOXINE BOTULIQUE	2
1.1 Historique et origine de la toxine	2
1.1.1 HISTORIQUE	2
1.1.2 EPIDIMIOLOGIE :	3
1.2 DE LA BACTERIE A LA NEUROTOXIE :	4
1.2.1 CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES :	4
1.2.1.1 Morphologie	4
1.2.1.2 Culture	4
1.2.1.3 Les spores	4
1.2.2 Toxine botulique	6
1.2.2.1 Structure de la toxine botulique	6
1.2.2.2 Stabilité	7
1.2.3 mécanisme d'action de la toxine	7
1.2.3.1 mécanisme d'action cellulaire :	7
1.2.3.2 mécanisme d'action moléculaire :	8
1.2.3.3 l'inhibition de la libération du neuromédiateur	8
1.2.4 EXPLICATION DE LA REVERSIBILITE DE L'EFFET DE LA TOXINE	12
1.3 molécules disponibles et produits pharmaceutiques :	12
1.3.1 Le BOTOX®	14
1.3.2 Le DYSPORT®	15
1.3.3 Le NEUROBLOC®	16
1.3.4 Le VISTABEL®	16
1.4 Propriétés pharmacocinétiques	17
1.5 toxicité du produit :	18
1.5.1 Toxicité aiguë	18
1.5.2 Toxicité à long terme	19
1.5.2.1 Toxicité au niveau de la zone d'injection	19
1.5.2.2 Toxicité immunologique	19
1.6 utilisation de la toxine botulique	20
1.6.1 Recommandations générales :	20
1.6.2 Technique de dilution :	20
1.6.3 modalités d'administration et techniques d'injection	21

1.7	PHARMACOVIGILANCE :	22
1.7.1	Précautions d'emploi générales :	22
1.7.2	Précautions d'emploi spécifiques aux spécialités de toxine botulique :	23
1.7.3	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :	23
1.7.4	CONTRE INDICATIONS :	24
1.7.5	EFFETS INDESIRABLES.....	25
1.7.5.1	Indépendants du site d'injection	25
1.7.5.2	Dépendants du site d'injection	25
1.8	INDICATIONS :	26
1.8.1	la spasticité	26
1.8.2	le blépharospasme :	26
1.8.3	hémispasmes facial :	27
1.8.4	Torticolis spasmodique :	27
1.8.5	l'hyperhydriose axillaire sévère :	28
2	Chapitre 2 :La paralysie cérébrale.....	30
2.1	Généralité sur la paralysie cérébrale :	30
2.2	Définition :	30
2.3	Etiologies :	31
2.3.1	causes anténatale	31
2.3.2	causes néonatale.....	33
2.3.3	causes post Natale :	34
2.4	Diagnostic positif :	34
2.4.1	signe cliniques neuro-musculaire :	34
2.4.1.1	classification selon les symptômes :	34
2.4.1.2	classification selon la topographie.....	36
2.4.1.3	classification fonctionnelle.....	38
2.4.2	signes cliniques psycho-cognitives.....	39
2.4.2.1	troubles psycho-affectifs.....	39
2.4.2.2	Troubles cognitives	40
2.4.3	signes organiques	42
2.4.4	les grandes syndromes	43
2.4.5	Examens complémentaires	45
2.5	Thérapeutique disponibles pour l'enfant en paralysiebcérébrale et niveau de preuve	46
2.5.1	Les traitements médicamenteux	46
2.5.2	Les traitements chirurgicaux	46
2.5.3	Les traitements physiques	47
	PARTIE PRATIQUE	48
	OBJECTIFS DE CE TRAVAIL	48

Materiel et méthode.....	48
PRESENTATION D'UNE CONSULTATION DE TOXINE BOTULIQUE	53
Résultat de notre étude	56
Discussion des resultants:	72
Bibliographies	73

INTRODUCTION :

La toxine botulique a un rapport majeur dans la gestion de la spasticité des enfants atteints de paralysie cérébrale. Elle constitue en outil thérapeutique sur et efficace.

La toxine botulique de type A est l'un des poisons les plus puissants connus à ce jour . Elle agit en bloquant la libération de neurotransmetteurs et son action au niveau des jonctions neuromusculaires cause une paralysie flasque pouvant causer la mort par asphyxie à forte dose.

Ainsi la toxine botulique de type A (commercialisé sous le nom de Botox , Dysport ou Xeomin) est utilisé en clinique pour des applications de plus en plus nombreuses ainsi qu'en chirurgie esthétique.

L'emploi de la toxine botulique en thérapeutique a représenté une révolution dans le traitement de la spasticité focale.

PARTIE TEORIQUE

1 CHAPITRE 1 :LA TOXINE BOTULIQUE

1.1 HISTORIQUE ET ORIGINE DE LA TOXINE

1.1.1 HISTORIQUE

Le nom de botulisme donné à la maladie provient des fréquentes intoxications dues à la consommation de boudins ou saucisses. L'étude scientifique de la maladie ne débuta qu'en 1896, lorsqu'il survint, en Belgique, un foyer impliquant trente-quatre personnes ayant mangé du jambon cru. Le jambon incriminé ainsi que la rate de l'un des patients décédés permirent à VAN ERMENGEM de mettre en évidence une bactérie, anaérobie, sporulée, responsable d'empoisonnement alimentaire ainsi qu'une neurotoxine. Il nomma la bactérie "Bacillus botulinus".(3)

En 1904, en Allemagne, LANDMAN isola la bactérie responsable d'un foyer survenu après la consommation de conserves de haricots blancs. C'est en 1910 que LEUCHS mis en évidence, pour la première fois l'existence de toxines distinctes selon les souches de Bacillus botulinus. En comparant les souches de LANDMAN et de VAN ERMENGEM, il découvrit des différences de caractères biochimiques et constata que les anti-sérums préparés contre ces toxines ne neutralisaient que la toxine homologue. Le type isolé par LANDMAN fut appelé type A, celui découvert par VAN ERMENGEM type B.

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

DUTOIT et ROBINSON découvrirent la toxine D, en 1927, lors d'un foyer de botulisme bovin en Afrique du sud.(1)

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

Le sérotype F fut extrait, en 1960, par MOLLER et SCHEIBEL, d'un pâté de préparation familiale, à l'origine d'un foyer sur une île danoise.(1)

En 1970, les recherches systématiques de Clostridium botulinum dans le sol en Argentine permirent d'isoler la toxine G. La bactérie productrice de cette toxine est nommée Clostridium argentinense. (4)

1.1.2 EPIDIMIOLOGIE :

Clostridium botulinum est présent dans le tractus digestif de nombreux animaux: vertébrés et invertébrés (crabes, diptères). Du fait de la résistance de sa spore, la bactérie est largement représentée dans l'environnement (sols, eaux, sédiments aquatiques).(5)

Le botulisme humain est une maladie devant faire l'objet d'une déclaration obligatoire de données individuelles aux autorités sanitaires (Décret 99-363 du 6 mai 1959) et d'une déclaration individualisée indépendante des déclarations de toxi-infections alimentaires collectives. Jusqu'au milieu des années 1990, les conserves de préparations familiales constituaient une source importante de botulisme: conserves de légumes (asperges, champignons...) ou de viande (en boîtes, bocaux...). Ceci explique que la maladie survenait sous forme de petites épidémies. Depuis 1996, ces cas sont en régression au profit du botulisme secondaire à l'ingestion des aliments du commerce.(5-6)

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

La toxine A, ainsi que la B, sont les plus souvent rencontrées au Canada et aux Etats-Unis, bien que le botulisme de type E prédomine dans la région des Grands lacs et au sein de la population esquimau du Canada. Celle-ci se contamine en mangeant du poisson ou des mammifères marins.(1-7)

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

1.2 DE LA BACTERIE A LA NEUROTOXIE :

1.2.1 CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES :

1.2.1.1 MORPHOLOGIE

Clostridium botulinum est un bacille, Gram positif (faible), droit ou légèrement incurvé, de 2 à 10 centimètres de long et 0,1 micromètre de large, mobile par ciliature péritriche (6 à 20 cils). Les formes jeunes peuvent présenter de courtes chaînettes tandis que des formes d'involution vacuolaire et des spores sont observées chez les bactéries plus anciennes.(11-12-13)

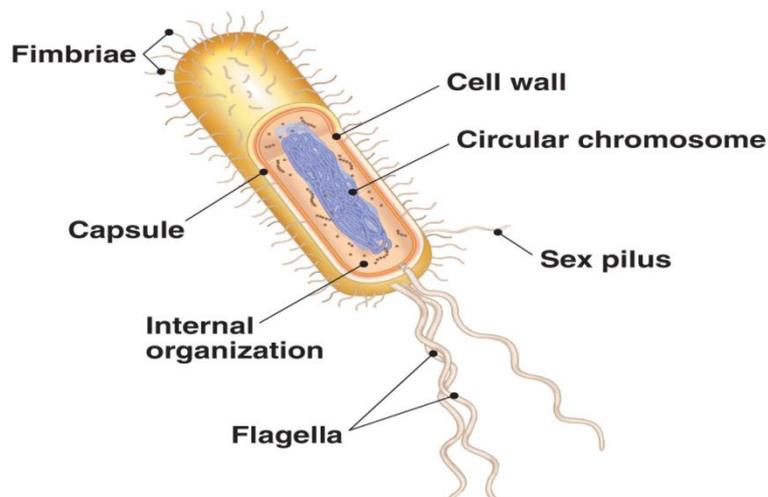
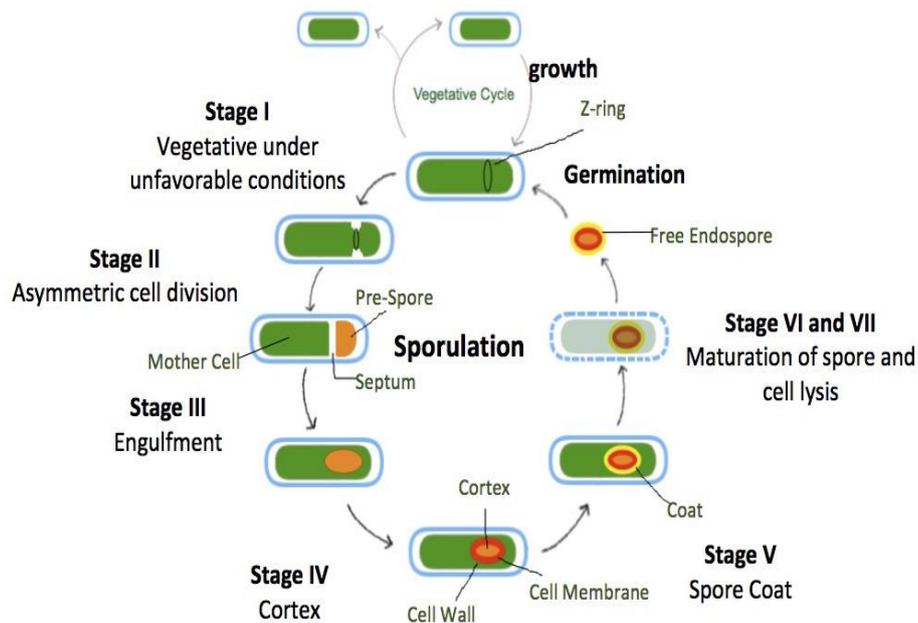
1.2.1.2 CULTURE

Il s'agit d'un germe anaérobie stricte. Sa température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C à l'exception du type E pour lequel elle est de 30°C; la température minimale est, quant à elle, de 10°C. En outre, un pH inférieur à 4.5 inhibe son développement. Enfin, la concentration en chlorure de sodium, les nitrites, les antioxydants phénoliques, les polyphosphates, les lactates et l'EDTA bloquent sa croissance.(14-15-16)

1.2.1.3 LES SPORES

Elles sont ovoïdes, déformantes, subterminales et thermorésistantes. En effet, 95% d'entre elles sont tuées après une exposition de huit minutes à 115°C, les 5% restant survivent cinq minutes à 120°C.(9)

Leur germination est optimale pour une température de l'ordre de 37°C et un pH de 7. Elles résistent également aux radiations. Il s'agit d'une caractéristique importante à considérer en raison de l'utilisation des radiations pour la stérilisation des aliments. Elles sont inactivées par lésion de leur ADN (mécanisme direct) ou par formation de radicaux libres.



D'autre part, les spores présentent une résistance à divers agents bactéricides tels que les ultra violets, l'alcool, les hypochlorites, les ammoniums quaternaires, le formaldéhyde et les oxydes d'éthylène et de propylène(1-9). Le chlorure de sodium, les nitrites à des concentrations supérieures à celles autorisées et certains agents et substances antibiotiques peuvent inhiber la germination.(9-15-16)

1.2.2 TOXINE BOTULIQUE

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

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

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

1.2.2.1 STRUCTURE DE LA TOXINE BOTULIQUE

Les neurotoxines sont des protéines bicaténaires, d'environ 1300 acides aminés, d'un poids moléculaire compris entre 140 et 160 kiloDaltons (KDa) et constituées de trois domaines : un domaine catalytique (extrémité NH₂), un domaine de translocation, un sous domaine de liaison (extrémité COOH).

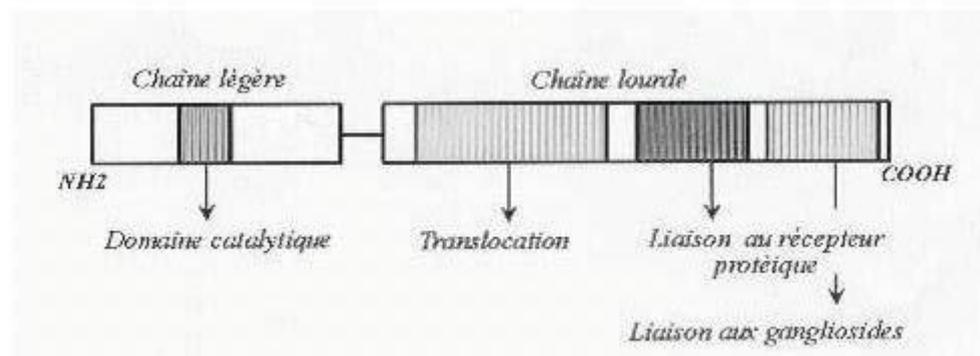


Figure 1: Structure tertiaire de la toxine botulique (11)

Pour être activée, la protoxine doit être scindée en deux sous-unités (H et L) par une protéase produite par la bactérie ou par l'action de la trypsine. Ce clivage intervient au niveau de l'extrémité NH₂ terminale de la protéine (domaine catalytique). La forme active ainsi générée se compose d'une chaîne lourde, nommée H (100 KDa) et d'une chaîne légère, L (50 KDa), reliées par un pont disulfure. La rupture de cette liaison, par la chaleur, entraîne la séparation

des sous-unités, qui séparées sont atoxiques. La toxicité résulte donc de l'association de H et L.

La chaîne L possède un site d'environ vingt acides aminés, contenant le motif His-Glu-X-X-His et comportant un atome de zinc, qui forme une poche catalytique caractéristique des endopeptidases à zinc. Elle porte l'activité toxinique tandis que la chaîne H est responsable de la spécificité de chaque type.(5-18)

Les neurotoxines botuliques sont associées, de manières non covalentes, à des protéines non toxiques, inactives et pour certaines hémagglutinantes. (hémagglutinines) Le complexe ainsi obtenu (300 à 900 KDa), nommé toxine botulique, est plus résistant à l'acidité gastrique et aux protéases que la neurotoxine seule. (18) C'est la raison pour laquelle la toxine botulique est employée en thérapeutique et non la neurotoxine.

1.2.2.2 STABILITÉ

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

Elles sont stables à 4°C, à pH légèrement acide (6,5).(1-10)

1.2.3 MECANISME D'ACTION DE LA TOXINE

1.2.3.1 MÉCANISME D'ACTION CELLULAIRE :

Au niveau cellulaire, le blocage de la libération d'acétylcholine est responsable du relâchement et de l'atrophie des fibres musculaires striées. La toxine, au niveau des muscles hyperactifs, entraîne donc une faiblesse musculaire locale. Cet effet est à l'origine de son utilisation thérapeutique. De plus, le même blocage, que celui des sites de sécrétion au niveau des terminaisons neuromusculaires des muscles squelettiques, est observé sur la plupart des terminaisons motrices autonomes comportant les neurofibres pré- et postganglionnaires du

système nerveux autonome, les axones préganglionnaires du système nerveux sympathique et certaines neurofibres postganglionnaires sympathiques. Par exemple, cette propriété est employée dans le traitement des pathologies dues à un hyperfonctionnement cholinergique (hyperthyroïdie, hypersialorrhée).

Aucun argument clinique suffisamment convaincant ne peut expliquer autrement son action thérapeutique. En effet, l'amélioration clinique observée est principalement corrélée au degré de faiblesse musculaire provoqué par son injection locale. Cependant, des mécanismes d'actions supplémentaires voire alternatifs pourraient intervenir. Il a été mis en évidence, par Aoki, un transport rétrograde rapide vers la corne antérieure de la moelle épinière, ainsi qu'au niveau controlatéral et au niveau d'autres segments médullaires, à l'origine d'une recapture de la toxine botulique dans le système nerveux central et périphérique. Celui-ci est réalisé par la dynéine. Cette molécule progresse le long des microtubules mais en direction de l'extrémité négative la plus proche. Elle est composée de deux lourdes chaînes pour hydrolyser l'ATP et d'une chaîne légère (site d'encrage des vésicules).(26)

1.2.3.2 MÉCANISME D'ACTION MOLÉCULAIRE :

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

- la liaison de la toxine à la membrane présynaptique,
- l'internalisation

1.2.3.3 L'INHIBITION DE LA LIBÉRATION DU NEUROMÉDIATEUR.

Les trois grands domaines fonctionnels des neurotoxines correspondent à ces trois étapes. Cette organisation modulaire a été confirmée par la résolution cristallographique de la toxine A et B.(2-19-20)

a – La liaison

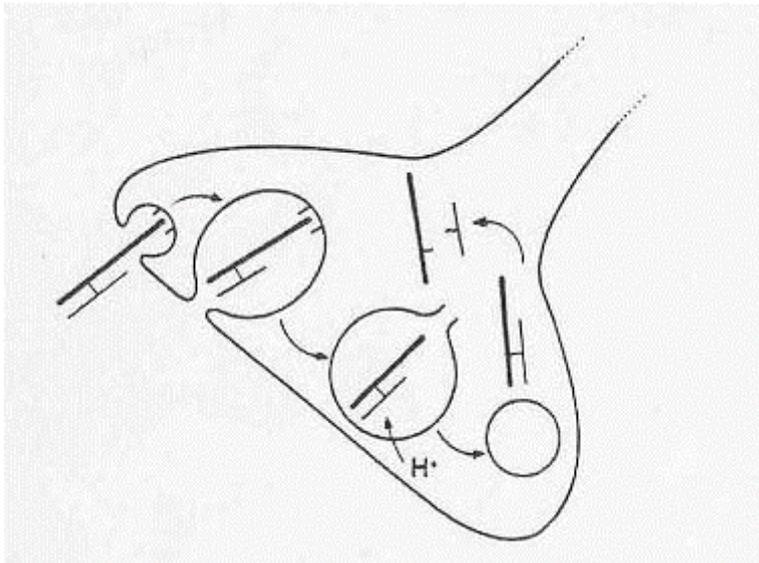
La liaison de la toxine aux fibres axonales, terminales et amyéliniques des nerfs moteurs est assurée par l'extrémité C-Terminale de la chaîne lourde ou fragment C. Cette étape implique des gangliosides et des protéines. Les gangliosides permettent, par leur charge négative, une première liaison de la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

Cette étape ne requiert pas d'énergie, ni de calcium. Un sérum antitoxique spécifique peut y mettre un terme (8-18-21)

b – L'internalisation du complexe neurotoxine botulique – récepteur

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

Cette étape est facilitée par l'acidification du contenu de l'endosome, par l'intermédiaire d'une pompe à proton. L'acidification révèle les régions lipophiles de la chaîne lourde (extrémité NH₂) qui réalisent alors des pores dans la bicouche lipidique, permettant à la toxine de traverser la paroi endosomique et de gagner le cytoplasme neuronal, tout en restant liée à la chaîne légère dans un premier temps. Les deux chaînes se séparent lors de l'insertion dans la membrane vésiculique. Puis, la chaîne L subit une translocation. Ce processus nécessite de l'énergie et n'est pas neutralisable par un sérum.(20-21-22)



c – L'inhibition de la libération du neuromédiateur

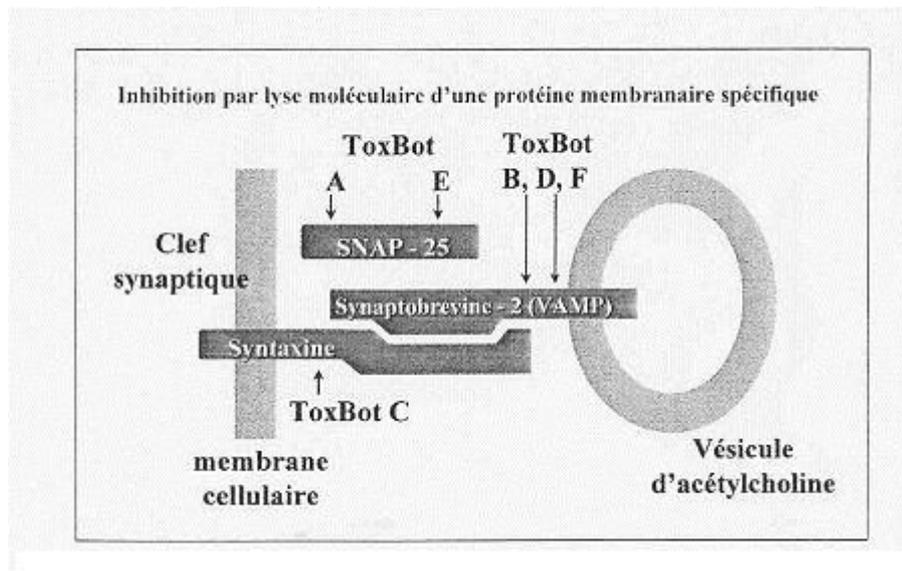
Cette étape est effectuée par la chaîne légère. Cette dernière est une métalloprotéine. Ceci implique que sa ou ses cibles soient des protéines.

• Mécanisme de libération de l'acétylcholine :

Le processus d'exocytose des vésicules présynaptiques implique trois protéines, la SNAP 25 (Synaptosomal Associated Protein, de 25 KDa), la Syntaxine et la Synaptobrévine (ou VAMP, pour Vesicular Associated Membrane Protein), cette dernière étant enchâssée dans la membrane vésiculaire. Elles s'associent pour former le complexe SNARE qui a un rôle essentiel dans la libération du neuromédiateur. L'acétylcholine s'accumule alors dans les vésicules présynaptiques. L'arrimage des vésicules à la membrane s'effectue à proximité de canaux sodium. Un potentiel d'action déclenche la fusion des vésicules à la membrane et donc la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

• Inhibition de la libération du neuromédiateur :

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



Lorsque les transprotéines sont clivées par la toxine botulique, elles forment des complexes SNARE non fonctionnels. La fusion de la vésicule avec la membrane ne peut donc plus avoir lieu ni, la libération des quanta d'acétylcholine ce qui conduit à la perte du tonus musculaire. Néanmoins, les propriétés d'excitabilités neuronale ne sont pas altérées. Le clivage de ces trois protéines à lieu lors de l'arrimage des vésicules à la membrane présynaptique, lorsque, pendant un court instant, la syntaxine, la SNAP-25 et la synaptobrévine se dissocient du complexe SNARE.(20-21-22)

Un autre mécanisme d'action, non protéolytique, complémentaire du précédent, est évoqué en raison de la durée d'action de la toxine. La synapsine, une protéine associée à la membrane des vésicules synaptiques est le substrat de transglutaminases, enzymes catalysant la formation de ponts covalents entre les protéines du cytosquelette. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de la libération du neurotransmetteur. Par son interaction avec le cytosquelette, elle gèrerait la disponibilité des vésicules pour l'exocytose.

La chaîne légère de la toxine botulique via l'activation des transglutaminases induirait l'immobilisation des vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses par le pontage covalent des synapsines au cytosquelette. Cette action pourrait rendre compte de l'accumulation des vésicules synaptiques dans les terminaisons nerveuses après action de la toxine botulique. La diminution du nombre de vésicules disponibles entraînerait une inhibition de la libération évoquée précédemment. Cette seconde action s'ajoute au blocage rapide (protéolytique) de la libération des neurotransmetteurs et pourrait expliquer l'effet inhibiteur longue durée de la toxine botulique.(18)

1.2.4 EXPLICATION DE LA REVERSIBILITE DE L'EFFET DE LA TOXINE

• Réversibilité d'action de la toxine :

Bien que la jonction neuromusculaire soit inactivée de façon permanente et définitive, elle n'est pas détruite. Il en est donc de même pour les terminaisons synaptiques. Du fait de la paralysie nerveuse, des modifications anatomiques surviennent. Il s'agit d'un bourgeonnement des terminaisons nerveuses axonales, dans un délai de deux jours, donnant naissance à de nouvelles synapses (phénomène de sprouting), en une à deux semaines après l'injection, atteignant un maximum en cinq à dix semaines. Elles permettent de retrouver une commande motrice efficace alors même que l'ancienne synapse est encore bloquée.

D'autre part, les fibres musculaires cholinergiques sont capables d'exprimer de nouveaux récepteurs cholinergiques, sur la membrane, en position extra synaptique. Ces phénomènes expliquent la réversibilité d'action de la toxine, nécessitant la répétition des injections.(17-18)

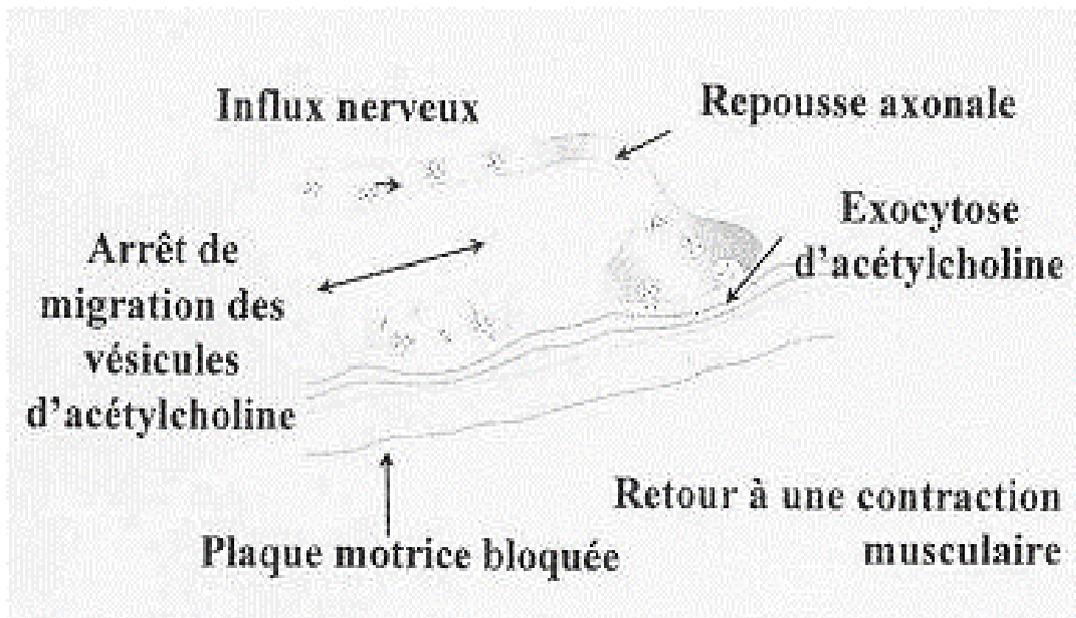


Schéma de la repousse axonale

1.3 MOLECULES DISPONIBLES ET PRODUITS PHARMACEUTIQUES :

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

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

Cependant, les deux spécialités que sont le BOTOX® et le DYSPORT®, bien que possédant les mêmes indications, présentent la particularité d'être dosées en unités différentes: Allergan pour le BOTOX® et Speywood pour le DYSPORT®. Ces deux unités ne sont pas équivalentes. L'utilisateur doit donc faire preuve d'une extrême prudence lors du passage d'une spécialité à l'autre.(27-34-35)

La technique de purification des protéines employée par les laboratoires BeaufourIpsen pharma confèrerait au DYSPORT® une activité pharmacologique plus puissante que le BOTOX® pour un même poids en protéine. En effet, si l'on compare l'activité rapportée au poids en protéines, on constate qu'un nanogramme de DYSPORT® contient 40 unités/souris tandis qu'un nanogramme BOTOX® n'en contient que 2.5.

La toxine B ayant un dosage propre, les mêmes problèmes se posent. Plusieurs études ont tenté de déterminer un facteur de conversion utilisable en pratique clinique. Pour cela, deux types de travaux ont été menés; tout d'abord, des recherches de correspondance, in vivo, chez la souris, puis, lors d'essais cliniques, chez des patients dystoniques. Les conclusions de ces études révélèrent un facteur de conversion de trois à cinq. Cents unités allergan seraient équivalentes à trois cents unités speywood. Toutefois, ce facteur constitue un écart trop important pour être utilisé avec fiabilité.(18-24)

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

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

Aoki a démontré que le DYSPORT® diffuse plus dans les muscles adjacents que le BOTOX®. Il a constaté que la toxine américaine induisait une dysphagie dans 7 à 19% des cas, pour des doses de 150 à 200 unités tandis que le DYSPORT® provoquait cet effet dans

15 à 40% des cas (450 à 1000 unités). La dysphagie est un effet secondaire, dose-dépendant et due à la diffusion de la toxine botulique lors du traitement des dystonies cervicales.(34-36)

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

Ces spécialités sont soumises au régime des médicaments à prescription restreinte. En effet, leur prescription est réservée « à tous les médecins spécialistes exerçant leur activité au sein d'un service spécialisé (établissements privés), à tous les prescripteurs exerçant dans un service spécialisé, sous la responsabilité d'un chef de service ou de département, dans les établissements publics de santé ». (11) La mention de la restriction de l'utilisation des spécialités de toxine botulique à certains spécialistes a été supprimée durant l'année 2000.

Elles sont réservées à des "établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, leur approvisionnement étant effectué par cette pharmacie". (11) En principe, seuls les médecins exerçant dans une structure disposant d'une telle pharmacie peuvent utiliser la toxine botulique. De plus, elles ne peuvent faire l'objet d'une rétrocession c'est-à-dire être achetées, auprès d'une pharmacie à usage intérieur, par un patient non hospitalisé.

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

Il faut noter que ces médicaments appartiennent à la liste I des substances vénéneuses.

1.3.1 LE BOTOX®

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

Le BOTOX® se conserve 24 mois au réfrigérateur mais, après reconstitution, une utilisation extemporanée est recommandée. Toutefois, la solution reconstituée est stable quatre heures entre 2°C et 8°C. Elle doit être administrée, selon les indications, par voie intra musculaire ou intra dermique stricte.(27.32.35)

Les indications sont :

- "chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :
- les troubles oculomoteurs : strabisme, paralysie oculaire récente, myopathie thyroïdienne récente

- le blépharoplasme
- le spasme hémifacial
- le torticolis spasmodique
- l'hyperhydrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

- chez l'adulte :

le traitement des symptômes locaux de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs

- chez l'enfant de 2 ans et plus :

la déformation dynamique du pied en équin chez des enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale (IMC)".

La dose maximale recommandée est de 360 unités par séance. La dose maximale autorisée est de 6 U/kg. Elle ne correspond pas à la dose toxique mais à la plus grande dose pour laquelle l'innocuité est connue. L'effet clinique se manifeste entre 48 heures et plusieurs jours et, va perdurer de deux à six mois. (27)

1.3.2 LE DYSPORT®

Cette spécialité est une poudre pour solution injectable constituée de toxine de type A, de l'albumine humaine en solution et du lactose ayant un rôle de diluant, complète la composition. Elle dispose d'un conditionnement unitaire; chaque flacon renfermant 500 unités speywood.(28-31-32)

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

Cette spécialité est indiquée :

- "chez l'adulte dans le traitement:
- du blépharoplasme
- du spasme hémifacial

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

L'activité apparaît 48 heures après l'injection, pour atteindre son maximum d'efficacité en 8 à 15 jours. Sa durée d'action varie de deux à six mois.(17)

1.3.3 LE NEUROBLOC®

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

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

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

Enfin son AMM obtenue en 2001, l'indique dans le traitement des dystonies cervicales (torticolis spasmodiques), chez l'adulte de plus de 18 ans en première intention ou chez des patients résistant à la toxine de sérotype A(18-32)

1.3.4 LE VISTABEL®

Cette spécialité est un lyophilisat de toxine botulique de type A. Ses excipients sont identiques à ceux du BOTOX®. Deux présentations du VISTABEL® sont commercialisées par les laboratoires Allergan : des flacons de 50 et 100 unités allergan.(27-32)

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

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

Son unique indication est "la correction temporaire des rides verticales inter-sourcilières modérées à sévères observées lors du froncement des sourcils chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient". De plus, son utilisation n'est pas recommandée chez les personnes de moins de dix-huit ans, en raison de la non-démonstration de l'innocuité et de l'efficacité du produit, ni chez les individus de plus de 65 ans, en raison de l'absence d'étude dans cette population. (32-35).

1.4 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La toxine synthétisée par la bactérie se fixe très rapidement et solidement aux muscles et, lors d'injections locales dans un groupe musculaire donné, continue à agir sur une période prolongée. On peut donc penser qu'après infiltration spécifique de doses très faibles, très peu de produit passe dans la circulation sanguine et produit un effet systémique. La toxine est rapidement éliminée de la circulation pour se fixer sur les fibres nerveuses terminales et autres sites cellulaires. Après injection intramusculaire de toxine de type B, à des doses supérieures à 18000 unités, de très rares effets systémiques cliniquement significatifs ont été recensés. Une étude de la cinétique du BOTOX® a été réalisée à l'aide d'iode 125. Dans le muscle jumeau du rat, la radioactivité locale diminue rapidement de telle façon que seule 5% persiste après vingt-quatre heures. La radioactivité n'apparaît pas au-delà de dix millimètres du chemin de l'aiguille. On ne retrouve dans les urines que 7% du produit intact. Le médicament est donc métabolisé et excrété dans les urines rapidement. Ces médicaments ne semblent pas pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique et, de ce fait agir au niveau central. Des études menées avec de la toxine non purifiée, n'ont pas révélé de localisation dans le tissu cérébral. Dans l'une d'elle, des souris ont reçu des doses massives (150000 DLM (dose létale mortelle)) qui tuent ces rongeurs en 35 minutes. L'examen des tissus cérébraux de ces animaux a indiqué la présence d'un peu de substance radioactive dans les vaisseaux sanguins et parenchymes cérébraux. Il semble donc, que seule l'injection des doses massives soit à l'origine de la présence de toxine résiduelle dans la circulation sanguine, avec passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

L'effet apparaît classiquement deux à quatre semaines après l'injection, même si, il peut être plus précoce (jusqu'à 48 heures post injection). Cette propriété est caractéristique du produit. En effet, après injection de 1.10-5 μ g et de 1,6.10 -3 μ g de toxine, dans le muscle droit horizontal de singes résus, l'effet s'est manifesté au bout de deux à trois jours et, n'a atteint son maximum qu'après cinq ou six jours. Un ptôsis de l'oeil gauche a cédé six semaines après l'infiltration tandis qu'un strabisme légèrement divergent a commencé à régresser au bout de deux mois mais est resté stable du troisième mois jusqu'au moment du sacrifice de l'animal, deux ans après l'injection. En revanche, la liaison de la toxine aux muscles a été mise en évidence dans les trente minutes suivant l'injection.(29-35)

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

1.5 TOXICITÉ DU PRODUIT :

1.5.1 TOXICITÉ AIGUË

Une étude menée par Scott et Susuki, en 1920, a révélé que la DL 50 de toxine botulique, par voie intramusculaire, chez le singe adulte est de 39 U/kg de toxine américaine et que des doses inférieures à 33 U/kg n'entraînent pas d'effets systémiques observables. Par ailleurs, la DL 50 était très proche de la DL 100, à la différence de la souris où la DL 90 était de 2,2 fois supérieure à la DL 50. (35-36) De plus, une étude, plus ancienne, de Herero et al. a montré que la DL 50, par voie intra veineuse, chez le singe adulte, est de 40 U/kg. (21-37) La dose létale n'a jamais été exprimée chez l'homme mais, en supposant que celui-ci soit aussi sensible à la toxine que le singe, en extrapolant les résultats de Herrero et al. et ceux de Scott et Suzuki, la DL 50 pour un homme de 70 kg, par voie intramusculaire, serait comprise entre 2100 et 2800 mUallergan (30 à 40 U/kg), 6200 et 8400 mUspeywood et 130000 mU NEUROBLOC®. Or, l'AMM limite la dose maximale de toxine injectée chez l'homme, par voie intramusculaire, à 360 mUallergan, 1500 mUspeywood et 15000 mU NEUROBLOC® .(18-24-32)

1.5.2 TOXICITÉ À LONG TERME

1.5.2.1 TOXICITE AU NIVEAU DE LA ZONE D'INJECTION

La toxicité à long terme de la toxine botulique est encore assez mal connue. Après des injections répétées, des fibroses ont été recensées. Des biopsies effectuées chez des patients traités pendant plus de six mois n'ont pas révélé d'anomalies de l'activité cholinestérasique. De plus, des atrophies musculaires locales ont été mises en évidence.(18)

1.5.2.2 TOXICITÉ IMMUNOLOGIQUE

Le principal effet secondaire, à long terme, de la toxine botulique est l'apparition d'une réaction immunologique par la production d'anticorps antitoxine A. Assez rapidement après le début de l'utilisation de la toxine botulique, des cas de patients devenus résistants à cette thérapeutique ont été corrélés à la présence d'anticorps antitoxine A dans leur sérum. Cette hypothèse a été confirmée par l'efficacité de la toxine de type B chez des patients résistants à la toxine A et possédant des anticorps anti-A(18-25-28-29). La fréquence de cet effet est de 3 à 10%. Plusieurs facteurs de risques ont été démontrés :

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

L'activité intrinsèque correspond au nombre de toxines botuliques par nano gramme de protéines (complexe toxine-hémaglutine) et, est différente pour les deux spécialités constituées de toxines de type A. En effet, pour le BOTOX®, elle est de 20,8 mU/ng alors que celle de la toxine anglaise est de 40 mU/ng. Cette différence d'activité signifie que la masse protéique administrée est plus importante lors de l'emploi d'une toxine à faible activité intrinsèque. Or, le pouvoir antigénique de la toxine serait en relation avec la concentration protéique totale injectée. Le DYSPORT® serait donc plus immunogène que le BOTOX®.(37-38)

En cas de suspicion d'une telle réaction immunologique (lors de l'inefficacité du traitement), les anticorps antitoxines peuvent être dosés par la méthode ELISA, mais un lot clinique peut être facilement réalisé. Il s'agit d'injecter 120 ml de DYSPORT® ou 40 ml de BOTOX® dans le pédieux (*Extensordigitorumbrevis*, EDB) d'un seul cobaye. Puis, on compare l'amplitude du potentiel d'action musculaire (PAM) du pédieux, avant et quatre semaines après l'injection. Si

une diminution de plus de 50% de l'amplitude du PAM, une atrophie, une faiblesse musculaire, des signes de dénervation ou des traces pseudomyopathiques sont observés à l'EMG, la présence d'anticorps est peu probable. En revanche, si la diminution est inférieure à 20%, la présence d'anticorps est vraisemblable.

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

1.6 UTILISATION DE LA TOXINE BOTULLIQUE

TDD * DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD

1.6.1 RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES :

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

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

1.6.2 TECHNIQUE DE DILUTION :

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

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

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

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

1.6.3 MODALITES D'ADMINISTRATION ET TECHNIQUES D'INJECTION

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

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

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

Dans les essais cliniques, la dose totale administrée par séance d'injection n'a pas dépassé 360 U. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles sélectionnés. En général, la dose totale maximale est fixée à 6 U/kg.

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

Mode d'administration :

Utiliser une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue pour les muscles plus profonds. Afin d'isoler les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de plusieurs sites d'injection par muscle permet de répartir plus uniformément BOTOX et s'avère particulièrement utile pour les gros muscles.

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

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

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

1.7 PHARMACOVIGILANCE :

1.7.1 PRÉCAUTIONS D'EMPLOI GÉNÉRALES :

Les quatre spécialités de toxines botuliques doivent être administrées par des médecins spécialistes ayant l'expérience du traitement indiqué. Ceux-ci devront s'assurer que le médicament ne sera pas injecté dans un vaisseau sanguin.(28-29)

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

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

quelques jours avant la consultation de façon à avoir un INR inférieur à 1,5. Il faut noter qu'aucune étude n'a été réalisée chez des patients en insuffisance hépatique ou rénale chronique. Cependant, les caractéristiques pharmacodynamiques n'indiquent pas de nécessité d'aplanissement de la dose.(32-35)

Enfin, les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent être avertis d'un risque d'asthénie et de faiblesses musculaires liées à l'emploi de tels médicaments. Ces manifestations peuvent rendre dangereuses la conduite et l'utilisation de machines.(27-28)

1.7.2 PRECAUTIONS D'EMPLOI SPECIFIQUES AUX SPECIALITES DE TOXINE BOTULIQUE :

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

En outre, l'emploi du NEUROBLOC® et du VISTABEL® n'est pas conseillé chez les enfants et adultes jeunes (moins de dix-huit ans), l'efficacité et la tolérance au traitement n'ayant pas été démontrées. Enfin, il est vivement préconisé d'employer le VISTABEL® avec prudence chez des patients atteints de sclérose en plaques.(27-29-35)

1.7.3 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

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

Aucun test spécifique n'a été réalisé pour vérifier la possibilité d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments. Il est, néanmoins, préconisé une utilisation

prudente des Polymyxines, Tétracyclines, Lincomycines et des Myorelaxants. Des interactions avec les Amoniquinoléines (Chloroquines) et la Cyclosporine ont été déclarées. La Chloroquine diminue l'efficacité de la toxine en empêchant sa fixation et son internationalisation, au niveau des synapses. Enfin, la Cyclosporine, en bloquant certains canaux calciques musculaires ou présynaptiques, potentialise l'action de la toxine botulique.(23-29)

1.7.4 CONTRE INDICATIONS :

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

- les myasthénies
- l'allaitement

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

Les contre indications relatives de la toxine botulique sont :

- les aminosides
- les autres traitements en cours
- la grossesse

En effet, il n'existe pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. De plus, en clinique, il n'y a pas suffisamment de données pertinentes pour évaluer un effet malformatif ou foetotoxique. L'administration de toxine botulique au cours de la grossesse n'est pas un argument pour induire une interruption systématique de celle-ci mais, tend vers une attitude de prudence et de surveillance prénatale soigneuse. D'où, la nécessité de s'assurer d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

- les maladies de la jonction neuromusculaire (le syndrome ou maladie de Eaton)
- l'hypersensibilité à la toxine botulique ou à l'un de ses excipients
- les infections, inflammations aux sites d'injection.

1.7.5 EFFETS INDESIRABLES

1.7.5.1 INDÉPENDANTS DU SITE D'INJECTION

Ils sont le plus souvent dus à la diffusion du médicament aux muscles voisins du site injecté, notamment en cas d'infiltration profonde ou mal orientée. Ces effets sont transitoires et disparaissent en deux à quatre semaines. Ils peuvent être limités en diminuant le volume injecté.(18.23)

De plus, des troubles du système immunitaire tels que des réactions allergiques, éruptions cutanées, érythèmes, prurits, psoriasis et des urticaires ont été rapportés. En outre, des douleurs, brûlures, hématomes, oedèmes locaux aux points d'injection sont toujours possibles, quelles que soit la localisation et l'indication. Ces effets locaux peuvent également se traduire par une perte de force du ou des muscles injectés ainsi que par des dysphagies.

Les complications systémiques sont exceptionnelles (asthénies prononcées, faiblesses musculaires) Des syndromes pseudo grippaux dans les 48 heures suivant l'injection ainsi que des symptômes botulisme-like ont principalement été recensés(30-33). Ces effets sont doses dépendantes et disparaissent en quelques jours.

1.7.5.2 DÉPENDANTS DU SITE D'INJECTION

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

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

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

dans la jambe, des douleurs au genou, à la cheville et des léthargies s'ajoutent à ces manifestations. Dans le traitement de la spasticité sont relevés des douleurs, ecchymoses, faiblesses musculaires, et moins fréquemment, des arthralgies, asthénies, hyperesthésies, dépressions, dermatites, céphalées, insomnies, somnolences, faiblesses musculaires, nausées, prurits et éruptions.(18-23-29)

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

Les effets indésirables du traitement de rides glabellaires sont des céphalées, ptôsis et douleurs faciales. On recense également quelques manifestations occasionnelles: sensations de tension cutanée, paresthésies, nausées, vertiges, contractions musculaires, blépharites, asthénie et fièvre.(29)

1.8 INDICATIONS :

1.8.1 LA SPASTICITÉ

1.8.2 LE BLÉPHAROSPASME :

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

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

La toxine botulique est injectée à des doses très faibles dans les muscles des paupières, et a pour effet de bloquer la transmission de l'influx nerveux du nerf aux muscles. Les injections de toxine botulique ne traitent pas la cause de la maladie, mais paralysent partiellement le muscle responsable des contractions, soulageant ainsi le patient. L'effet du traitement se manifeste au bout de quelques jours, et dure environ 3 à 6 mois(28-29 -35)

1.8.3 HÉMISPASMES FACIAL :

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

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

Il est possible que l'hémispasme facial résulte d'un contact entre un vaisseau sanguin et le nerf facial, à sa sortie du cerveau. La chirurgie peut parfois être utile, par la mise en place d'une petite éponge entre le nerf et le vaisseau sanguin (« décompression » du nerf facial). Cependant, le traitement le mieux codifié et le moins dangereux dans cette pathologie est l'injection de la toxine botulinique, ou BOTOX.(23)

1.8.4 TORTICOLIS SPASMODIQUE :

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

Les causes du torticolis spasmodique restent, pour l'instant, inconnues. Cette forme de dystonie focale, pourrait provenir d'un dysfonctionnement de certaines cellules nerveuses au niveau du cerveau, qui contrôlent la fluidité des mouvements en filtrant les éventuels mouvements parasites. Leur altération peut, selon les cas, provoquer des mouvements

anormaux (tremblements) et des spasmes musculaires (contractures et postures anormales). Si la maladie s'installe le plus souvent sans cause apparente, elle peut cependant se révéler à l'occasion d'un stress ou d'un traumatisme.

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

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

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

Les symptômes du torticolis spasmodique débutent généralement de façon insidieuse : initialement la posture anormale de la tête est intermittente, n'occasionne pas de gêne et n'est souvent remarquée que par l'entourage. Un déclenchement plus brutal peut être rapporté après un choc physique ou psychologique.

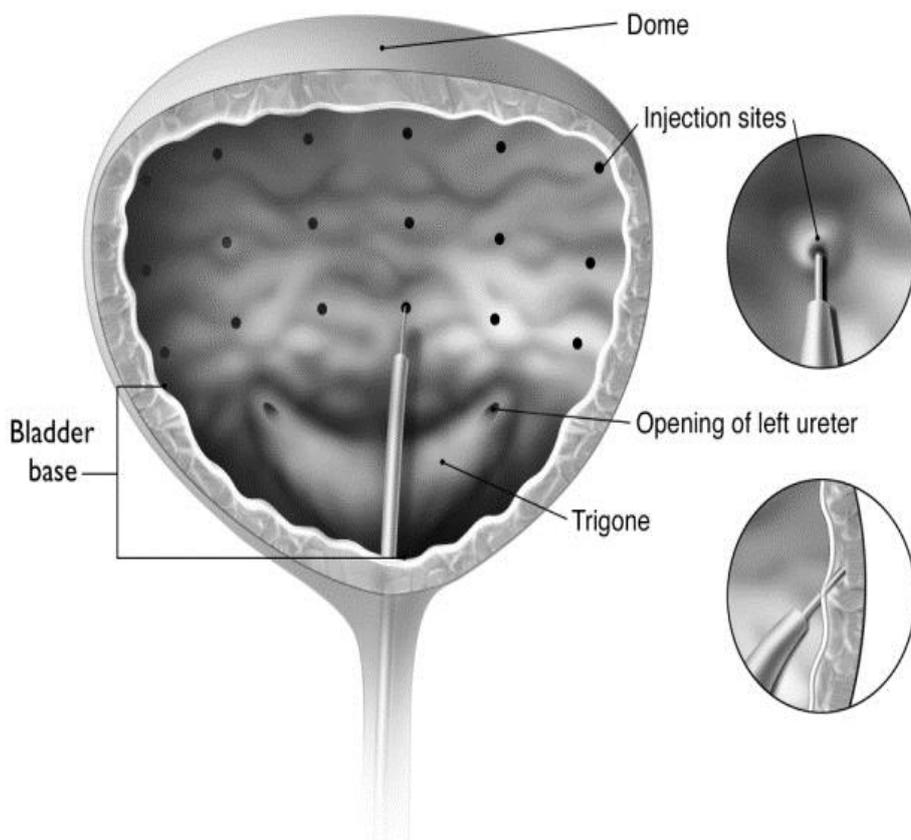
Il existe des traitements pour soulager les malades. Un traitement adapté et régulier permet de réduire les symptômes, mais ne guérit pas définitivement la maladie. Les injections de toxine botulique constituent un traitement symptomatique. Elles sont utilisées lorsqu'il existe une gêne fonctionnelle.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

1.8.5 L'HYPERHYDROSE AXILLAIRE SÉVÈRE :

L'hyperhidrose est une pathologie définie par une production excessive de sueur par les glandes sudorales eccrines dépassant les besoins de la thermorégulation. Dans la grande majorité des cas, l'hyperhidrose n'est pas liée à une affection sous-jacente et se présente sous la forme d'une transpiration abondante allant jusqu'au ruissellement généralement localisé au niveau axillaire ou palmaire. L'hyperhidrose entraîne un retentissement psychologique important pouvant être à l'origine d'un handicap socioprofessionnel majeur. Les traitements

conservateurs de l'hyperhidrose sont souvent décevants dans les formes sévères. La toxine botulique, utilisée dans cette pathologie depuis plus de dix ans, représente une importante avancée thérapeutique qui permet une diminution drastique de la sudation et une amélioration rapide de la qualité de vie.

1.1.1 l'hyperactivité détrusorienne neurologique



2 Chapitre 2 :La paralysie cérébrale

2.1 GENERALITE SUR LA PARALYSIE CEREBRALE :

paralysie cérébrale anciennement appeler L'infirmitté motrice cérébrale IMC est la plus fréquente des déficiences motrices de l'enfant, et en raison des progrès dans la survie des personnes à risque comme des personnes atteintes, de plus en plus d'adultes sont concernés par cette affection. Que l'on parle d'IMC, d'IMOC ou de Paralysie cérébrale (PC), la prévalence de cette affection chez l'enfant, la « Cerebral Palsy » (CP) dans son concept large, ne diminue pas comme aurait pu s'y attendre au vu des progrès dans la prise en charge périnatale. Elle touche environ 2 enfants pour 1000 naissances. La Paralysie cérébrale a fait l'objet d'un enregistrement systématique par le registre de Sétif, afin de surveiller l'évolution de la prévalence au cours du temps. Une évolution significative des prévalences est mise en évidence sur les périodes de recueil dans le département de Sétif ($p < 0,001$), avec une stabilité pour les générations des enfants PC nés entre (2005, 2006, 2007) [2‰, 2‰, 2,04‰]. Nos données soulignent l'importance des registres de morbidité comme outil de surveillance de l'évolution des déficiences de l'enfant et d'aide à la planification.(38)

2.2 DEFINITION :

La paralysie cérébrale est un terme général désignant des « troubles permanents du développement du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activité, causés par des atteintes non progressives survenus lors du développement du cerveau chez le fœtus ou le nourrisson, au niveau du motoneurone supérieur. Les troubles moteurs de la paralysie cérébrale sont souvent accompagnés de troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs,

de la communication et du comportement, d'une épilepsie et de problèmes musculo-squelettiques secondaires. »

La définition du terme de paralysie cérébrale a subi de nombreuses variations :

Infirmité motrice cérébrale (IMC) : est un trouble du mouvement et de la posture dû à une lésion cérébrale ou à une anomalie du cerveau apparue au cours de son développement.

Infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) : a été définie en 1955 par le professeur Guy Tardieu pour individualiser une fraction des patients atteints de paralysie cérébrale et dont l'intelligence est conservée.

On distingue aussi La diplégie spastique, aussi connue sous le nom de maladie de Little, est une forme de paralysie cérébrale infantile. Elle est définie par une paralysie de type spastique plus ou moins importante des deux membres inférieurs (hanches, jambe et bassins principalement)(39)

2.3 ETIOLOGIES :

2.3.1 CAUSES ANTENATALE

Prématurité : Une naissance est prématurée lorsqu'elle survient avant 37 semaines révolues d'aménorrhée. Quatre stades de prématurité peuvent être distingués : la petite prématurité s'étend du début de la 33^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) à la fin de la 36^{ème} SA, la grande prématurité va du début de la 28^{ème} à la fin de la 32^{ème} SA, la très grande prématurité concerne les enfants nés au cours des 26^{ème} et 27^{ème} SA, l'extrême prématurité est définie par une naissance survenant avant la 26^{ème} SA. Les séquelles de prématurité représentent 50% des lésions néonatales (40). La prévalence se situe entre 85 et 95 pour 1000 naissances vivantes avant 28 SA, 50 et 60 entre 28 et 31 SA, 3 et 6 entre 32 et 36 SA et environ de 1/1000 à terme (41).

La proportion de naissances prématurées augmente régulièrement : selon des données statistiques de l'INSEE, la part des naissances de moins de 37 SA s'est accrue de 50 pour 1000 naissances en 1992 à 64 pour 1000 en 2007. Cette variation s'explique par plusieurs facteurs : une augmentation du nombre de naissances (+4 % entre 1995 et 2003), des grossesses multiples plus nombreuses (une grossesse gémellaire augmente de 50% les risques

de prématurité) favorisées par le recours de plus en plus fréquent à l'assistance médicale à la procréation, une baisse du taux de mortalité infantile grâce aux progrès de la prise en charge périnatale (la viabilité des prématurés fixée par l'OMS est de 22 SA et 500g depuis 2002), un nombre plus important d'accouchements provoqués par césarienne avant travail ou de déclenchement de l'accouchement, un âge moyen des grossesses plus élevé (30,1 ans en 2010, 2 ans de plus qu'en 1988, 3 ans de plus qu'en 1982), ainsi qu'une évolution du mode de vie des femmes (stress, travail, tabac, alcool ...).(42)

La prématurité est un facteur de risque de paralysie cérébrale car les zones corticales sont fragiles et en pleine période de maturation. Il y a alors atteinte ou inhibition du développement normal de certaines aires du cerveau causant des troubles moteurs et cognitifs. Le cerveau de l'enfant prématuré subit un traumatisme important. C'est entre la 26ème et la 36ème SA que neurones et axones se développent parallèlement à l'activité métabolique autour des noyaux gris centraux, du noyau caudé, du cervelet et des radiations optiques. Ces zones sont impliquées dans le contrôle moteur, d'où les nombreuses difficultés de l'enfant prématuré. De plus, la fragilité des vaisseaux augmente les risques d'accident vasculaire cérébral (AVC) par ischémie, hémorragie ou trouble du flux sanguin. (43)

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) : L'hypotrophie fœtale (ou RCIU) est définie par un retard de croissance du poids, de la taille, du périmètre crânien ou du périmètre abdominal par comparaison à une norme compte tenu de l'âge gestationnel. Il existe deux grands types de RCIU : harmonieux lorsqu'il touche de façon homogène le fœtus (le retard de croissance touchant aussi bien le pôle céphalique, l'abdomen et les membres) ou disharmonieux lorsque le retard domine sur un pôle. Le RCIU concerne 3 à 5% des naissances. La proportion d'enfants de moins de 2500g est de plus en plus élevée. En effet, elle est passée de 6.2 à 7.2% entre 1995 et 1998 (44).

De même que la prématurité, le RCIU peut être dû à différents processus physiopathologiques comme une diminution des échanges foeto-maternels (par une diminution du débit utéro placentaire), une altération de la qualité du sang maternel ou des anomalies fœtales. Dans 30% des cas, aucune cause n'est identifiée. Le RCIU à terme est un facteur de risque de déficience motrice grave. Le risque de paralysie cérébrale serait 3 à 5 fois plus élevé chez ces enfants que chez les enfants eutrophiques (c'est-à-dire dont le développement est harmonieux) (Blair 1990)(45)

Les infections materno-fœtales : Des études ont établi une corrélation significative entre la survenue de leucomalacie périventriculaire et une infection des membranes et du liquide amniotique appelée chorioamniotite. Ceci entraîne une infection du sang chez la mère et peut provoquer une naissance prématurée et des infections graves chez le bébé nouveau-né. Chez 14% des enfants paralysés cérébraux nés à terme, la chorioamniotite est mise en cause. Les infections urinaires et vaginales ainsi que l'herpès génital peuvent de la même façon être à l'origine de lésions cérébrales.

Les infections fœtales : Ces infections peuvent être de nature microbiennes (listériose, infections bactériennes, syphilis), virales (grippe, rubéole, cytomégalovirus, SIDA), parasitaires (toxoplasmose, encéphalite) ou exogènes (intoxication au CO₂, aux médicaments, irradiations)

Certaines infections sont aujourd'hui dépistées systématiquement par un examen obligatoire (rubéole, toxoplasme...).(46)

2.3.2 CAUSES NEONATALE

Les souffrances anoxiques L'anoxie est une « suppression de l'apport d'oxygène au niveau des tissus et des cellules »(47) .

Une diminution brutale du débit sanguin artériel ou une dysrégulation de ce débit en sont les causes.(48)Elle entraîne des altérations neuronales importantes et peut se produire au cours de la vie fœtale ou lors de l'accouchement. L'accident anoxique provoque des encéphalopathies (affection encéphalique), des leucomalacies périventriculaires (nécrose de la substance blanche autour des ventricules) ou des atrophies corticales. 10% à 15% des PC semblent être dues à une asphyxie Périnatale.(49)

2.3.3 CAUSES POST NATALE :

L'ictère du nouveau-né : L'accumulation d'un pigment appelé bilirubine dans les tissus du bébé va provoquer un ictère, communément nommé jaunisse. La bilirubine est issue de la dégradation de globules rouges. Cette dégradation peut être importante à la naissance lorsqu'il existe une incompatibilité rhésus entre la mère et l'enfant. La bilirubine est normalement évacuée par les cellules du foie, cependant, certaines de ces cellules peuvent être immatures, rendant insuffisante la synthèse du pigment et provoquant une hyperbilirubinémie.

L'encéphalopathie bilirubinique est liée au dépôt, sur les noyaux gris centraux du cerveau, de la bilirubine en excès dans le plasma qui entraîne une nécrose cellulaire rapide. Elle se traduit par des troubles majeurs du tonus (hypo puis hypertonie de l'axe corporel) ou par un déficit auditif.

Causes inconnues Dans 14% des cas de PC, aucune étiologie n'est décelée.(50)

2.4 DIAGNOSTIC POSITIF :

2.4.1 SIGNE CLINIQUES NEURO-MUSCULAIRE :

2.4.1.1 CLASSIFICATION SELON LES SYMPTOMES :

La PC se décline en trois tableaux cliniques.

Les hypertonies

L'hypertonie est une augmentation anormale du tonus d'un organe ou d'un muscle. On décrit deux formes d'hypertonie musculaire : la spasticité (liée à des lésions pyramidales) et la rigidité (liée à des lésions extrapyramidales) (51)

La spasticité est une forme d'« hypertonie marquée des muscles du squelette avec rigidité et exagération des réflexes ostéotendineux »(52) Cette hypertonie spastique désigne à la fois une raideur musculaire et une insuffisance de commande volontaire. Le réflexe d'étirement des muscles est exagéré.

Le réflexe d'étirement permet à la fois de maintenir en permanence le tonus de posture et de lisser les mouvements du corps.

La spasticité est due à une lésion des voies pyramidales, voie efférente modulant le tonus musculaire qui active essentiellement les neurones des muscles fléchisseurs et inhibe les muscles extenseurs(53). Dans le cadre de la PC, au cours d'un mouvement volontaire, une contraction irrépressible des muscles va se produire, provoquée par la suppression de l'inhibiteur central. On observe une co-contraction des muscles antagonistes.

La forme spastique est la plus courante. Elle touche 70% des personnes atteintes de PC.

Les dyskinésies

Les dyskinésies sont des troubles du tonus qui se traduisent le plus souvent par une rigidité excessive, résistante à la manipulation, qui « peut s'accompagner d'une hypotonie axiale majeure ou d'une posture permanente en hyperextension »(54)

Des mouvements involontaires viennent parasiter une motricité volontaire déjà réduite. Les différents types de dyskinésies dépendent de la nature de ces mouvements involontaires.

-L'athétose

est « un mouvement involontaire qui prédomine aux extrémités, existe au repos mais disparaît au cours du sommeil. C'est un mouvement lent, de grande amplitude.

Elle est liée à une atteinte du système extrapyramidal, en particulier des noyaux gris centraux. Ce système est impliqué dans le maintien de l'équilibre statique et de l'attitude du corps pendant les mouvements volontaires ainsi que les mouvements automatiques complexes(55)

Le trouble moteur va s'exprimer par des mouvements parasites involontaires, irréguliers, exagérés, affectant surtout les extrémités des membres et la face pendant le déroulement de l'activité motrice volontaire.

Il existe un autre type de mouvement involontaire de repos :

-la chorée :

Les mouvements sont plus brusques et prédominent à la racine des membres.

Ils augmentent au cours du mouvement volontaire qu'ils viennent donc parasiter. On note une diminution de ces mouvements pendant le sommeil.

Le syndrome choréo-athétosique est une association des deux formes.(56) Lorsqu'il s'agit de postures anormales, on parle de dystonie. La dystonie est liée à une « contraction musculaire soutenue (co-contractions excessives des muscles antagonistes) mettant un membre, un segment de membre dans une posture extrême » (57) Elle concerne plutôt les mouvements volontaires spécifiques et est donc plus prévisible.

La forme athétosique représente 20% des atteintes motrices.

L'ataxie :

L'ataxie est « une incoordination des mouvements volontaires avec une conservation de la force musculaire (58)

Ce trouble de la coordination entrave l'exécution du mouvement ou l'équilibre des contractions nécessaires au maintien postural. La commande musculaire est cependant préservée. La perception du corps dans l'espace est défectueuse, rendant difficiles les ajustements des mouvements soit pour maintenir une posture soit pour effectuer un geste volontaire(59)

La lésion est dite cérébelleuse car elle atteint le cervelet ou les voies nerveuses en relation avec celui-ci.

L'ataxie représente 10% des atteintes motrices.

Les formes mixtes

Les différentes formes décrites ci-dessus peuvent coexister chez un même individu.

2.4.1.2 CLASSIFICATION SELON LA TOPOGRAPHIE

La paralysie cérébrale entrave le fonctionnement moteur d'un ou plusieurs membres, supérieurs et/ou inférieurs.

La monoplégie atteint un seul membre, le bras plus fréquemment que la jambe. Cette topographie est rare dans la PC.

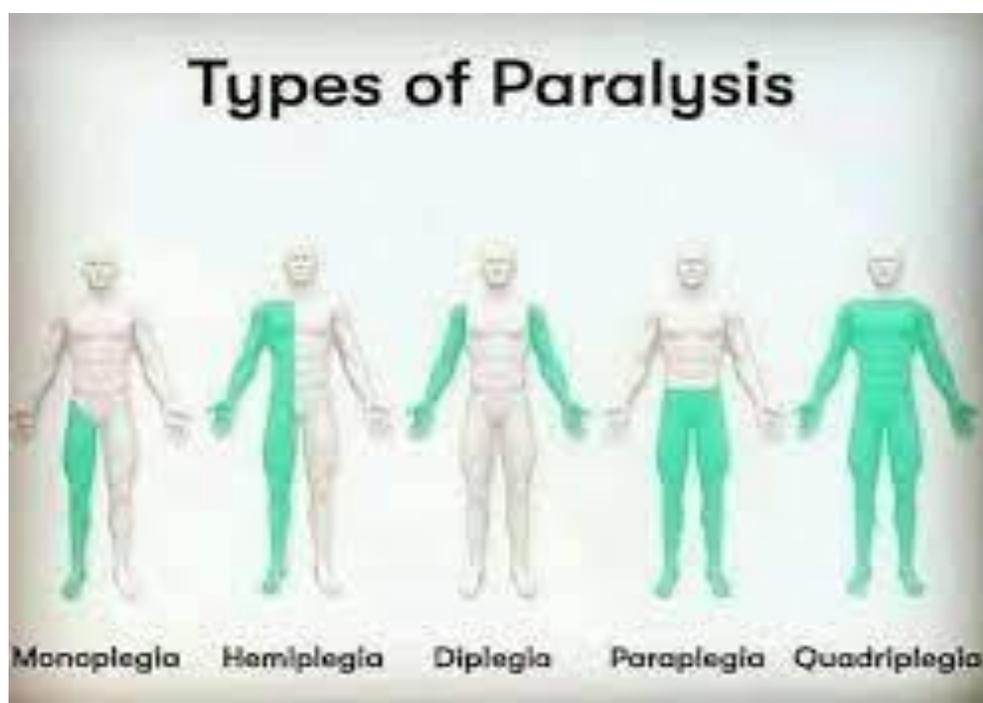
L'hémiplégie est assez fréquente. Elle touche les 2 membres d'un même hémicorps et prédomine souvent au membre supérieur. Cette atteinte peut s'étendre à la face. Lorsque la lésion n'est pas strictement limitée à un seul hémisphère, il peut exister un déficit controlatéral mais il est alors minime. L'hémiplégie représente 10% des déficits moteurs de la PC.

La paraplégie ou diplégie est une atteinte des deux membres inférieurs dans leur action motrice et posturale. Un cas particulier est la diplégie spastique ou maladie de Little : tout le corps est atteint, les membres inférieurs étant plus touchés que les membres supérieurs.

La triplégie est une atteinte de tout le corps, prédominant aux deux membres inférieurs et à un membre supérieur.

La tétraplégie ou quadriplégie touche les quatre membres et tout le corps. Ce trouble massif provoque une insuffisance posturale du tronc et une faiblesse du contrôle de la tête. Les membres sont souvent raides.

La localisation de l'atteinte n'est pas un indicateur suffisant pour présumer de l'intensité du handicap fonctionnel. Certains tétraplégiques vont pouvoir marcher, d'autres diplégiques vont rester en fauteuil roulant. (60)



2.4.1.3 CLASSIFICATION FONCTIONNELLE

Depuis 1997, le GMFCS (Gross Motor Function Classification System) classe la sévérité des atteintes fonctionnelles chez les enfants atteints d'une PC. Cet outil se base sur la motricité globale de l'enfant en fonction de son âge. La dernière révision de cette classification date de 2007 avec l'ajout d'une nouvelle classe d'âge.

Le but du GMFCS est de « déterminer quel est le niveau décrivant le mieux les capacités et les restrictions fonctionnelles globales de l'enfant ou de l'adolescent. L'accent est porté sur les performances habituelles observées à domicile, à l'école ou en collectivité (ce que font réellement les enfants et les adolescents) et non pas ce qu'on leur prête en termes de capacité au meilleur de leur forme. Il est cependant important de classer les performances habituelles de motricité globale et ne pas y inclure l'appréciation subjective qu'on peut avoir de la qualité du mouvement ou des hypothèses d'amélioration fonctionnelle »(61)

Les éléments analysés sont : la station assise, les transferts et la mobilité dans les activités de tous les jours.

Cinq niveaux sont élaborés et pour chacun d'eux, le trouble est décrit en fonction de l'âge de l'enfant :

Avant 2 ans, entre 2 et 4 ans, entre 6 et 12 ans et depuis la révision de 2007 entre 12 et 18 ans.

Les rubriques générales pour chaque niveau sont les suivantes:

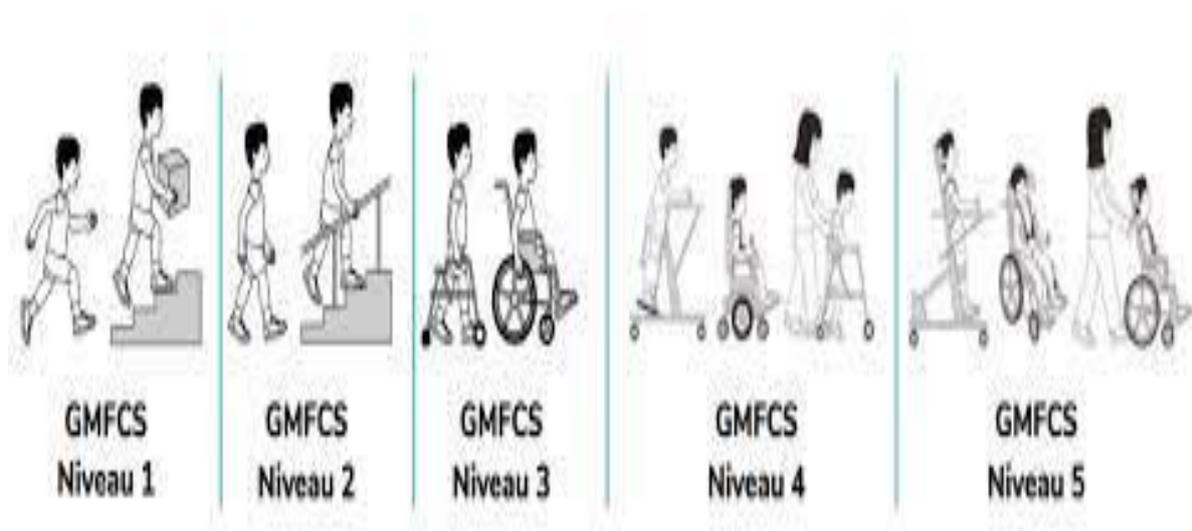
Niveau I : Marche sans restriction de mouvements.

Niveau II : Marche avec restriction de mouvements.

Niveau III : Marche avec aide technique à la marche.

Niveau IV : Mobilité autonome avec restriction des mouvements ; peut utiliser une aide motorisée.

Niveau V : Déplacement en fauteuil roulant manuel, poussé par un adulte.



2.4.2 SIGNES CLINIQUES PSYCHO-COGNITIVES

2.4.2.1 TROUBLES PSYCHO-AFFECTIFS

Les troubles psychoaffectifs des enfants paralysés cérébraux concernent divers domaines tels que les troubles du schéma corporel, les troubles de l'image du corps et les troubles psychologiques.

L'enfant acquiert la connaissance du schéma corporel à travers les expériences vécues avec son corps. Le handicap moteur constitue un frein au développement harmonieux de cette connaissance. Entravé dans ses mouvements, l'enfant éprouve des difficultés à distinguer et identifier les différentes parties de son corps ainsi que leurs fonctions. Le trouble du schéma corporel correspond à « une élaboration mal structurée de la connaissance et de l'utilisation du corps propre, qui dépend étroitement des expériences que l'enfant peut, ou ne peut faire, au cours de sa vie de relation »⁽⁶²⁾ L'image même du corps et sa représentation peuvent être altérées. Selon l'atteinte motrice, une partie du corps peut être rejetée, abîmée ou dévalorisée. Psychologiquement, l'enfant peut souffrir d'une instabilité émotionnelle. D'après E. Gérard,

sa personnalité peut en être affectée et se construire sur « un mode privilégié de type dépressif ». (63) Des lésions frontales seraient responsables d'une hyperémotivité.

De façon générale, il faut tenir compte du développement psychologique de l'enfant dans sa globalité.

L'enfant paralysé cérébral n'a pas pu construire des échanges avec son entourage de façon classique. Ainsi, cet handicap moteur va entraver la relation avec ses parents. En effet, cet enfant n'est pas conforme à l'enfant imaginaire et il renvoie aux parents une image déformée dans laquelle ils ont du mal à se reconnaître. En ce qui concerne la fratrie, une agressivité peut naître (sans toujours s'exprimer) vis-à-vis de cet enfant différent à qui les parents consacrent leur temps et leur énergie, le système familial étant organisé autour du handicap. Enfin, dans son environnement social, le handicap moteur de l'enfant peut faire peur car il est souvent assimilé à une déficience mentale. L'impact sur la communication entraîne une construction non standard de la personnalité.

Les diverses atteintes motrices, la multiplicité des troubles associés et secondaires, les différents degrés d'intensité des déficits, engendrent des tableaux cliniques très variés.

2.4.2.2 TROUBLES COGNITIVES

La sévérité des troubles cognitifs n'est pas corrélée avec celle du handicap moteur. La neuropsychologie est d'une grande aide pour attribuer la part des troubles relative aux atteintes de la motricité et celle relative au déficit des fonctions supérieures. (64)

Les troubles gnosiques

Le dictionnaire d'orthophonie définit une gnosie comme une faculté permettant de reconnaître, par l'un des sens, un objet, de se le représenter, d'en saisir l'utilité ou la signification. Il s'agit en fait pour le cerveau d'intégrer avec cohérence les stimuli qui lui parviennent et d'en décoder la signification. Toute gnosie est donc acquise puisqu'elle est le fruit d'une expérience qui stimule les neurones concernés (65)

Dans le domaine visuel, le trouble gnosique peut entraver la reconnaissance des images (cette altération concerne 10% des PC), des couleurs ou encore des visages (prosopagnosie). Les agnosies visuelles consistent en une difficulté spécifique à décoder, interpréter, donner sens, reconnaître certains stimuli visuels(66) .la lésion cérébrale est située dans le lobe occipital ou dans la zone pariéto-occipitale, l'information visuelle est correctement véhiculée jusqu'aux aires associatives postérieures. C'est le traitement cérébral de cette information qui est défectueux. Cliniquement, l'agnosie visuelle est caractérisée par un défaut d'identification du stimulus, uniquement si la présentation est visuelle, sans que la vision ou la cognition ne soient mises en cause(67).

Un trouble gnosique de l'audition est parfois présent. Il va avoir un impact sur le traitement des sons du langage (agnosie auditivo-verbale), ou de la musique (amusie).

La détection d'un tel trouble gnosique nécessite une exploration volontariste, une observation de l'enfant ne suffisant pas. Or, l'impact sur la perception de l'environnement de l'enfant ainsi que sur ses apprentissages est très important.

Les troubles praxiques

Les dyspraxies touchent les fonctions de planification et de préprogrammation des gestes volontaires. Ces troubles cognitifs graves sont à différencier des troubles moteurs, handicap visible. « Il s'agit d'un trouble de la réalisation du geste, secondaire à l'impossibilité (ou l'anomalie) de programmer automatiquement et d'intégrer au niveau cérébral les divers constituants sensori-moteurs et spatiaux-temporels du geste volontaire » (68)

La dyspraxie constructive impacte les activités d'assemblage d'éléments telles que les jeux de construction, le dessin et le prégraphisme, puis l'écriture. Les dyspraxies idéatoires et idéomotrices concernent « les gestes dans lesquels les éléments de succession chronologique des diverses étapes de la réalisation sont au premier plan : c'est un trouble de la successivité et de la séquentialité des constituants du geste ». Tandis que la dyspraxie idéatoire va entraver la manipulation d'objet et d'outils en vue de leur utilisation, la dyspraxie idéomotrice concernera les gestes symboliques et les mimes. Les difficultés de l'enfant résident dans diverses activités quotidiennes, en particulier lors des repas ou de l'habillage (dyspraxie de l'habillage), et vont se traduire par une lenteur et des maladresses .(69)

La dyspraxie visuo-spatiale associe trouble du regard et dyspraxie constructive. Les perturbations résident en particulier dans les apprentissages scolaires tels que l'écriture, la lecture, l'arithmétique et la géométrie qui requièrent un traitement visuel de qualité et une coordination dans l'exécution gestuelle.

La dyspraxie bucco-linguo-faciale est fréquemment rencontrée chez les sujets paralysés cérébraux. Elle atteint « l'exécution volontaire des mouvements de la bouche et de la langue, avec impossibilité de réaliser sur commande volontaire un mouvement de déglutition ou une praxie ». Toutefois, le geste automatique comme le sourire spontané peut être bien réalisé .(70)

Les troubles mnésiques et attentionnels :

L'attention est mise en jeu dans toute activité consciente et dirigée du cerveau. Les affections cérébrales sévères provoquent une réduction de l'empan normal d'attention. Les troubles attentionnels sont plus fréquents chez les sujets paralysés cérébraux que dans la population tout-venante.

Dans le cadre de la PC, Michèle Mazeau met en évidence un déficit de la mémoire déclarative ainsi que de la mémoire de travail. La mémoire déclarative ou épisodique relève de la mémoire à long terme et concerne les événements de la vie quotidienne (71) Elle est analysée à partir des connaissances que le sujet peut consciemment évoquer et verbaliser. Ce trouble concernerait 10 à 12% des enfants cérébrolésés. La mémoire de travail, qui correspond à la fonction de traitement des informations à l'intérieur de la mémoire à court terme, permet de mettre en relation en temps réel les éléments en cours de traitement avec les structures de connaissance antérieure. Elle est souvent perturbée chez les sujets paralysés cérébraux (72)

2.4.3 SIGNES ORGANIQUES

La comitialité

Plusieurs enfants paralysés cérébraux souffrent d'épilepsie à des degrés divers : grand-mal, crises partielles ou absences. Les traitements préventifs, dont le but est de stabiliser la

comitialité, ont parfois des effets secondaires sur les fonctions supérieures, notamment sur les capacités mnésiques et attentionnelles.

L'épilepsie est souvent liée à une prématurité. En effet on la retrouve chez 4% des grands prématurés nés avant 33 SA. (73)

Les troubles perceptifs

Les atteintes des voies perceptives peuvent altérer un ou plusieurs sens et donc engendrer des troubles auditifs, visuels, olfactifs, somesthésiques ou gustatifs.

Les troubles respiratoires

Les capacités respiratoires de l'enfant cérébrolésé sont souvent réduites. L'activité respiratoire est une alternance de contractions et relâchements des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme. Une incoordination de l'activité musculaire engendre des troubles pneumophoniques. La prise d'air va être haute (non abdominale), saccadée et insuffisante.

De plus, le risque d'infection bronchique ou de pneumopathie est important par manque de soutien musculaire nécessaire à la toux en cas de fausse-route alimentaire.

2.4.4 LES GRANDES SYNDROMES

Les grands syndromes se dessinent au-delà des 8 premiers mois et ont des caractéristiques liées aux circonstances lésionnelles. **Maladie de Little:** La maladie de Little est la complication des anciens prématurés qui n'échappent pas à la leucomalacie intraventriculaire cavitaire. Elle est composée d'une atteinte diplégique, spastique d'intensité variable qui entraîne une extension forte des membres inférieurs, avec équinisme et adduction des cuisses réalisant une attitude en ciseaux.

La déambulation est possible vers 3 ans dans les formes moyennes. Les complications articulaires sur les hanches sont fréquentes si les mesures préventives ne sont pas suivies avec régularité. L'âge auquel on doit donner des aides de marche se discute, les avis sont partagés entre la relative liberté fournie et le besoin d'apprendre à exercer son corps en difficulté. En outre, la maladie de Little comprend des troubles visuo-moteurs, non seulement des

strabismes mais aussi des troubles du balayage du champ visuel ou de l'attention visuelle pouvant faire craindre une gêne dans la prise d'informations visuelles. Ces difficultés engendrent une dyspraxie c'est-à-dire une impossibilité de réaliser les séquences d'un geste et certains problèmes d'apprentissage scolaire (cf. infra, troubles associés) où le contrôle visuel entre en jeu, comme l'écriture et le dénombrement.

Hémiplégie cérébrale infantile congénitale:

L'hémiplégie cérébrale infantile congénitale est une atteinte qui se révèle après un intervalle considéré classiquement comme libre de problèmes pendant la grossesse ni à l'accouchement qui a eu lieu à terme dans la majorité des cas. Les examens comme le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mettent en évidence des lésions souvent impressionnantes constituées à bas bruit. Le diagnostic se fait au moment où l'enfant commence à manipuler et met en défaut un côté de son corps. Parfois le diagnostic est tardif, à l'âge habituel de la marche, entre 18 et 24 mois, sur le constat qu'un pied se met en équin ! En fait, un interrogatoire rigoureux retrouve des signes d'appel en comparant les deux côtés. Du côté « hémiplégié », le nourrisson ne sait pas pousser son bras dans la manche, a ses orteils en griffes. Les troubles de la main sont moteurs et sensoriels, un tiers des mains paralysées ne fournit qu'une assistance à la main valide. L'atteinte de la main droite est plus handicapante dans la vie d'adulte. Une hémianopsie latérale homonyme est à chercher dès que possible. L'épilepsie lésionnelle est fréquente. L'atteinte du langage dans les hémiplégies droites est rare. Contrairement à ce que pourrait laisser espérer l'acquisition assez rapide de la marche, l'évolution psychique et/ou mentale des hémiplégiques n'est pas simple, ainsi que leur intégration dans le tissu social. Athétose L'athétose est liée à une atteinte de la substance grise centrale qui se manifeste par des mouvements involontaires des extrémités accompagnés de mouvements de torsion de la tête et du cou. Leur répartition est variable, diffuse le plus souvent, leur intensité augmente avec les facteurs de stress et la complexité du geste. Ils s'impriment sur le mouvement organisé en le parasitant. Le sommeil les arrête. Ils peuvent être en partie réduits par maîtrise personnelle et anticipation et mieux avec l'aide de médicaments de type acide gamma-aminobutyrique (GABA)-ergique. Ils peuvent au contraire être d'une telle violence qu'ils induisent rapidement des attitudes vicieuses et douloureuses sur l'axe rachidien cervical. L'atteinte de la sphère buccofaciale gêne l'alimentation et la déglutition, devenant parfois un handicap majeur, responsable de fausse route trachéale si la

technique d'alimentation n'est pas adéquate. La dysarthrie est fréquente, pouvant aller jusqu'à l'impossibilité d'une parole intelligible mais laisser intacte l'évolution du langage intérieur et permettre l'apprentissage de la lecture. Les patients atteints d'athétose peuvent garder des capacités mentales élevées si les lésions restent localisées aux noyaux gris centraux. Ils sont capables d'assimiler l'usage d'aides à la communication et de suivre des scolarités longues.

Formes mixtes Elles dénoncent la variété des tableaux cliniques qui ne peuvent recevoir d'étiquettes précises. Il est clair qu'il est préférable d'en analyser les multiples facettes plutôt que d'en rester à des appellations vagues, comme tétraplégies pyramidales ou spastiques ou dystoniques, etc.

Formes graves: Les formes graves touchant l'axe corporel et les membres supérieurs requièrent une tierce personne à vie. (74)

2.4.5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le diagnostic clinique est souvent difficile chez un nouveau-né, un nourrisson de moins de 4 mois, l'examen neurologique à ce stade peut être normal. L'imagerie médicale peut souvent aider à découvrir les lésions :

- l'échographie trans-fontanelle : Quand elle est faite de façon itérative dans les premières semaines de vie, permettent de voir des zones hyperéchogènes qui se pérennisent de façon trop prolongée voire faire place à une cavitation évoquant les leucomalacies périventriculaires
- l'imagerie par résonance magnétique : elle est la mieux indiquée dans la découverte des lésions car elle permet une meilleure évaluation de leur aspect topographique.
- tomodensitométrie (scanner) ; Elle permet de visualiser les lésions une fois constituées.
- l'électroencéphalogramme : l'existence de manifestations comitiales purement électriques est souvent présente chez les sujets atteints de paralysie cérébrale ; mais il faut s'abstenir de faire un traitement anti comitial chez un sujet atteint de paralysie cérébrale tant qu'il n'y a pas de crises cliniques deux raisons peuvent être citées :
 - * l'incidence des médicaments sur le comportement de l'enfant.
 - * le danger de suppression brusque des médicaments.

L'intérêt de l'EEG est de permettre une suppression progressive du traitement lorsqu'il n'y a pas de crises cliniques (79)

2.5 THERAPEUTIQUE DISPONIBLES POUR L'ENFANT EN PARALYSIE CEREBRALE ET NIVEAU DE PREUVE

2.5.1 LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Les données de la littérature, ne permettent pas de recommander l'utilisation du baclofène per os chez l'enfant. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'est d'ailleurs pas accordée pour les enfants de moins de 6 ans. Le diazépam est parfois utilisé malgré l'absence d'AMM chez l'enfant mais son effet GABA-ergique doit amener à une prudence et à une utilisation de très courte durée.

A noter chez l'enfant, qu'il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'autres molécules pour le traitement de la spasticité parfois utilisées sans AMM comme le tétrazépam.

Le baclofène intrathécal est un traitement efficace de la spasticité (Grade A) mais il est principalement recommandé chez des enfants dont la spasticité des membres inférieurs présente une large distribution diffusant parfois au tronc (Grade A) et doit être ainsi réservé aux spasticités diffuses et invalidantes. D'autre part, sur le plan technique il est nécessaire que l'enfant présente une paroi abdominale suffisante pour loger la pompe (le poids minimum de l'enfant se situe vers 20kg).

Concernant les alcoolisations et le phénol chez l'enfant, leur utilisation est très restreinte et il est conseillé une prudence extrême en dessous de 10 ans. Ces traitements peuvent toutefois être utilisés, uniquement au contact du nerf, sur le nerf obturateur spécialement, en privilégiant les indications trophiques et de confort chez des enfants lourdement handicapés.

2.5.2 LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Concernant les techniques de traitement non réversible, la chirurgie neuro-orthopédique fonctionnelle multi site de correction des anomalies secondaires et de lutte contre la triple

flexion au niveau des MI (allongements tendineux couplés ou non à des neurotomies ou des gestes osseux) doit être retardée à l'âge de maturité et de stabilisation des patterns de marche, et généralement -si possible- évitée avant l'âge de 8-10 ans. Des études ont en effet démontré que les gestes osseux réalisés précocement sont voués à la récurrence et que la perte de force engendrée par les chirurgies répétées d'allongement tendineux sont à prendre en compte avec des conséquences parfois complexes sur la fonction motrice et sur la marche.

Concernant les techniques neurochirurgicales de traitement de la spasticité comme la radicotomie

postérieure fonctionnelle (RPF), il s'agit de techniques lourdes de section partielle des racines dorsales des nerfs spinaux qui doivent être réservées aux spasticités diffuses et invalidantes des MI et qui reposent sur des équipes neuro-chirurgicales expérimentées. Cette technique doit être réservée aux enfants de moins de 6 ans, sans aucun trouble de type dystonique associé, avec une bonne force des muscles anti gravitiques et une bonne motricité volontaire ainsi qu'un quotient intellectuel de l'enfant et une coopération de la famille optimum. Le rapport bénéfice/risque doit être bien posé et s'appuie sur des concertations

2.5.3 LES TRAITEMENTS PHYSIQUES

Les postures d'étirement des MI à l'aide de plâtres ont un haut niveau de preuve pour traiter les

rétractions. Les techniques à visée d'amélioration de la force musculaire présentent par contre toutes des limitations en termes de niveau de preuve. Concernant les techniques permettant d'améliorer l'activité motrice, la contrainte induite, l'entraînement bimanuel, les injections de TB associées à l'ergothérapie, les thérapies rééducatives orientées par les buts et les programmes à domicile supervisés (home programs) présentent de très bon niveau de preuve d'efficacité. La rééducation orientée par les buts et les programmes à domicile supervisés ont également un impact positif pour l'amélioration des soins personnels.

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS DE CE TRAVAIL

L'objectif de ce travail est de réaliser un bilan des injections de toxine botulique effectuées, entre 2000 et 2000, au sein du service de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) de CHU Tlemcen chez les enfants entre 02 et 15 ans atteint d'une paralysie cérébrale.

Materiel et méthode

Chaque patient traité, par de la toxine botulique, en MPR est répertorié dans un dossier médical à l'aide d'un cahier d'observation de toxine réaliser par DR.M.LEBSARI maitre assistant avec une fiche d'injection de la toxine dans lesquels sont précisés:

Dossier N° :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Date de première consultation :

Consanguinité :

Déroulement de la grossesse :

Sexe : M :

F :

Date de naissance :

Marchants : Oui

Non

Adresse :

Poids :

Antécédents médico- chirurgicaux :

Topographie du déficit moteur :

PATHOLOGIES :

- Lésions cérébrales :
 - Vasculaire :
 - Ischémique.
 - Hémorragique.
 - Traumatique.
 - Infectieuses.
 - Tumorales.
 - Dégénératives.
- Lésions médullaires :
 - Traumatique.
 - Infectieuses.
 - Tumorales.
 - Dégénératives.
- Paralysie cérébrale (cerebral palsy)
 - Diplégies spastiques (little).
 - Hémiparésies spastiques.
 - Tétra parésies spastiques.
- Autres :
 - Dystonies :
 - ✓ Facial.
 - ✓ Des membres sup et ou inf.
 - ✓ Généralisée.
 - Torticolis spasmodique.
 - Autres mouvements :
 - Tremblements.
 - Myoclonies vélo palatines.
 - Héli spasme facial.
 - Tics.



Signes cliniques associés :

- Sensitif.
- Troubles du langage.
- Troubles de la coordination.
- Crises d'épilepsies.
- Antécédent de Coma.
- Autres.



Traitement :

- Médical :
 - ✓ Anti spastiques.



- Les médicaments anti spastiques.

- ✓ Anti épileptiques.
- La chirurgie orthopédique :
 - ✓ But :
 - Rétablir les mobilités articulaires.
 - Corriger les déséquilibres musculaires.
 - Stabiliser les articulations.
 - ✓ Techniques :
- Kinésithérapie :
- Kinésithérapie + Toxine :
- Kinésithérapie + Toxine + Appareillage (Orthèse nocturne,
- Plâtre d'étirement tendineux).

BILAN CLINIQUE

Déficit Moteur :

Existence

- D'une dystonie :
- D'une Co-contraction :
- D'un spasme en triple flexion :
- D'un spasme en extension :
- D'une rétraction :

Spasticité :

- ✓ Evaluation :
 - **Aschwort modifié (annexe 1).**
 - **Tardieu (annexe 2).**
- ✓ Topographie de la spasticité.
 - Membre supérieur :
 - Membre inférieur :

➤ Hémicorps : Dt : Gh :

➤ Quatre membres :

➤ Deux membres inférieur :

Schémas spastiques fréquemment observés :

- ✓ Varus équin du pied
- ✓ Griffes d'orteils
- ✓ Déficit flexion du genou
- ✓ Flexion de hanche
- ✓ Adduction de hanche
- ✓ Retrait en triple flexion
Membre inférieur.
- ✓ Schémas en triple flexion
Membre supérieur.

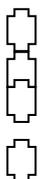


Conséquences de la spasticité :

- ✓ Douleurs.
- ✓ Troubles orthopédiques :
 - Adductum des hanches.
 - Flessum :
 - Hanches.
 - Genoux.
 - Hanche + genoux.
 - Equin :
 - Statique.
 - Dynamique.
 - Mixte.
 - Unilatéral.
 - Bilatéral.
- ✓ Troubles tropho-cutané :
- ✓ Troubles articulaires :
- ✓ Troubles fonctionnels :



- Mouvements.
- Retournement.
- Position assise.
- Position debout.



FICHE TOXINE

➤ Buts de la toxine :

- Fonctionnel (Equilibre postural, Marche, Préhension)
- Confort :
 - Antalgique.
 - Correction d'une attitude vicieuse.
 - Améliorer une mobilité articulaire.
 - Facilitation soins nursing
 - Meilleure tolérance de l'appareillage.
 - Prévention des troubles trophiques.
 - Contre-indication chirurgicales.

➤ Date de la 1^{ère} injection : Date de la 2^{ème} injection :

➤ Age à la 1^{ère} injection : Age à la 2^{ème} injection :

➤ Poids à la 1^{ère} injection : Poids à la 2^{ème} injection :

➤ Intervalle entre les injections :

➤ Dose totale injectée lors de la 1^{ère} séance : (unité/Kg :).

➤ Dose totale injectée lors des autres séances : (unité/Kg :).

➤ Effets secondaires :

- Douleurs au point d'injection.
- Faiblesse musculaire.
- Anxiétés et agitation lors des injections.
- Troubles sensitif.
- Syndrome botulique.

▪ Muscles injectés

- Membres supérieur : (annexe 4).
- Membres inférieur : (annexe 5).

PRESENTATION D'UNE CONSULTATION DE TOXINE BOTULIQUE

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

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

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

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

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

1) – L'INJECTION

A – Injection

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

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

- gants
- flacons de produit
- seringues de 5ml et des seringues de 1ml
- chlorure de sodium (ampoules de 10ml)
- BETADINE® dermique
- alcool à 70°
- compresses stériles
- électro-stimulateur de type CEFAR® ou de l'EMG (électromyographie) de détection

- échographie
- collecteur d'aiguilles
- conteneur à déchets à incinérer.

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

- 2ml de sérum physiologique par flacon de 500 unités de DYSPOUR®, soit 250 unités par millilitre

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

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

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

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

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

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

Le nombre de points d'injection est fonction du muscle à injecter, repérées par l'électrostimulation.

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

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

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

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

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

L'EMG de détection est également employé en MPR.

Enfin, il faut savoir que pour les enfants et les patients ressentant une vive douleur lors de l'injection, une analgésie par inhalation de protoxyde d'azote est recommandée mais rarement utilisée à notre niveau, d'autres méthodes d'analgésie sont cependant utilisées.

B – Recommandations concernant l'élimination du matériel

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

C - Recommandations lors d'un incident

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

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

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

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

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

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

Résultat de notre étude

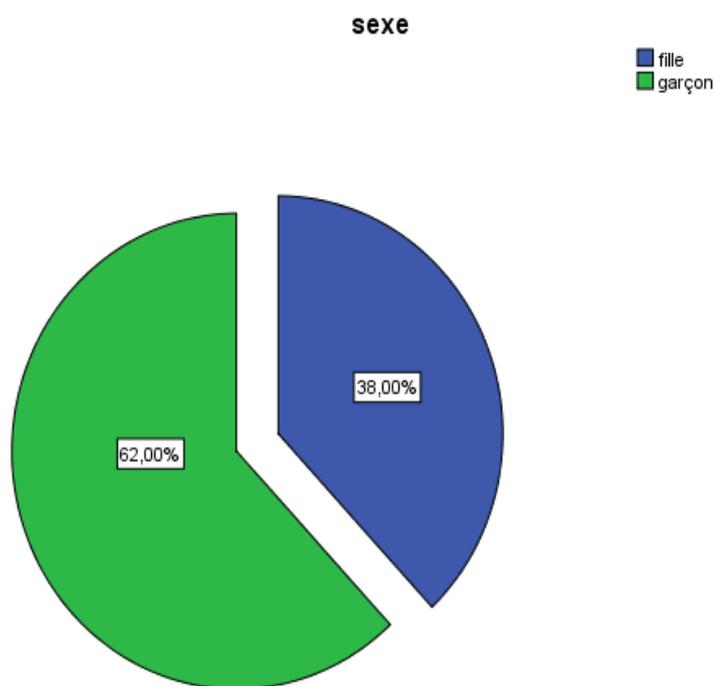
A) – population étudiée

1-Effectif :

Entre 2000 et 2022, on a étudié les dossiers de 50 patients, qui ont participé aux séances d'injection de toxine botulique réalisées au sein du service de médecine physique et réadaptation du centre hospitalo-universitaire Tlemcen (CHU Tlemcen).

2-Sexe :

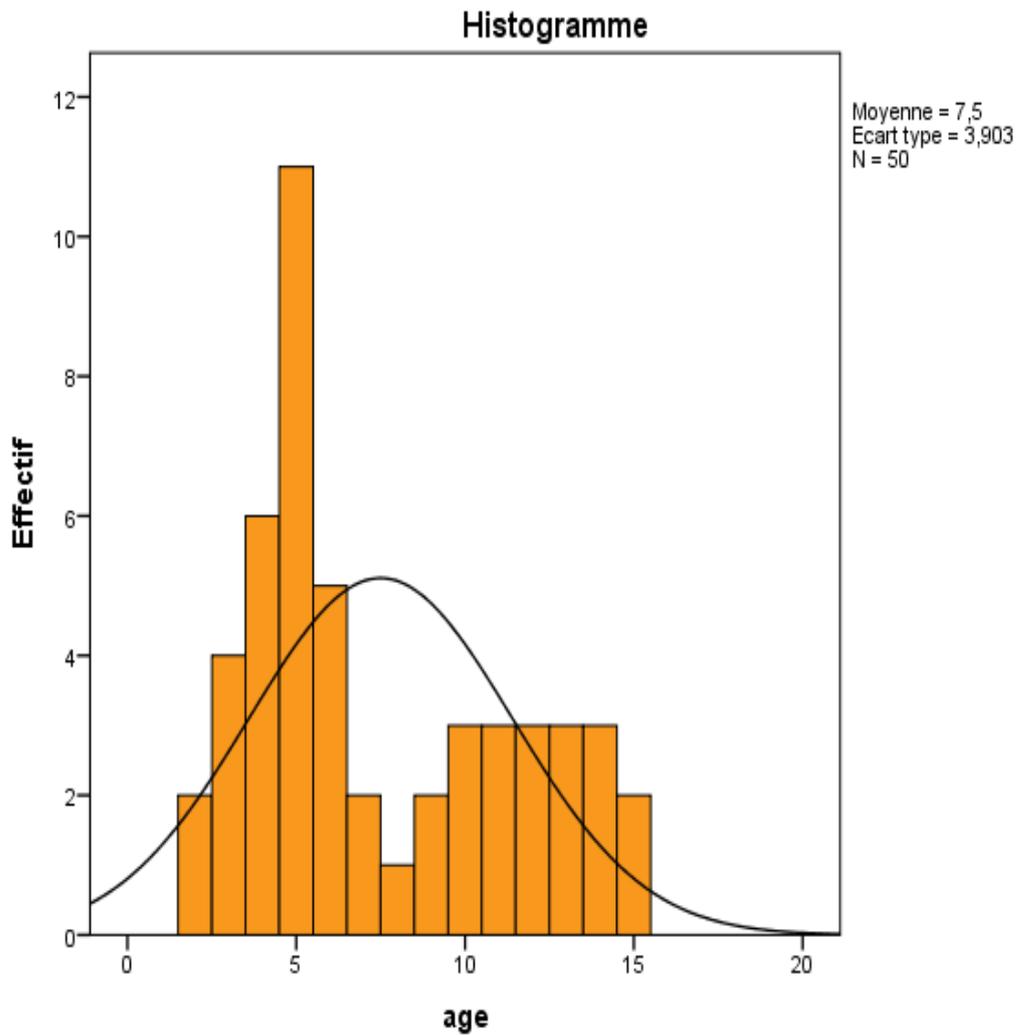
Il s'agissait de 31 garçons qui présentent 62% de la population étudiée, et de 19 filles qui présente 38% de la totalité.



Graphique 1 : répartition du sexe

3-Age :

La moyenne d'âge de notre population est de 07 ans et demi (extrêmes : 2 ans-15 ans).

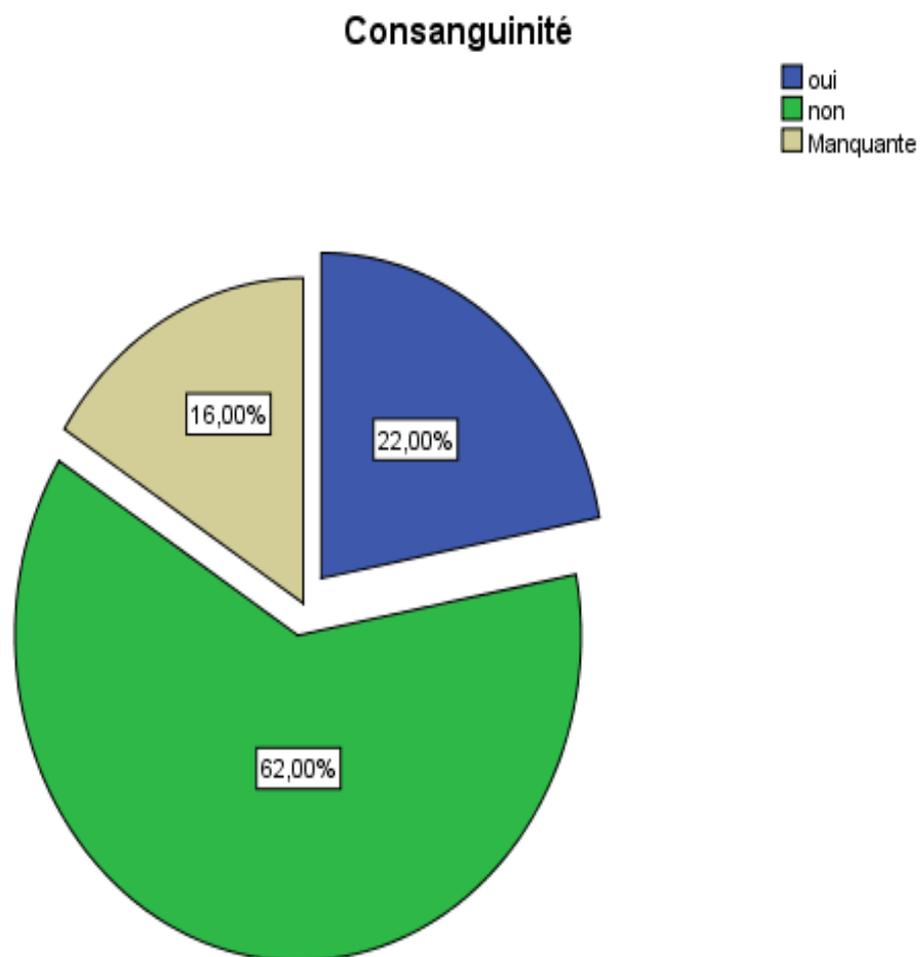


Graphique 2 : répartition des âges des patients.

4-D'autres caractères :

4-1: Consanguinité :

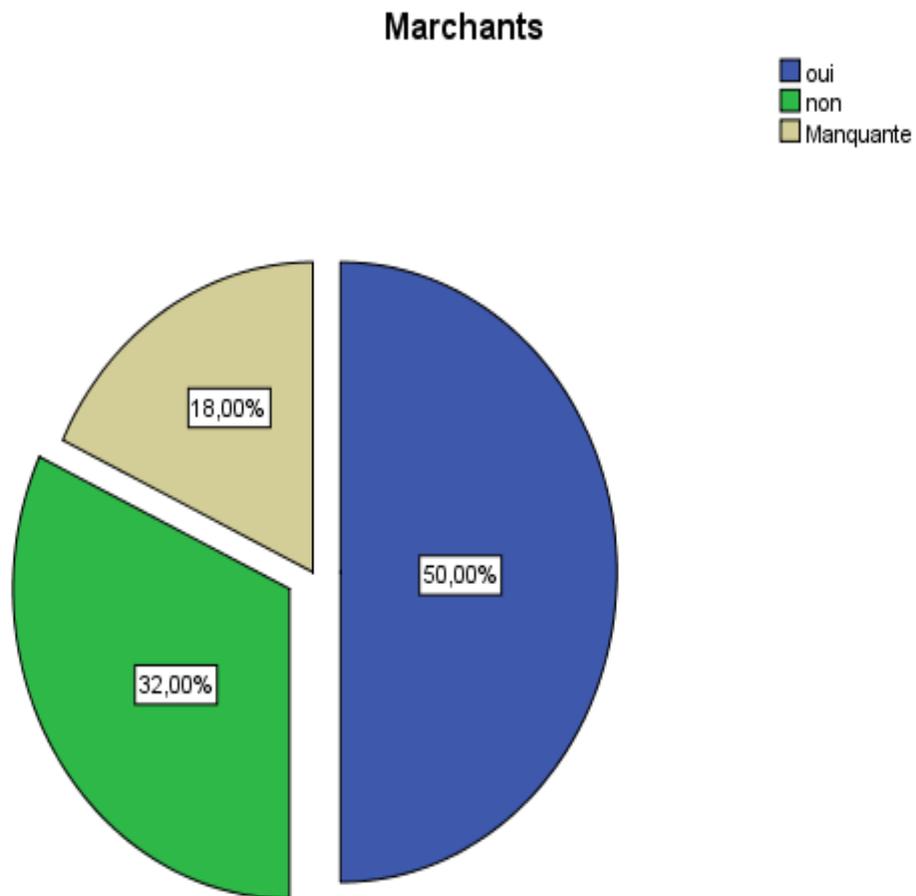
Dans cette population étudiée, on a 22% de cas de consanguinité, 62% de cas où cette notion est absente, et 16% de cas non répertorié.



Graphique 3 : répartition selon le critère de consanguinité.

4-2: Marchant ou pas :

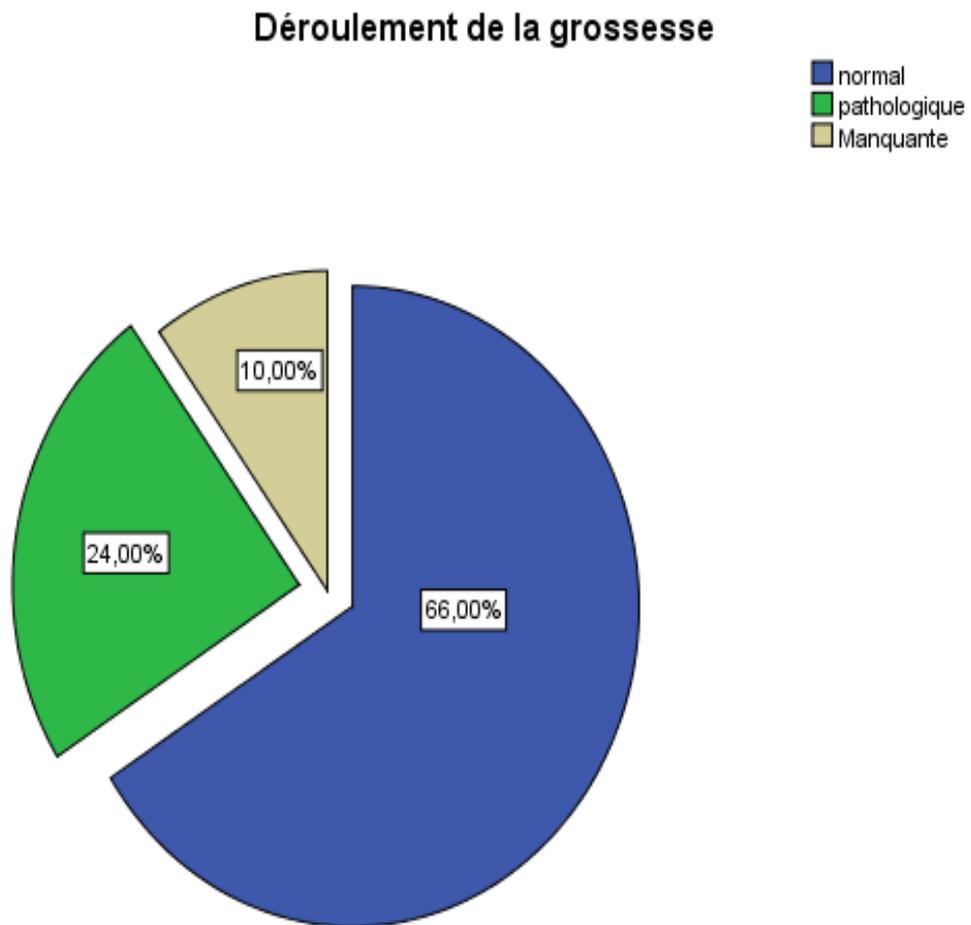
Parmi cette population étudiée, 50% sont marchants, 32% non marchants et dans 18% de cas cette notion est manquante.



Graphique 4 : Répartition selon l'acquisition de la marche.

4-3 Déroulement de la grossesse :

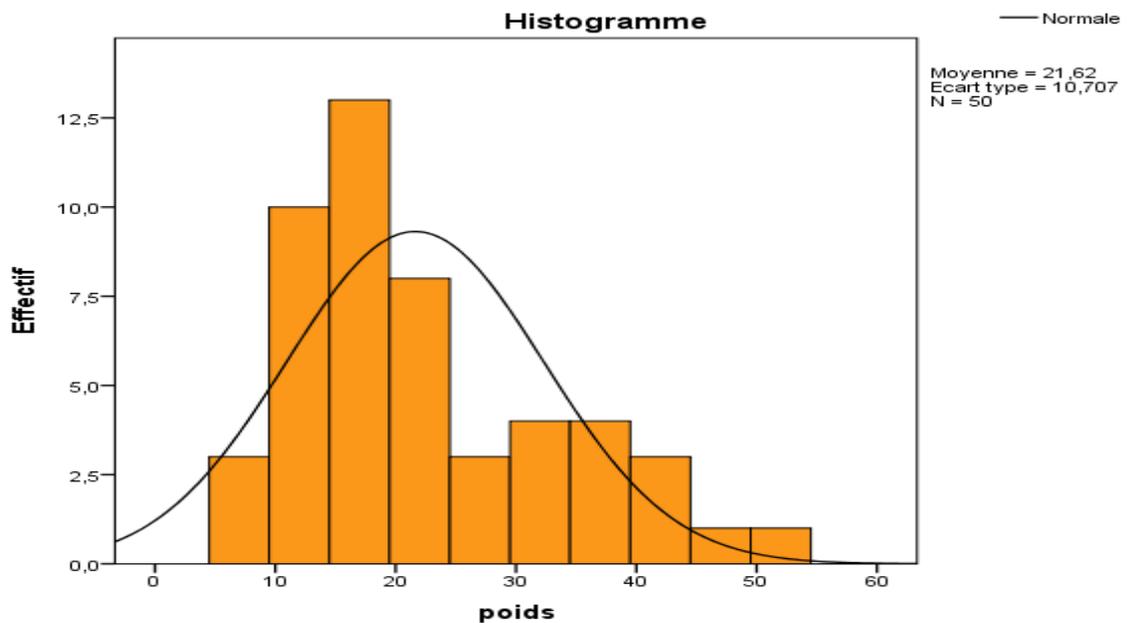
Le déroulement est normal dans 66% de la population, 24% des mamans rapportent avoir eu des problèmes au cours de leurs grossesses et dans 10% de cas ce critère est manquant.



Graphique 5 : Répartition selon le déroulement de la grossesse.

4-4 Le poids :

Dans la population étudiée, la plupart des patients ont un poids compris entre 15 kg et 25 kg.

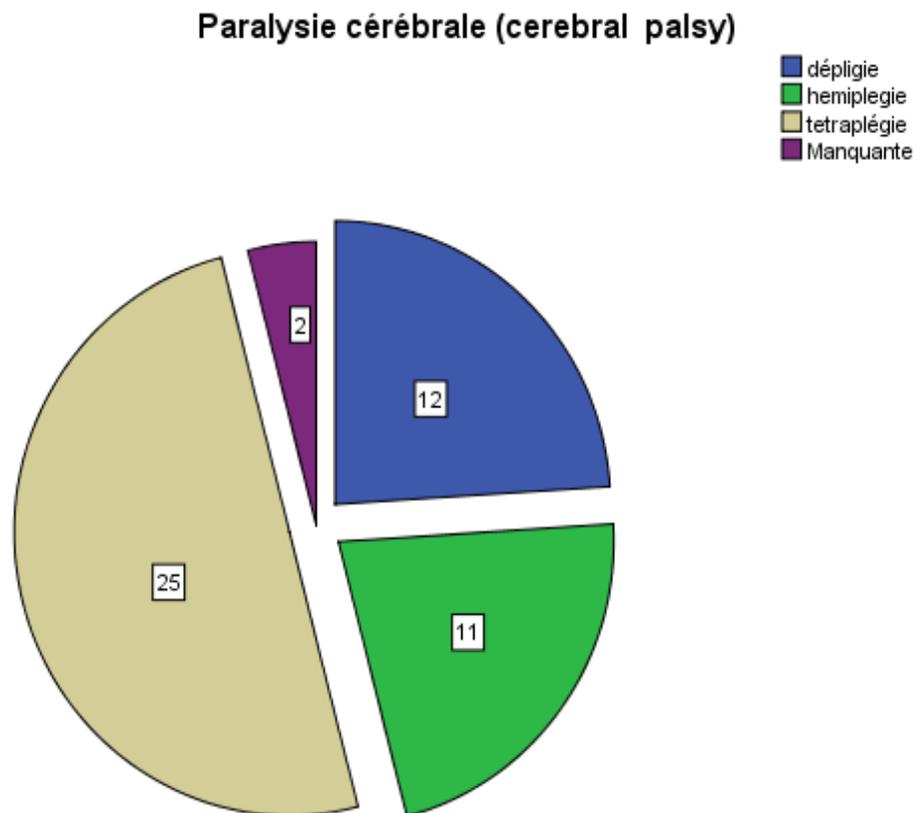


Graphique 6 : répartition selon le poids

poids		
	Effectifs	Pourcentage
7	1	2
8	1	2
9	1	2
11	2	4
12	4	8
13	3	6
14	1	2
15	5	10
16	5	10
17	1	2
18	1	2
19	1	2
20	5	10
21	2	4
24	1	2
25	3	6
30	3	6
32	1	2
35	1	2
36	3	6
40	3	6
46	1	2
53	1	2
Total	50	100

4-5 Les formes de paralysie :

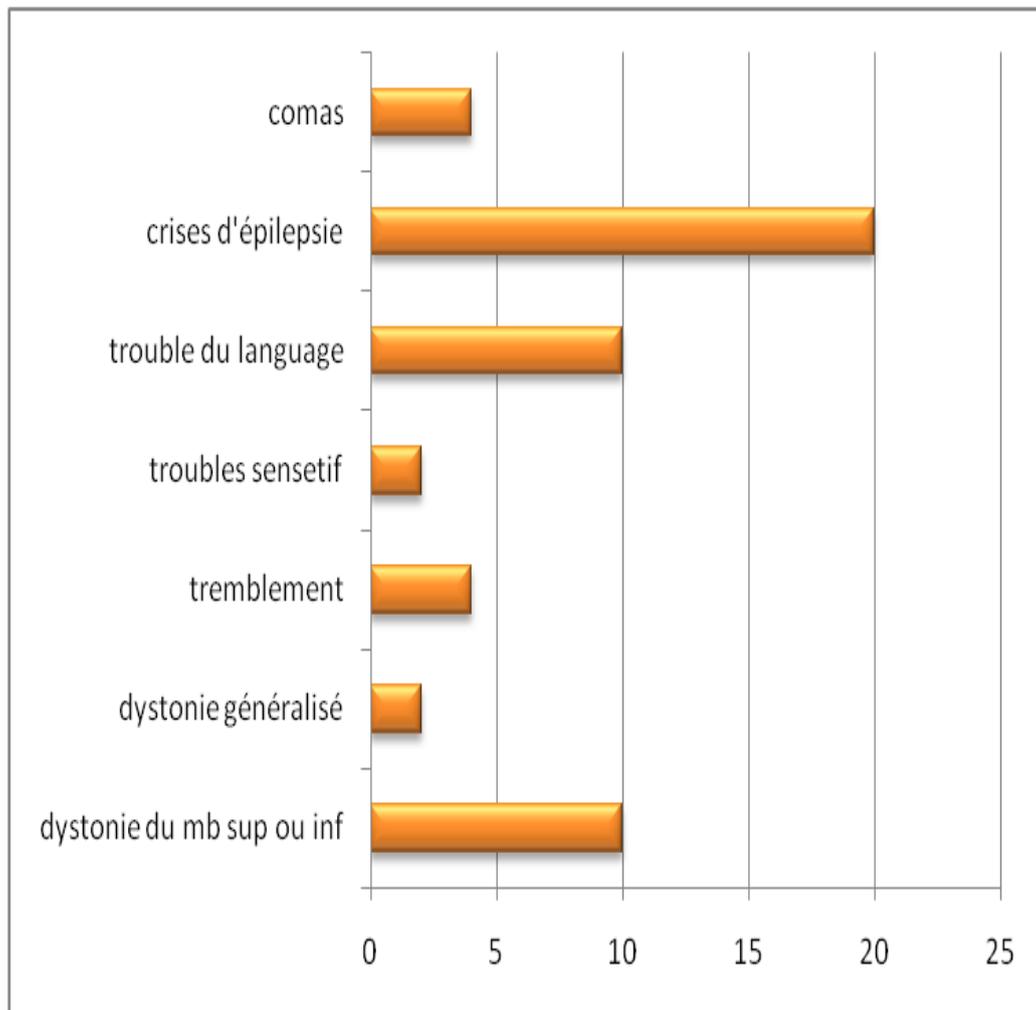
Au sein de la population étudiée, il existe 25% de tétraplégiques, 11% d'hémiplégiques, 12% de paraplégiques et 2% non répertoriés.



Graphique 7 : Répartition selon la forme de paralysie.

4-6 Les signes cliniques associés :

Parmi notre population, 20 cas ont présenté des crises d'épilepsie auparavant, 10 cas présentaient des troubles de langage, 10 autres cas avaient des dystonies, 4 cas ont survécu à un coma, 4 cas présentaient des tremblements et le reste souffrait des troubles sensitifs et des dystonies généralisées.

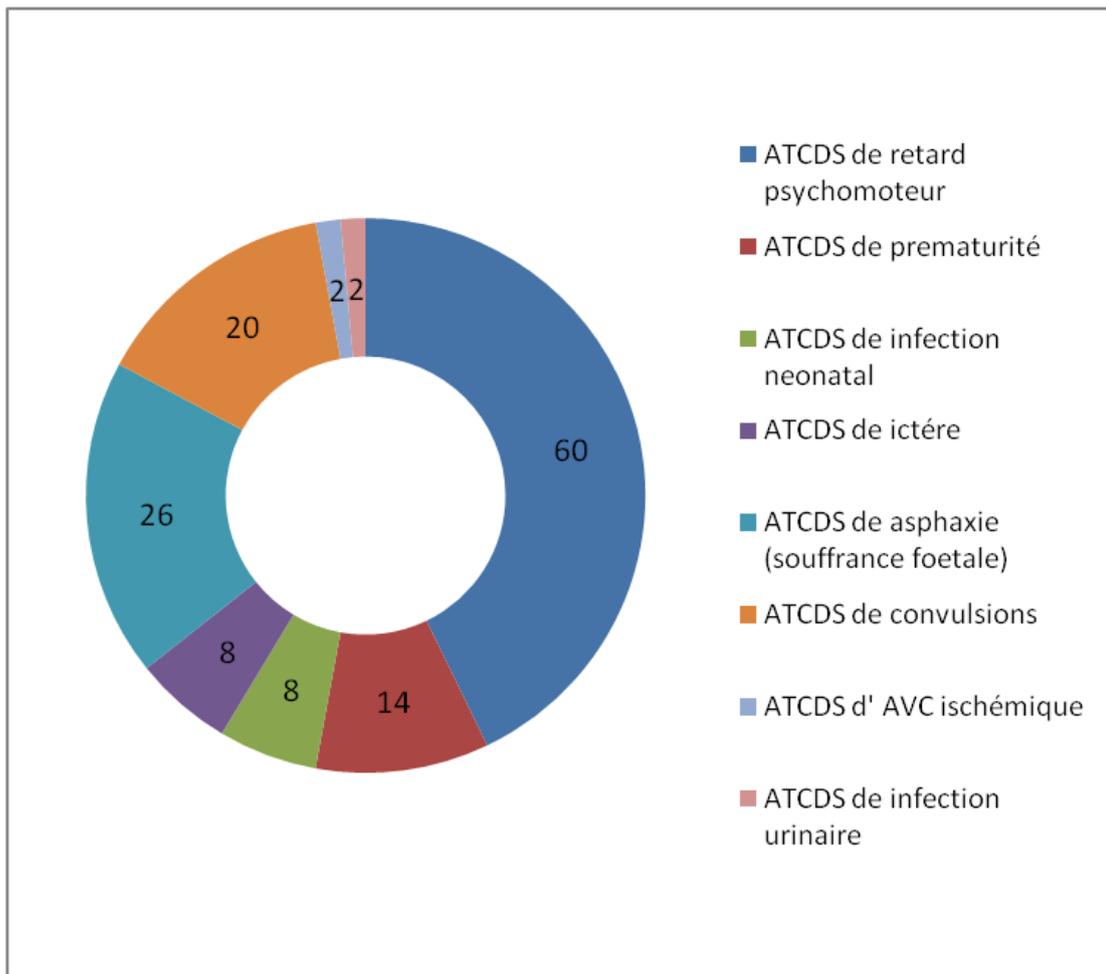


Graphique 8 : répartition selon les signes clinique associées

4-6 Les ATCDS :

Parmi la population étudiée, on a :

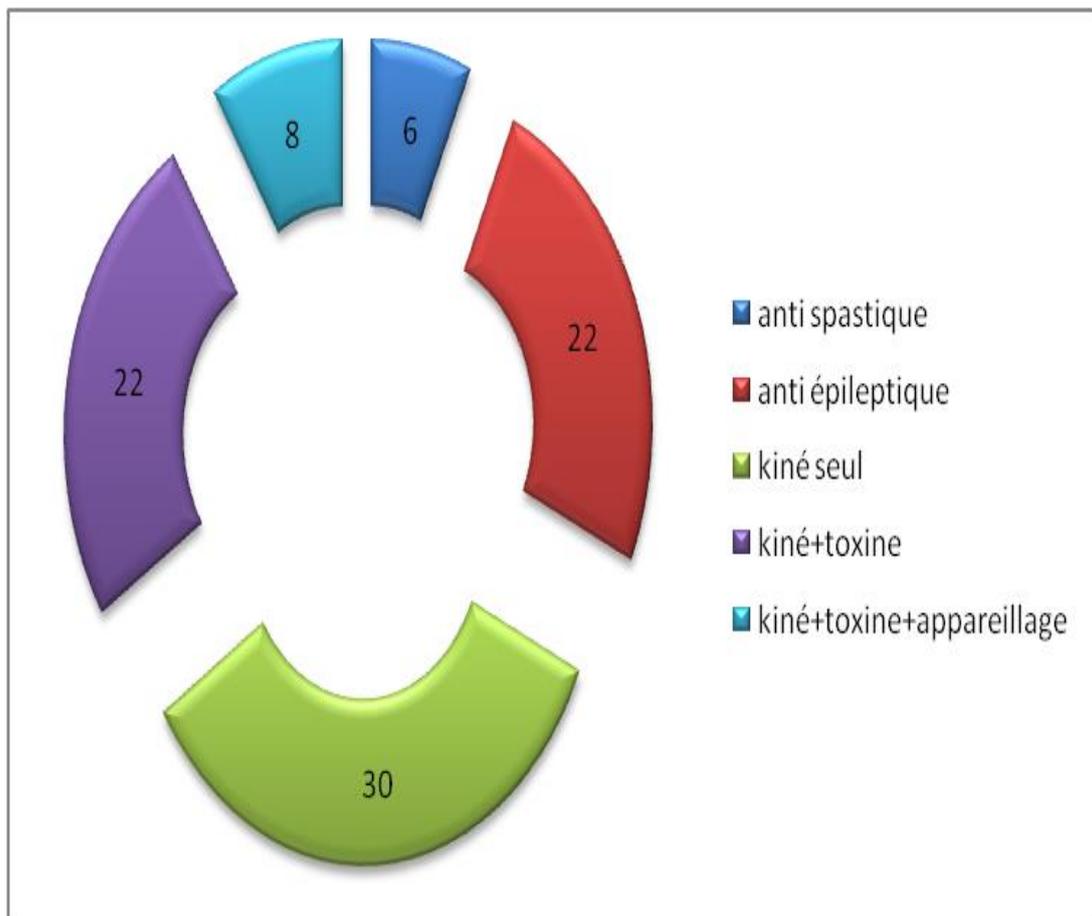
- 60% qui ont un retard psychomoteur.
- 14% sont prématurés.
- 8% présentaient un ATCD d'ictère.
- 26% présentaient un ATCD d'asphyxie
- 20% présentaient un ATCD de convulsion
- 2% présentaient un ATCD d'AVC ischémique
- 2% présentaient un ATCD d'infection urinaire



Graphique 9 : répartition selon les ATCDS

4-7 Traitement médical :

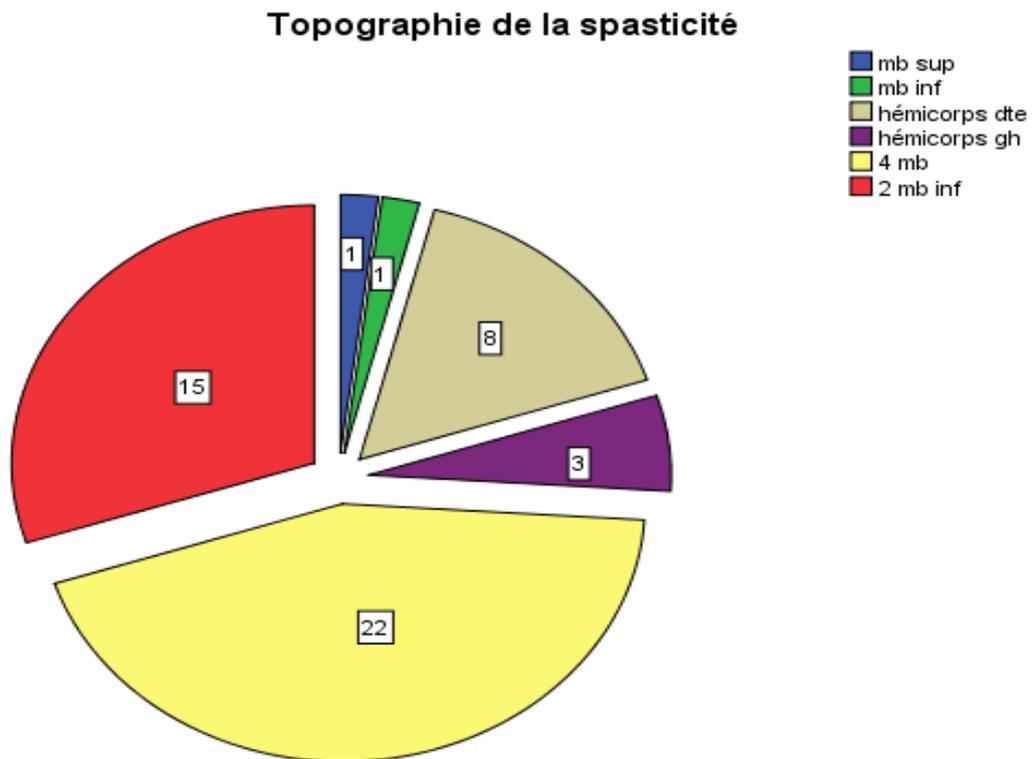
Il s'agissait de 6% de cas qui ont pris un traitement anti-spastique, 22% étaient sous traitement antiépileptique, 30% ont déjà fait des séances de rééducation fonctionnelles (SRF) seules, 22% avaient bénéficié des injections de toxine botulique avec les SRF et 8% avaient en plus une orthèse (SRF +toxine botulique + appareillage).



Graphique 10 : répartition selon la stratégie thérapeutique

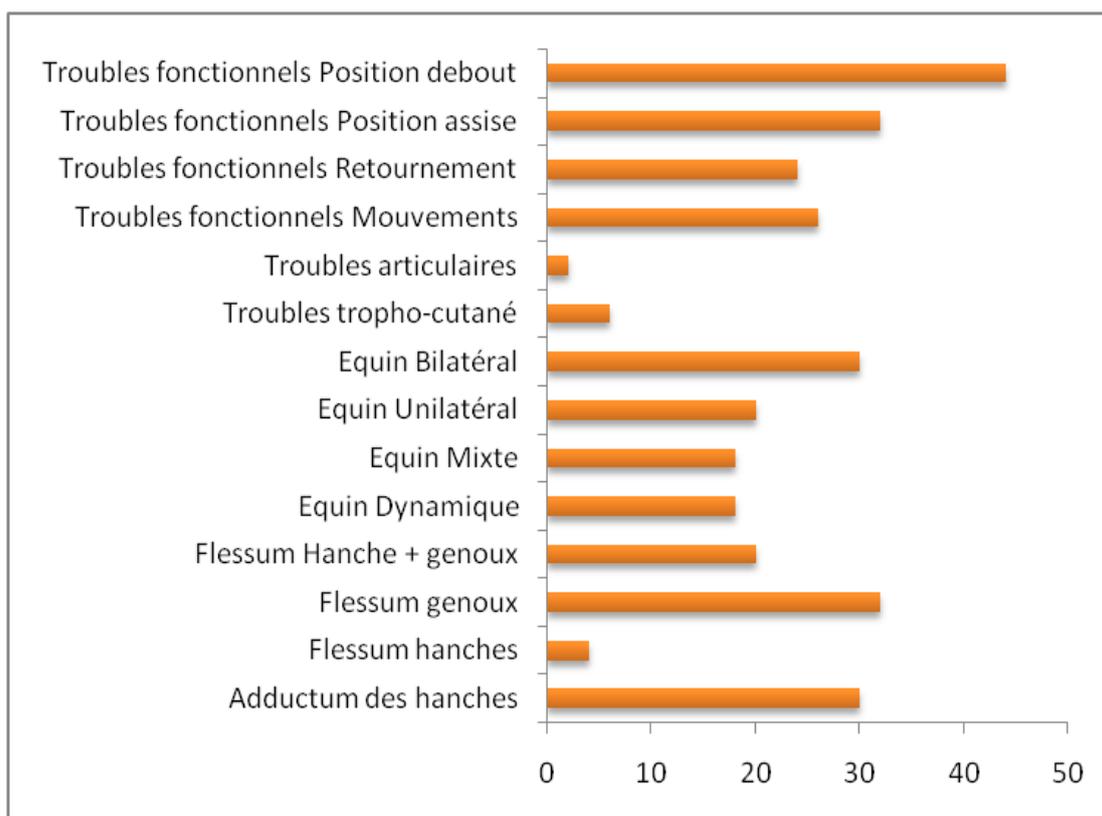
4-8 La topographie de la spasticité :

Parmi la population étudiée, on a 1% qui ont une spasticité du membre supérieur, 1% de membre inférieur, 8% de l'hémicorps droit, 3% de l'hémicorps gauche, 22% des 4 membres et 15% des 2 membre inférieurs.



4-9 CONSEQUENCE DE LA SPASTICITE :

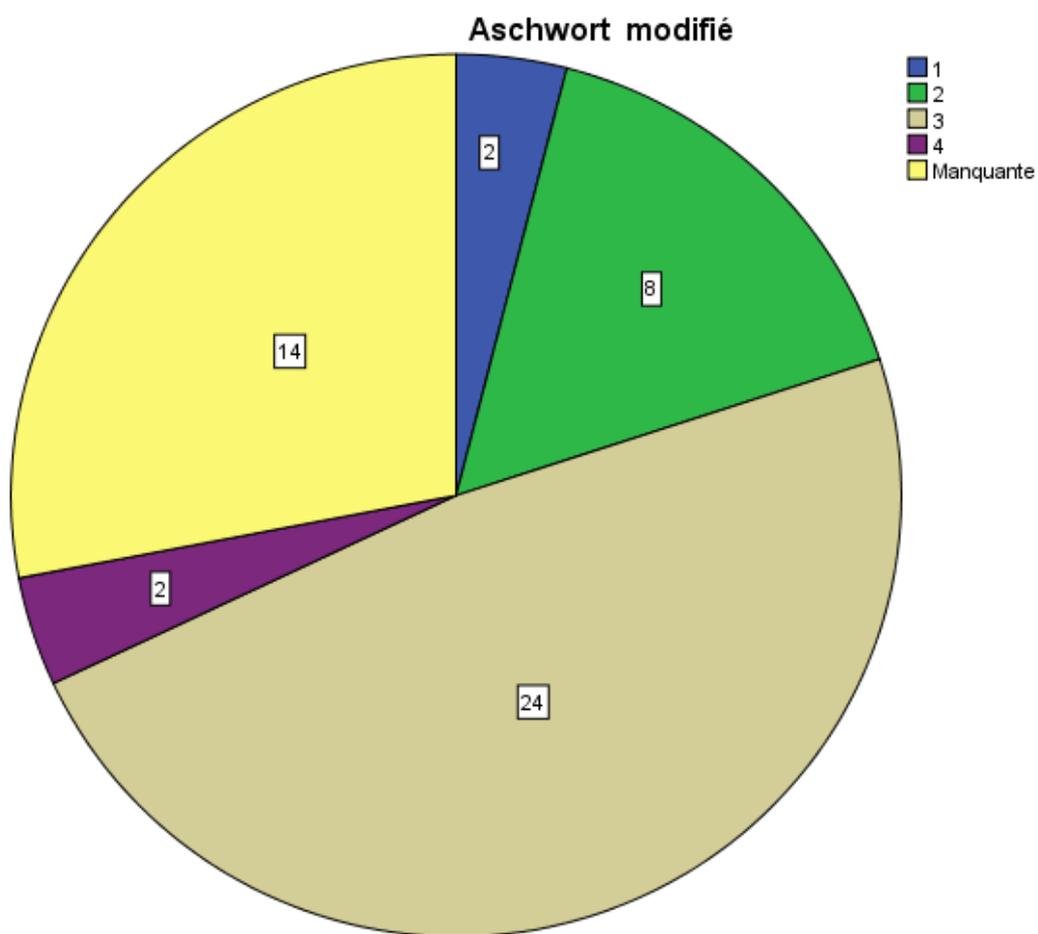
- 45 cas présentaient des troubles fonctionnels lors de la position debout.
- 35 cas présentaient des troubles fonctionnels lors de la position assise.
- 28 cas présentaient des troubles fonctionnels de retournement.
- 29 cas présentaient des troubles fonctionnels lors de l'exécution des mouvements.
- 2 cas présentaient des troubles articulaires.
- 6 cas présentaient troubles tropho-cutanés.
- 30 cas avaient un équin bilatéral.
- 20 cas avaient un équin unilatéral.
- 19 cas avaient un équin mixte.
- 19 cas avaient un équin dynamique.
- 20 cas présentaient un flessum de la hanche et du genou.
- 32 cas présentaient un flessum du genou seul.
- 3 cas présentaient un flessum de la hanche seul.
- 30 cas présentaient un adductum de la hanche.



Graphique 12 : les conséquences de la spasticité

4-9 Aschwort modifié :

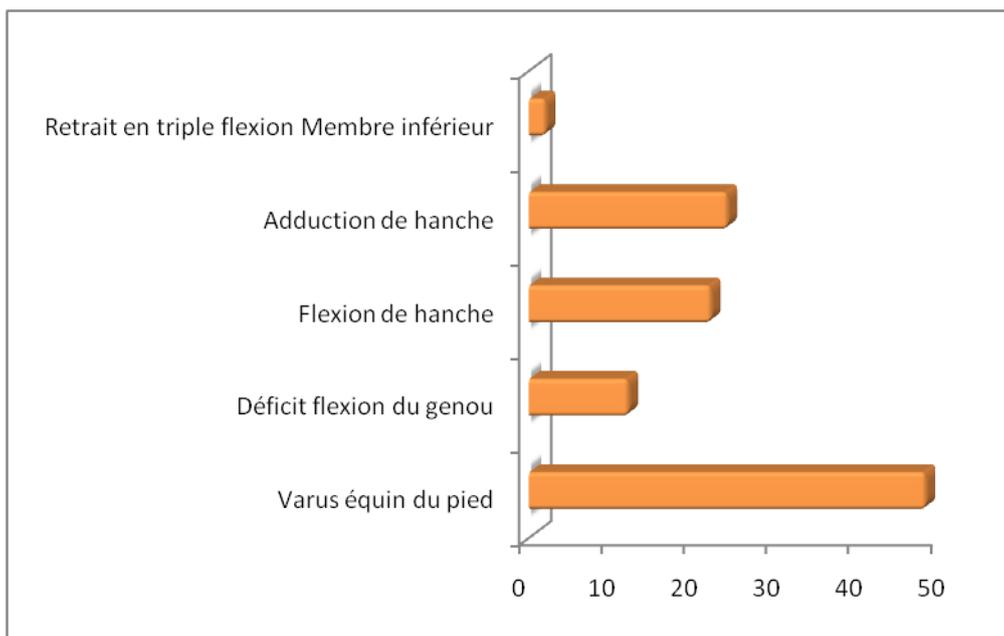
2% de la population ont un Aschwort modifié égale à 1, chez 8% il est égale à 2, chez 24% il est égale à 3, chez 2% il est égale à 4 et chez 14% il est manquant.



Graphique 13 : Score d'Aschwort modifié

4-10 Schémas spastiques fréquemment observés :

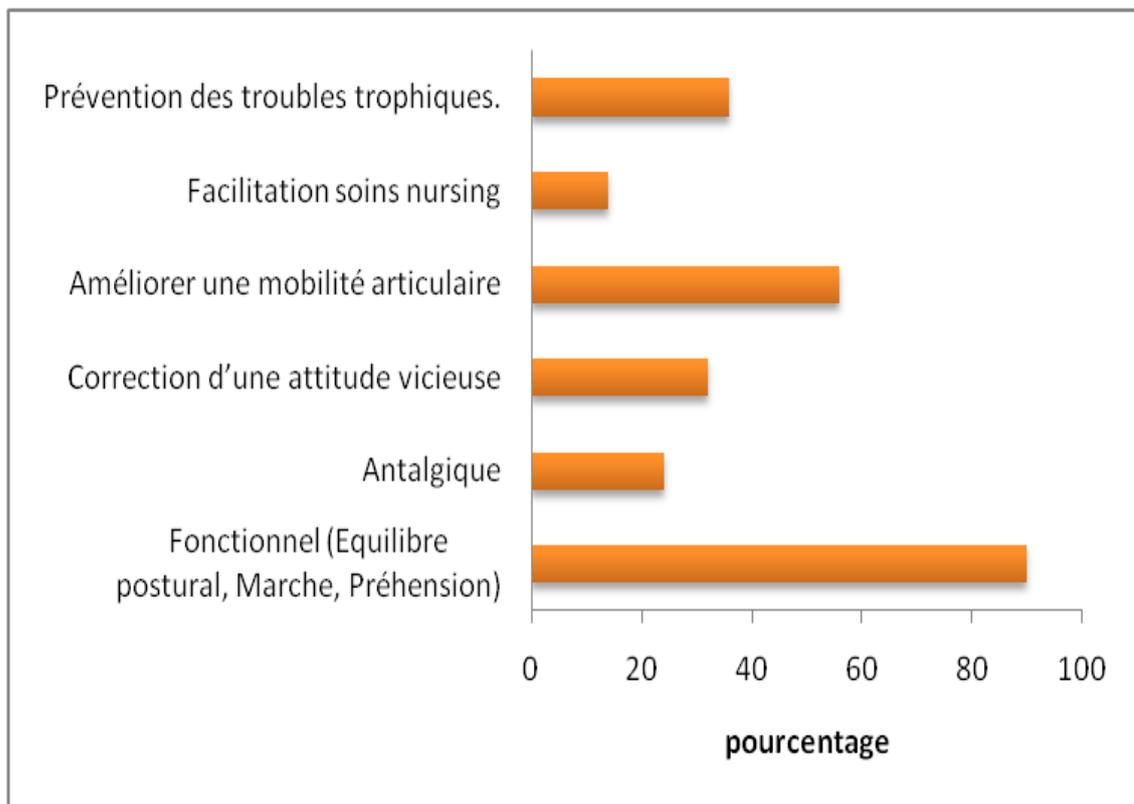
- Retrait en triple flexion du membre inférieur: 2 cas.
- Adduction de la hanche: 25 cas.
- Flexion de la hanche : 23 cas.
- Déficit de la flexion du genou : 12 cas.
- Varus équin des pieds : 50 cas.



4-11 Les objectifs :

Les objectifs ciblés de ces séances d'injection de la toxine botulinique étaient:

- Prévention des troubles trophiques chez 28%
- Facilitation des soins nursing chez 19%
- Amélioration une mobilité articulaire chez 60%
- Correction d'une attitude vicieuse chez 30%
- Antalgique chez 21%
- Fonctionnel chez 90%



4-12 Nombre d'injections :

- 66% ont bénéficié d'une seule injection.
- 24% ont bénéficié de 2 injections.
- 4% ont bénéficié de 3 injections.
- 2% ont bénéficié de 4 injections.
- 4% ont bénéficié de 9 injections.

nombre des autres injections

		Effectifs	Pourcentage
Valide	1	33	66,0
	2	12	24,0
	3	2	4,0
	4	1	2,0
	9	2	4,0
	Total	50	100,0

Discussion des resultants:

L'objectif de cette étude rétrospective était d'étudier l'effectif des enfants traités par la toxine botulique, sur la période étalée de l'an 2000 jusqu'à l'an 2022, en analysant les fiches cliniques des patients qui ont bénéficié de ce protocole thérapeutique.

La population sur laquelle l'étude est menée, s'estime à 50 patients, dont 31 de sexe masculin et 19 de sexe féminin, ce qui représente respectivement 62 et 38%.

La notion d'acquisition de la marche était prise en considération étant donné son importance dans le suivi de l'évolution en post thérapeutique.

Au sein de la population étudiée, il existe 25% de tétraplégiques, 11% d'hémiplégiques, 12% de paraplégiques et 2% non répertoriés.

Et selon la topographie de la spasticité, chez la plupart, elle se situe au niveau des membres inférieurs si ce n'est pas le cas de tétraplégie.

L'objectif ciblé de ces séances d'injection de toxine botulique chez ces patients était principalement fonctionnel mais visaient aussi l'amélioration de la mobilité articulaire, la prévention des troubles trophiques, la correction des attitudes vicieuses, la prévention des troubles trophiques, la facilitation des soins nursing et à visée antalgique.

Pour conclure, la toxine botulique a démontré son efficacité pour plusieurs maladies neurologiques responsables de spasticité et dystonie.

Bibliographies

1. Collins M.D et al. The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven news species combination. *Int.J.Syst.Bacteriol*, 1994, 44: 812 – 826
2. Van Ermengem. Über einem anaerober Bazillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektion krankt* (1897) 26: 156 (English Translation) *Rev. Infektion. dis.*1979, 1: 701 - 719.
3. Leuch. Beitrage zeit kenntuis des Toxins und Antitoxins de Bazillus botulinus. *Z Hyg Infektion krankt* 1910, 65: 55 - 84.
4. Suen J.C et al. *Clostridium argentinense* sp. nov: a genetically homogeneous group composed of all strains of *Clostridium botulinum* toxin group G and some nontoxinogenic strains previously identified as *Clostridium subterminal* or *Clostridium hastiforme*. *Int. J. Syst. Bacteriol*, 1998, 38: 375 - 381.
5. Berche P et al. *Bactériologie: Les bactéries des infections humaines*. Paris, Collection Médecine Science Flammarion, 1988, 378 – 385
6. Popoff M.R, Carlier J.P. Botulisme, épidémiologie, approche thérapeutique et préventive, utilisation thérapeutique des neurotoxines. *Antibiotiques*, 2001, 3: 149 - 162.
7. Martel J.L, Argenti G. Le botulisme chez les bovins. *Bulletins des GTV*, 2003, 19: 37 - 39.
8. Marvaw J.C et al. Regulation of toxigenesis in *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*. *Biology of cell*, 2000, 82: 427 - 466.
9. Avril J.H et al. *Bactériologie clinique. Clostridium* chapitre 31. Paris : Ellipse édition, 2002, 400 - 417.
10. Sinyleton P. *Bactériologie 2 ème cycle, 4 ème édition*. Paris : Dunod, 1999, 244 - 302.
11. Flandrais J.L. *Bactériologie médicale*. Presse universitaire de Lyon : Collection Azay, 1997, 242.
12. Mauciel C. *Bactériologie médicale*. Paris : Masson, 2000, 100 - 135.
13. Judicial Opinion 69. Rejection of *Clostridium putrificum* and conservation of *Clostridium botulinum* and *Clostridium sporogenes*. *Int. J. Syst. bacterial*. 1995, 49, 335.
14. Olsen L et al. Rejection of *Clostridium putrificum* and conservation of *Clostridium botulinum* and *Clostridium sporogenes*. *Int. J. Syst. bacterial*. 1995, 45, 414.
15. Couture B. *Bactériologie médicale 3 ème édition*. Decarie édition, 290 - 291.
16. Elston JS. The clinical use of botulinum toxin. *Semin.ophtalmol.*1988, 3: 249 - 60;

17. Ranoux D, Gusy C. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille: Solal éditeur, 2002, 270 p.
18. Humeau Y et al. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 2000, 82: 427 - 466.
19. Poulain B. Mécanisme d'action moléculaire de la toxine tétanique et des neurotoxines botuliques. *Path. Biol.* 1994; 2: 173 - 182.
20. Montecusso C et al. Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. *Molecular Medicine Today*, 1996, 2: 418 - 24.
21. Selling LC. The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med. Bio.* 1981, 5911 - 5920.
22. *Annales de réadaptation et de médecine physique Editions scientifiques et médicales*: 2003, Vol.46, 6: 265 - 402. 103
23. Dossiers scientifiques, monographie NEUROBLOC®. Laboratoire Elan Pharma 21 avenue Edouard Belin 92500 Rueil Malmaison
24. Aoki R, The development of BOTOX. Its history and pharmacology. *Pain Digest* 1998; 8: 337 – 41 45. www.inserm.fr
25. Dossiers scientifiques, monographie BOTOX®: Laboratoires Allergan 1198 avenue Dr Maurice Donat BP 442 - 06254 Mougins cedex
26. Dossiers scientifiques, monographie DYSPORT®. Laboratoires Beaufour Ipsen Pharma: 24 rue Erlanger 75781 Paris cedex 16.
27. Scott AB et al. Pharmacological weakening of extra ocular muscles. *Invest. Ophtalmol.* 1973; 12: 924 - 7.
28. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch. Ophtalmol.* 1988; 103: 347-50.
29. Schantz E.J, Johnson E.A. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol. Rev.*1992, 56: 80 - 89.
30. www.vidal.fr
31. Carlier J.P et al. Botulisme en France à la fin du deuxième millénaire: 1998 - 2000. CNR anaérobies, Institut pasteur. www.invs.sante.fr/bch/2001/14
32. Aoki et al. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotype A, B and F in mice. *Toxicon* 2001; 39 (12): 1815 – 1820.
33. www.theriaque.org
34. Rosales et al. Pharmacology of botulinum toxin: difference between type A preparations. *Eur. J. Neurol.* 2006 fev, 13, suppl 1: 2.

35-. Greene P et al. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov. Disord*, 1994, 9, 213 - 7.

36-- Little W. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Translations of Obstetrical Society of London*: 1861, 3 - 293.

37- my.editions-ue.com

38- The Definition and Classification of Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007

39-- Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport INSERM 2004,

40-LARROQUE B et Al, Etude EPIPAGE, mars 2008 5 REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique

41-REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités

42- Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport INSERM 2004,

43-REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

44-- Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport INSERM 2004,

45-NIEL X, Les facteurs explicatifs de la mortalité infantile en France et leur évolution récente,

Rapport INSEE 2011

46-CROTEAU P, LORANGER M, LAPORTE P, Fonctionnement cognitif et neuropsychologie clinique des enfants atteints de déficience motrice cérébrale, *Motricité cérébrale* 2002

47- Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport INSERM 2004,

48-ANCEL P-Y, INSERM, 6ème journée de médecine foetale, Mortzine, 2011

49-Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport

INSERM 2004,

50-BRIN F, COURRIER C, LEDERLE E, MASY V, Dictionnaire d'orthophonie, Ortho Edition, 2004

51-REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

52-Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport INSERM 2004,

53- BEJOT Y, CHANTEGRET C, OSSEBY G, CHOUCANE M, HUET F, MOREAU T, GOUYON J-B, GIROUD M, Les accidents vasculaires cérébraux du nouveau-né et de l'enfant, Revue neurologique, n°165, 2009,

54- BRIN F, COURRIER C, LEDERLE E, MASY V, Dictionnaire d'orthophonie, Ortho Edition, 2004

55- BRIN F, COURRIER C, LEDERLE E, MASY V, Dictionnaire d'orthophonie, Ortho Edition, 2004

56-GADBOIS J-P, Les dystonies et troubles du mouvement

57-AMIEL-TISON C, L'infirmité motrice d'origine cérébrale, Editions Elsevier Masson, 1997, , ISBN 9782294017278,

58-REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

59- GADBOIS J-P, Les dystonies et troubles du mouvement

60- REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

61-AMIEL-TISON C, L'infirmité motrice d'origine cérébrale, Editions Elsevier Masson, 1997, 317p, ISBN 9782294017278,

62- BRIN F, COURRIER C, LEDERLE E, MASY V, Dictionnaire d'orthophonie, Ortho

Edition, 2004

63- REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

64- DOUTRE L, Nourrissons atteints de paralysie cérébrale, 2012, Mémoire psychomotricité, Univ Paul Sabatier Toulouse

65-PALISANO R, ROSENBAUM P, BARTLETT D, LIVINGSTON M, Le système de classification de la fonction motrice globale, Rapport GMFCS, 2007

66- CROUAIL A, MARECHAL F, Prise en charge globale de l'enfant cérébro-lésé : troubles moteurs, cognitifs et psychiques, Paris, Masson, 2006, 170p, ISBN 2-294-02085-5, p26

67- GERARD E, Etre infirme moteur cérébral, Les représentations de soi, Toulouse, Ed Privat,

1991

68-REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

69- BRIN F, COURRIER C, LEDERLE E, MASY V, Dictionnaire d'orthophonie, Ortho Edition, 2004

70- REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193,

71- MAZEAU M, MEURANT A, LE LOSTEC C, JOUY M-O, Les troubles de la reconnaissance des images chez l'IMC, Motricité cérébrale, 2004, n°25,

72- MAZEAU M, Déficits visuo-spatiaux et dyspraxie de l'enfant atteint de lésions cérébrales précoces : du trouble à la rééducation, Paris, Masson, 1995, 166p, ISBN 2-225-85008-9,

73- MAZEAU M, Déficits visuo-spatiaux et dyspraxie de l'enfant atteint de lésions cérébrales précoces : du trouble à la rééducation, Paris, Masson, 1995, 166p, ISBN 2-225-85008-9,

74- CROUAIL A, MARECHAL F, Prise en charge globale de l'enfant cérébro-lésé : troubles moteurs, cognitifs et psychiques, Paris, Masson, 2006, 170p, ISBN 2-294-02085-5,

75- BRIN F, COURRIER C, LEDERLE E, MASY V, Dictionnaire d'orthophonie, Ortho Edition, 2004

76- REVOL F, Infirmités motrices d'origine cérébrale – Généralités, Rééducation orthophonique, 1998, n°193

77- Déficiences ou handicaps d'origine périnatale, Dépistage et prise en charge, Rapport INSERM 2004,

78- <http://dspace.univ-tlemcen.dz/>

79- MOTRICITE CEREBRALE READAPTATION NEUROLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT. Organe officiel du cercle de documentation et d'information (CDI) pour la rééducation des infirmes moteurs cérébraux N° 4 tome 23_ décembre 2002.

Traitement :

-Ounpuu S, Gage JR, Davis RB. Three-dimensional lower extremity joint kinetics in normal pediatric gait. J Pediatr Orthop.

1991; 11: 341-9.

- Sutherland DH, Olshen RA, Biden EN, Wyatt MP. The development of mature walking. Oxford: MacKeith Press; 1988

- Norlin R, Odenrick P, Sandlund B. Development of gait in the normal child. J Pediatr Orthop. 1981; 1: 261-6

- Stansfield BW, Hillman SJ, Hazlewood ME, Lawson AA, Mann AM, Loudon IR, Robb JE. Sagittal joint kinematics, moments, and powers are predominantly characterized by speed of progression, not age, in normal children. J Pediatr Orthop. 2001; 21: 403-11

- Gage JR. Gait analysis in cerebral palsy. London: MacKeith Press; 1991

- Borton DC, Walker K, Pirpiris M, Nattrass GR, Graham HK. Isolated calf lengthening in cerebral palsy. Outcome analysis of risk factors. J Bone Joint Surg Br. 2001; 83: 364-70

- Fabry G, Liu XC, Molenaers G. Gait pattern in patients with spastic diplegic cerebral palsy who underwent staged operations. J Pediatr Orthop B. 1999; 8: 33-8

- Foerster O. Ubereine neue operative Methode der Behandlung spastischer Lähmungen mittels Resektion hinterer

Rückenmarks wurzeln. Z Orthop Chir 1908; 22: 203-223

- Mittal S. Long term functional outcome after selective posterior rhizotomy. *J Neurosurg* 2002; Aug 97 (2): 315-25

- Steinbok P. Outcomes after selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 1-18.

- Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, Stumbles E, Wilson SA, Goldsmith S. A systematic review of

interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Oct; 55(10): 885-910