

Sep et Toxine botulique

Dr Jean-Marc Faucheux
 Chef de service de Neurologie-Myologie
 CH AGEN

La transmission de l'influx nerveux au muscle :

Une cellule musculaire est stimulée lorsqu'elle reçoit un signal nerveux. Ce signal est transmis sous la forme d'un potentiel d'action le long d'un neurone au niveau de la jonction neuromusculaire, des vésicules d'acétylcholine sont libérées dans la jonction du nerf et du muscle intitulée plaque motrice. Les cellules musculaires entrent en contraction tant que ces récepteurs membranaires reçoivent des molécules d'acétylcholine

La toxine botulique (ou botulinique) est une toxine sécrétée par *Clostridium botulinum*, la bactérie responsable du botulisme, toxi-infection alimentaire : c'est un complexe protéique synthétisé par une bactérie comprenant une entité neuroactive, la neurotoxine botulinique et des protéines associées non neuroactives. Actuellement synthétisée en laboratoire.

4 médicaments existent sur le marché :

3 toxines A, le Botox® (ALLERGAN), le Dysport® (IPSEN), le Xeomin® (MERZ) et une toxine B, le NeuroBloc® (EISAI).

Tous ces produits ont à ce jour des autorisations d'utilisation variable selon les indications.

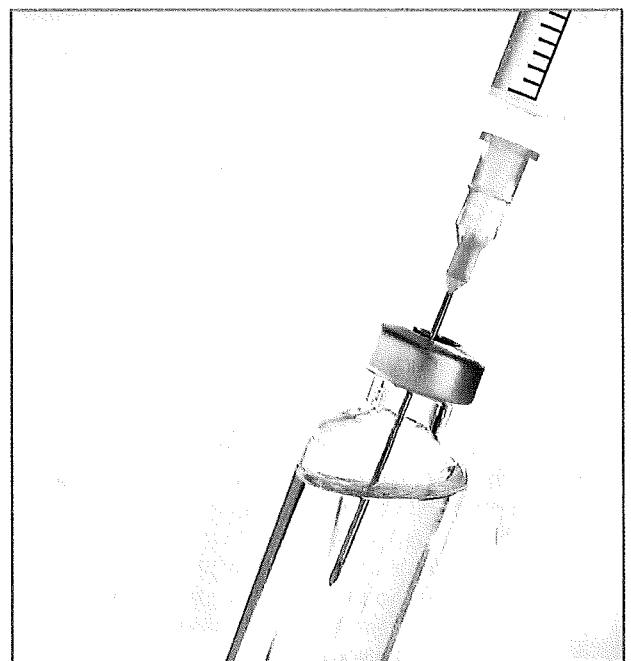
La neurotoxine dans le plasma est libérée et capturée par les terminaisons nerveuses au niveau d'un complexe protéique SNARE en particulier au niveau d'une protéine le SNAP 25. La transmission dans la cellule de la neurotoxine inhibe la libération de l'acétylcholine. Au niveau du système périphérique ce défaut de libération au niveau de la jonction

neuromusculaire bloque la transmission entre le nerf et le muscle et entraîne la paralysie des fibres musculaires. La durée de l'effet est déterminée par le temps de durée de vie des molécules de neurotoxines.

Cette inhibition musculaire provoque rapidement une atrophie des fibres musculaires et induit une repousse de la terminaison nerveuse touchée par la toxine.

Ce blocage de la transmission est entièrement réversible dans le temps .

L'utilisation de la toxine dans la sclérose en plaque :



La toxine a été utilisée dans la spasticité depuis 1989, de nombreuses études ont eu lieu par la suite permettant entre autre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des toxines botuliques utilisées en France.

Il existe plusieurs indications à l'utilisation de la toxine dans la SEP :

L'indication la plus classique est le traitement de la spasticité des membres inférieurs ou des membres supérieurs.

L'hypertonie induite par la spasticité peut altérer la qualité de la marche induisant une attitude du pied empêchant la pose du pied à plat sur le sol et le chaussage tel que lors de la présence d'un pied varus équin ou favorisant l'apparition d'un tremblement rythmique rapide du pied lors du contact avec le sol appelé clonus du pied.

Pareillement, la spasticité peut gêner dans les formes plus sévères le positionnement au fauteuil ou la toilette.

L'hypertonie en flexion du poignet ou l'avant-bras peut être traitée, en particulier lorsque la main est fermée non réductible induisant des troubles trophiques ou de macération.

La décision d'injecter le patient est la plupart du temps prise de manière collégiale avec les neurologues et les médecins de médecine physique en analysant la fonction musculaire mise en cause et ainsi en évaluant l'intérêt potentiel de l'injection ou en évaluant les risques trophiques liés à la spasticité, difficulté de chaussage, appuis délétères. La douleur neurogène dans certains cas peut être une indication d'injection de toxine.

La toxine botulique peut être utilisée lorsqu'il est possible de réaliser un ciblage des muscles à injecter. L'utilisation du produit nécessite de réaliser un bilan fonctionnel certes avant l'injection mais afin de bien définir les muscles mis en cause dans la gêne fonctionnelle.

L'analyse est clinique, elle peut être aidée par l'étude d'enregistrement vidéo par exemple de la marche voire une analyse cinématique grâce à un logiciel d'analyse quantitative de la marche ou de la fonction motrice de certains muscles.

Le traitement est réalisé par voie injectable intramusculaire après repérage des points moteurs sous contrôle électromyographique ou échographique.

La quantité de toxine injectée est limitée par l'existence d'une dose maximale injectable, au-delà le risque d'effet général de la toxine est possible.

Les injections sont réalisées en moyenne tous les 3, 4 mois avec réévaluation du protocole avant chaque injection.

L'injection intra-vésicale est une autre possibilité d'indication de l'injection de toxine botulique.

L'existence d'un défaut de contraction vésicale à la miction avec un défaut du relâchement du sphincter de la vessie est une cause fréquente de fuites urinaires diurnes ou nocturnes très handicapantes dans la vie quotidienne. Une analyse des troubles urinaires est nécessaire en l'absence d'infection urinaire. Un calendrier mictionnel est fourni au patient et il lui est proposé de réaliser une échographie à la recherche d'un résidu. En fonction du résultat de ces deux moyens de dépistage il sera proposé au patient un bilan urodynamique qui permettra d'analyser la miction.

Dans certains cas, lors de l'existence de la contraction anarchique du muscle vésical il sera possible de traiter cette hyperactivité en proposant une injection de toxine directement dans le muscle vésical par voie endoscopique.

La durée d'action de l'injection est d'environ 6 mois.

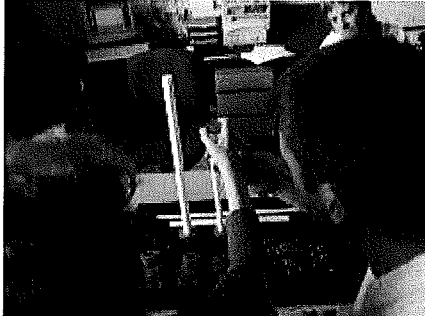
Dans d'autres cas seul le sphincter peut être injecté, si l'anomalie de miction est liée uniquement au défaut de relâchement de celui-ci ; en particulier lorsque les traitements médicaux se sont révélés inefficaces.

D'autres indications sont possibles mais plus rares dans la sclérose en plaques en particulier l'apparition de mouvement anormaux comme un torticolis ou une contraction anarchique du visage évocatrice d'un hémispasme facial. Une autre indication maintenant classique est l'hyperhidrose des extrémités appelée hyperhydrose. Celle-ci peut se voir dans la présence de lésions médullaires.

La toxine à ce jour est un produit de référence dans des indications diverses à condition d'avoir bien analysé pour chaque patient le bénéfice et le risque. Ce produit ainsi utilisé a montré une réelle amélioration de la qualité de vie des patients. Cette alternative reste probablement à ce jour sous utilisée.



Tremblements dans la SEP : la toxine botulique efficace



Encore controversée dans la maladie de Parkinson et les tremblements essentiels, la toxine botulique pourrait se révéler bénéfique dans les tremblements associés à la sclérose en plaques (SEP). C'est ce que suggère une équipe australienne (Melbourne) dans une petite étude randomisée ayant inclus 23 patients présentant un tremblement bilatéral. Alors qu'il n'existe pas de traitement médical et que la neurochirurgie est grevée d'effets secondaires graves, l'option des injections ciblées pourrait être amenée à se développer à l'avenir, puisque jusqu'à deux tiers des patients ayant une SEP seraient

concernés, à des degrés divers.

Les tremblements liés à la SEP peuvent être de tous types, posturaux, cinétiques, intentionnels ou mixtes. L'intensité des tremblements était mesurée dans l'étude à l'aide d'une échelle validée, le score Bain, allant de 0 (pas de tremblement) à 10 (tremblement extrême). Des exercices de la vie quotidienne, tels qu'écrire une phrase et dessiner une spirale, étaient évalués à intervalle régulier, à l'inclusion, à six et douze semaines.

La toxine botulique (de type A) était délivrée à l'aide d'injections ciblées sous guidage EMG, à l'inclusion et à trois mois. Afin d'être le plus précis possible, le repérage des muscles concernés était vérifié lors des mouvements du patient. La dose injectée était en moyenne de 83 UI, au maximum de 100 UI.

À six et douze semaines, la sévérité du tremblement mesurée au Bain score était significativement améliorée par rapport au groupe témoin, de même que l'écriture et le dessin. Près de 42,2 % du groupe toxine botulique ont présenté une faiblesse musculaire transitoire, allant de légère à modérée, et totalement réversible en deux semaines. Il reste que la qualité de vie ne s'en est pas trouvée améliorée, peut-être du fait que les patients ont du mal à faire la part des choses entre le handicap global lié à la SEP et celui spécifique lié aux tremblements des bras.

› Dr I. D.

Neurology 2012; 79:92-99

du 03/07/2012