

Effets centraux de la toxine botulique : approche neurophysiologique chez le patient hémiplégique spastique après un AVC

Marjorie Kerzoncuf

▶ **To cite this version:**

Marjorie Kerzoncuf. Effets centraux de la toxine botulique : approche neurophysiologique chez le patient hémiplégique spastique après un AVC. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. dumas-01774575

HAL Id: dumas-01774575

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01774575

Submitted on 23 Apr 2018

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

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

Effets centraux de la toxine botulique :

Approche neurophysiologique chez le patient hémiplégique spastique après un AVC

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Octobre 2014

Par Madame Marjorie KERZONCUF

Née le 11 janvier 1985 à Marignane (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELARQUE Alain	**Président**
Monsieur le Professeur VITON Jean-Michel	**Assesseur**
Monsieur le Professeur BENSOUSSAN Laurent	**Assesseur**
Madame le Docteur AMRANI Anne	**Assesseur**
Madame le Docteur ROSSI-DURAND Christiane	**Directeur**

Effets centraux de la toxine botulique :

Approche neurophysiologique chez le patient hémiplégique spastique après un AVC

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Octobre 2014

Par Madame Marjorie KERZONCUF

Née le 11 janvier 1985 à Marignane (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELARQUE Alain	**Président**
Monsieur le Professeur VITON Jean-Michel	**Assesseur**
Monsieur le Professeur BENSOUSSAN Laurent	**Assesseur**
Madame le Docteur AMRANI Anne	**Assesseur**
Madame le Docteur ROSSI-DURAND Christiane	**Directeur**

L'UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

Président : Yvon BERLAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Études : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* pour le Département Professionnel Continu : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Christian BRUNET

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Gilles BOUVENOT et Pierre-Édouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Gérard SEBAHOUN
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Stéphane BERDAH
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* DPC Spécialités Médicales : Gilbert HABIB
* DPC Spécialités Chirurgicales : Jean-Luc JOUVE
*DPC Médecine Générale : Yves FRANCES
* DPC Paramédicaux : Catherine METZLER/GUILLEMAIN
* Personnel BIATSS : Emmanuelle CHARAFFE-JAUFFRET
* Étudiants : Lola LOUSSERT

Chef des services généraux :
* Pascale SOLO

Chefs de service :
* Communication : Ghislaine HANCY
* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
* Scolarité Pédagogique : Christine GAUTHIER
* Maintenance : Philippe KOCK
* Intérieur : Joëlle FRAVEGA

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
BAILLE Yves
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BONERANDI Jean-Jacques
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOURGEADE Augustin
BOUTIN Christian
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARCASSONNE Yves
CARTOUZOU Guy
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
CODACCIONI Jean-Louis
COMBALBERT André
CORRIOL Jacques
COTTE Gérard
DALMAS Henri
DESANTI Etienne
DEVIN Robert
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Henri
DUFOUR Michel
FARISSE Jacques
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FRANCOIS Georges
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GARCIN Michel
GASCARD Emile
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien

MM GOUDARD Alain
GOUIN François
GRIMAUD Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KHALIL Richard
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELLET William
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PERRIMOND Henri
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
PONCET Michel
POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
REBOUD Eugène
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

PROFESSEURS HONORAIRES

MM RUF Henri
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Henry
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEITE Raymond
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TOURNIGAND Pierre
TRIFAUD André
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIGOUROUX Robert
SARLES Henry
SARLES Jean-Claude
SCOTTO Jean-Claude
SEITE Raymond
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TOURNIGAND Pierre
TRIFAUD André
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIGOUROUX Robert

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.)
	W.K. ENGEL (U.S.A.)
	V. ASKANAS (U.S.A.)
	J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
	A. DAVIGNON (Canada)
	A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2007		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2013
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2014
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2014
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2014
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI Aubert
ALBANESE Jacques
ALESSANDRINI Pierre
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUFFRAY Jean-Pierre
AUQUIER Pascal
AUTILLO/TOUATI Amapola
AVIERINOS Jean-François
AZORIN Jean-Michel
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARDOT Jacques
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLIN Robert
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLADOU Franck
BLAISE Didier
BLANC Jean-Louis Surnombre
BLIN Olivier
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONNET Jean-Louis
BOTTA Alain
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Christian
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CASANOVA Dominique
CAU Pierre Surnombre
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHIARONI Jacques
CHARPIN Denis
CHAUMOITRE Kathia
CHAUVEL Patrick
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel
COLLART Frédéric
CONRATH John
CONTE-DEVOLX Bernard Surnombre
COSTELLO Régis
COULANGE Christian Surnombre
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DE LAGAUSIE Pascal
DE MICCO Philippe Surnombre
DEHARO Jean-Claude
DELARQUE Alain
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain
DESSI Patrick
DEVRED Philippe
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FELICIAN Olvier
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FONTES Michel
FOURNIER Pierre-Edouard
FRAISSE Alain
FRANCES Yves
FUENTES Pierre Surnombre
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GAMERRE Marc
GARCIA Stéphane
GARNIER Jean-Marc Surnombre
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HEIM Marc
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JAMMES Yves
JOLIVET/BADIER Monique
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KREITMANN Bernard
LAFFORGUE Pierre
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUGIER René
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE TREUT Yves-Patrice
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGALON Guy Surnombre
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METELLUS Philippe
MEYER/DUTOUR Anne
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier
NAUDIN Jean
NAZARIAN Serge Surnombre
NICOLLAS Richard
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
OLIVE Daniel
OREHEK Jean
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POITOUT Dominique Surnombre
POUGET Jean
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard Surnombre
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMEONI Umberto
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TARANGER Colette
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THOMASSIN Jean-Marc
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
VACHER-COPONAT Henri
VALERO René
VEY Norbert
VIALETTES Bernard Surnombre
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
WEILLER Pierre-Jean Surnombre
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

FILIPPI Simon
DUMOND-HUSSON Monique

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent
ANDRAC/MEYER Lucile
ANDRE Nicolas
ATLAN Catherine
AUDOIN Bertrand
BACCINI Véronique
BALIQUE Hubert
BANDINI/MOULY Annick
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BECHIS Guy
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERNARD Rafaëlle
BLONDEL Benjamin
BONELLO Laurent
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY/VELLY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BREGEON Fabienne
BUFFAT Christophe
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASTINETTI Frédéric
CHAUDET Hervé
CHICHEPORTICHE Colette
COURBIERE Blandine
COZE Carole
CUISSET Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DAHAN ALCARAZ Laétitia
DALES Jean-Philippe
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud
DUFOUR Jean-Charles
FARAUT Françoise
FAUGERE Bernard
FENOLLAR Florence
FOBY/FRANCK Jacqueline
FRERE Corinne
GASTALDI Marguerite
GAUDART Jean
GAUDY/MARQUESTE Caroline
GAVARET Martine
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GOURIET Frédérique
GREILLIER Laurent
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
JOURDE CHICHE Noémie
KRAHN Martin
LABIT/BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Jean-Christophe
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LE CORROLLER Thomas
LE HUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEJEUNE Pierre-Jean
LEVY/MOZZICONACCI Annie
MANCINI Julien
MARGOTAT Alain
MARY Charles
MATONTI Frédéric
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MICALLEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
OUAISSI Medhi
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
PLANELLS Richard
POMMIER Gilbert
RANCHIN/MONGES Geneviève
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
ROBERT Philippe
ROLL Patrice
SARI/MINODIER Irène
SARLON BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SOULA Gérard
TAIEB David
TEXTORIS Julien
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
TROUSSE Delphine
VALLI Marc
VELLY Lionel
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
VITTON Véronique
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BERAUD/JUVEN Evelyne
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
DUBOIS Christophe
GIOCANTI Dominique
LEROUX/MASSACRIER Annick
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise
MARANINCHI Marie
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
CHEVALLIER Pierre-François
GENTILE Gaëtan
RAKOTO Jean-Claude

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

ALTAVILLA Annagrazia
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

BRUNET Christian (PU-PH)
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
NAZARIAN Serge (PU-PH) Surnombre
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LE CORROLLER Thomas (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section Service Pr BRUNET C.)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
TARANGER Colette (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

ANDRAC/MEYER Lucile (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
RANCHIN/MONGES Geneviève (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
MICHEL Fabrice (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (MCU-PH)
PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DE MICCO Philippe (PU-PH) Surnombre
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

FENOLLAR Florence (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)

ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BECHIS Guy (MCU-PH)
BUFFAT Christophe (MCU-PH)
LEJEUNE Pierre-Jean (MCU-PH)

MARGOTAT Alain (MCU-PH)
PLANELLS Richard (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

AUTILLO/TOUATI Amapola (PU-PH)
CAU Pierre (PU-PH) Surnombre
FONTES Michel (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)
ROLL Patrice (MCU-PH)

DUBOIS Christophe (MCF) (65ème section)
LEROUX/MASSACRIER Annick (MCF) (69ème section)

CARDIOLOGIE *5102*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
TAIEB David (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GAUDART Jean(MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)
SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) (octobre)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
POITOUT Dominique (PU-PH) Surnombre
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

BLONDEL Benjamin (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRAISSE Alain (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

BONELLO Laurent (MCU PH)
CUISSET Thomas (MCU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH)
SASTRE Bernard (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

OUAISSI Medhi (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH)
BOLLINI Gérard (PU-PH)
DE LAGAUSIE Pascal (PU-PH)
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

BLANC Jean-Louis (PU-PH) Surnombre
CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FUENTES Pierre (PU-PH) Surnombre
KREITMANN Bernard (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)

MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH)
CHICHEPORTICHE Colette (MCU-PH)
LEPIDI Hubert (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CONTE-DEVOLX Bernard (PU-PH) surnombre
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

CASTINETTI Frédéric (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BALIQUE Hubert (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

BARDOT Jacques (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)
MAGALON Guy (PU-PH) Surnombre

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA/FRIDLUND Danielle (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)

DAHAN ALCARAZ Laetitia (MCU PH)
VITTON Véronique (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

BERNARD Rafaëlle (MCU-PH)
KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
GAMERRE Marc (PU-PH)

COURBIERE Blandine (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BONGRAND Pierre (PU-PH)
KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
POMMIER Gilbert (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
TEXTORIS Julien (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section)
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH
SERRATRICE Jacques (PU-PH)

WEILLER Pierre-Jean (PU-PH) Surnombre

DUMON-HUSSON Monique (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CHEVALLIER Pierre-François (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
GENTILE Gaëtan (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
RAKOTO Jean-Claude (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)

VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)
GIOCANTI Dominique (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

BOTTA Alain (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)
VACHER-COPONAT Henri (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION *4404*

NEUROCHIRURGIE *4902*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
VIALETTES Bernard (PU-PH) Surnombre

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH)

MATONTI Frédéric (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
THOMASSIN Jean-Marc (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH)
DUMON Henri (PU-PH) en surnombre
PIARROUX Renaud (PU-PH)

FARAUT Françoise (MCU-PH)
FAUGERE Bernard (MCU-PH)
FOBY/FRANCK Jacqueline (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

BERNARD Jean-Louis (PU-PH)
DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
METELLUS Philippe (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
NICOLI François (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
POUGET Jean (PU-PH)

AUDOIN Bertrand (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY/VELLY Audrey (MCU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR)

ALTAVILLA Annagrazia (MCF Associé à mi-temps)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GARNIER Jean-Marc (PU-PH) surnombre
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
SIMEONI Umberto (PU-PH)

ANDRE Nicolas (MCU-PH)
COZE Carole (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
DEVRED Philippe (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

CHAUVEL Patrick (PU-PH)
JAMMES Yves (PU-PH)
JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
BREGEON Fabienne (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GAVARET Martine (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)

THERAPEUTIQUE . MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

BANDINI/MOULY Annick (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
COULANGE Christian (PU-PH) Surnombre
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)
SERMENT Gérard (PU-PH) surnombre

Remerciements

A Mesdames et Messieurs les membres du jury,
Merci à toutes et à tous d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'être présents pour ce moment particulier,

A M. le Pr Alain Delarque, pour votre accompagnement et votre bienveillance au cours de l'externat et de l'internat, pour m'avoir autant appris sur la médecine que sur les relations humaines, pour la confiance que vous m'avez accordé au cours de ces années,

A M. le Pr Jean-Michel Viton, pour la rigueur et l'enseignement que vous m'avez transmis, pour votre soutien et votre accompagnement,

A Laurent, avant d'être un chef et un professeur, tu es avant tout un ami. Merci pour ta bonne humeur, tes conseils et ton expertise dans le domaine de la médecine et de la recherche,

A Christiane, pour ton encadrement au cours du master et de la thèse, pour tout ce que tu m'appris et tout ce que tu as fait pour ce travail dans la joie et la bonne humeur,

A Anne, pour la rigueur et le professionnalisme que tu mets dans ton travail, pour toutes tes qualités humaines, qui sont des modèles que j'espère pouvoir appliquer à mon tour,

A tous les médecins que j'ai rencontrés et qui m'ont accompagné au cours de mon parcours, qui m'ont fait partager leur savoir, qui ont marqué ma façon de voir et d'exercer la médecine. J'espère qu'un jour, je transmettrais à mon tour ces valeurs et accompagnerais de futurs étudiants avec autant de gentillesse et d'écoute.
Un grand merci à Bruno, Djawad, Florence, Katja, Virginie, Anne, Guillaume, Hervé, Sophie…

A l'ensemble de l'équipe du pôle de Médecine Physique et de Réadaptation de la Timone avec laquelle j'ai pris plaisir à travailler pendant ces années. Merci à toutes et à tous pour tous ces bons moments,

A mes co-internes et amis :
Anna, pour ton amitié, ta gentillesse et ton sourire en toutes circonstances, travailler avec toi a été un réel plaisir et j'espère qu'il va se poursuivre longtemps,
Marie, ma première co-interne, pour tous ses bons souvenirs,
Mathias, pour les franches rigolades autour d'un thé, pour les staffs à thème et les gâteaux,
Benoît, pour ton calme, ton humour et les gouters partagés dans le service,
Stéphanie, pour ta douceur et ta gentillesse,
Erica, pour tes blagues et ton franc-parler,
Emilie, ma partenaire de M2,
Claire, pour ta patience et les bons moments passés au cours de ce semestre,
Mais aussi, Nicolas, Brice, Gratiane, Clément, Marion, Alix... Merci pour votre bonne humeur à l'hôpital et en dehors,

A mes amis de l'externat, Naima, Guillaume, Marie, Cécile, pour tous les bons moments partagés,

A ma chère Roxane, mon alter ego, pour ton soutien, ton amitié, tes conseils. Que de chemin parcouru côte à côte, je suis fière de nous ! Je suis surtout fière de toi, tout ce que tu accomplis au quotidien, de la formidable personne et du médecin génial que tu es devenue,

A Julia, mon amie de la maternelle, gardienne de nos secrets d'enfants,

A mon grand-père qui aurait tant aimé partagé ce moment, qui m'a appris que quand on le veut vraiment, rien n'est impossible,

A ma grand-mère, pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi, pour les gâteaux et les sucreries de mon enfance, les écharpes et les bonnets, les séances de révisions sur la table de ton salon,

A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible, vous avez fait de moi celle que je suis aujourd'hui. Il n'y a pas assez de mots pour exprimer ma gratitude pour tout ce que faites pour moi et tout ce que vous m'avez transmis,

A Claire, ma petite sœur, pour les souvenirs d'enfance et toutes les valeurs que nous partageons,

A mes oncles et tantes, parrain et marraine, Gilles, Marie Hélène, Jean-Marie et Myriam, Valérie, à mes cousins et cousines,

Et enfin, à Raphaël, toi qui partage mon passé, mon présent et mon futur, qui rend ma vie plus belle depuis toutes ces années, qui m'accompagne et m'encourage quoiqu'il arrive.

Table des matières

TABLE DES MATIERES **1**

LISTE DES FIGURES **2**

LISTE DES TABLEAUX **2**

1. INTRODUCTION **3**

2. RAPPEL SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES **4**

2.1. SPASTICITE 4
2.2. POST-ACTIVATION DEPRESSION DU REFLEXE H 7
2.3. TRAITEMENT DE LA SPASTICITE 9
2.3.1 Traitement de la spasticité par toxine botulique *10*

3. HYPOTHESES DE TRAVAIL ET OBJECTIFS **13**

4. MATERIELS ET METHODES **14**

4.1. POPULATION 14
4.2. PROTOCOLES D'INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE 15
4.3. EVALUATION CLINIQUE 17
4.3.1. Paramètres cliniques *17*
4.3.2. Evaluation de la marche *18*
4.4. EVALUATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE 18
4.5. SCHEMA GENERAL DE L'ETUDE 21
4.6. ANALYSE STATISTIQUE 21

5. RESULTATS **21**

5.1. CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS 21
5.2. PARAMETRES CLINIQUES 23
5.3. PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES 24
5.3.1. Avant injection de toxine botulique *24*
5.3.2. Après injection de toxine botulique *25*

6. DISCUSSION **29**

6.1. EFFET CENTRAL DE LA TOXINE ET RESTAURATION DE LA POST ACTIVATION DEPRESSION DU REFLEXE H 29
6.2. MECANISMES IMPLIQUES 30
6.3. IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES 32

7. CONCLUSION **35**

8. BIBLIOGRAPHIE **37**

ANNEXES **39**

ARTICLE **45**

Liste des figures

Figure 1 : Schéma des différentes voies spinales qui peuvent contribuer au développement de la spasticité 5
Figure 2 : Schéma de la post-activation du réflexe H du soléaire 8
Figure 3 : Mode d'action de la toxine botulique à la jonction neuromusculaire 11
Figure 4 : Injection locale de toxine botulique et enregistrements électro physiologiques 16
Figure 5 : Méthode d'enregistrement du réflexe H, explorant l'excitabilité du circuit monosynaptique Ia-motoneurone alpha 19
Figure 6 : Analyse de la post activation dépression du réflexe H (exemple chez un sujet sain) 20
Figure 7 : Spasticité du soléaire avant et après injection de toxine botulique 24
Figure 8 : Post-activation dépression du réflexe H du soléaire avant injection de toxine botulique 25
Figure 9 : Exemple d'enregistrements électromyographies réalisés chez un patient (patient 5) avant et après injection intramusculaire de toxine botulique 26
Figure 10 : Décours temporel de l'effet de l'injection de toxine botulique sur la post- activation dépression du réflexe H 27
Figure 11 : Effet moyen de l'injection de toxine sur la post-activation dépression du réflexe H 28

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion et de non inclusion 15
Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients 22
Tableau 3 : Données cliniques patient 1 40
Tableau 4 : Données cliniques patient 2 41
Tableau 5 : Données cliniques patient 3 42
Tableau 6 : Données cliniques patient 4 43
Tableau 7 : Données cliniques patient 5 44

1. Introduction

La spasticité est un symptôme fréquent dans les suites d'une lésion encéphalique ou médullaire. Elle peut être à l'origine de déficience ou de limitation d'activités. Chez le patient hémiplégique spastique dans les suites d'un accident vasculaire cérébral (AVC), elle peut entrainer des troubles de la station debout et de la marche. Les injections locales de toxine botulique sont un traitement de référence de la spasticité focale dans de nombreuses pathologies. Son action périphérique, par paralysie musculaire transitoire par le biais du blocage de la libération d'Acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire est bien connue. Bien que le bénéfice clinique de la toxine soit en grande partie dû à son action périphérique, des données obtenues chez l'animal et l'homme, même si elles restent limitées, suggèrent que la toxine puisse également agir au niveau central en affectant le fonctionnement des réseaux neuronaux. En réorganisant les circuits moteurs tant au niveau spinal que cortical, le traitement par toxine botulique pourrait faciliter le réapprentissage moteur et ainsi contribuer, en plus de son effet de soulagement de la spasticité, à la rééducation motrice. Il est par conséquent important que de nouvelles études s'intéressent aux effets centraux des injections de toxine botulique pour mieux comprendre son mode d'action.

Dans une première partie, nous ferons un rappel des connaissances sur la spasticité et sur le traitement par toxine botulique. Nous exposerons ensuite les objectifs du projet ainsi que les principales hypothèses. Nous développerons par la suite le protocole expérimental en définissant la population, le protocole d'injection de toxine botulique, les évaluations cliniques et électro-physiologiques. Dans une dernière partie, nous discuterons les principaux résultats en les comparant aux principales données de la littérature.

2. Rappel sur les connaissances actuelles

2.1. Spasticité

La spasticité est un désordre moteur secondaire à une lésion cérébrale ou médullaire. Elle est caractérisée par une augmentation vitesse dépendante du réflexe d'étirement et par une augmentation des réflexes ostéotendineux résultant d'une hyper excitabilité du réflexe d'étirement dans le cadre d'un syndrome pyramidal (*upper motor neuron syndrom*) (1). Le syndrome pyramidal est un ensemble de signes physiques qui se caractérise par un déficit moteur, des troubles de la commande motrice, des co-contractions, une exagération des réflexes ostéotendineux, un signe de Babinski, une hypertonie spastique. La spasticité est le seul symptôme du syndrome pyramidal accessible à un traitement.

La spasticité est retrouvée dans diverses atteintes cérébrales ou médullaires avec une prévalence variable. Elle est présente, selon les études, chez 17 à 42,6 % des patients hémiplégiques spastique après un AVC, en phase chronique (plus de trois mois après l'accident) (2).

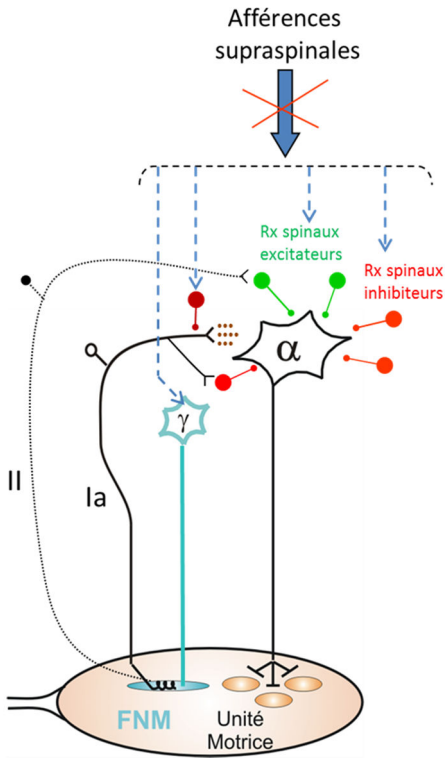
La spasticité est une déficience qui peut participer aux limitations d'activités et aux restrictions de participation du patient. Lorsqu'elle est présente au niveau des membres inférieurs, elle peut être à l'origine de troubles de la station debout et de la marche. Chez le patient hémiplégique spastique dans les suites d'un AVC, elle peut entrainer des déformations à type de pied varus équin spastique, qui s'avère être la principale cause de trouble de l'équilibre debout et de la marche (3). Cependant la spasticité n'est pas toujours synonyme de troubles fonctionnels et de handicap (4).

La physiopathologie de la spasticité n'est pas totalement élucidée (4).

La spasticité résulte d'une hyper excitabilité de la boucle réflexe monosynaptique qui met en jeu les afférences fusoriales primaires *Ia* issues des fuseaux neuromusculaires et le motoneurone alpha. (Figure 1)

Les mécanismes sous-jacents peuvent être :

- une hyperexcitabilité des motoneurones, du fait d'un déséquilibre entre les contrôles excitateurs et inhibiteurs supra spinaux ou de modifications dans leurs propriétés intrinsèques,
- une augmentation de la sensibilité des afférences sensorielles *Ia* due à une hyper activation des motoneurones fusimoteurs γ qui règlent la sensibilité mécanique des fuseaux neuromusculaires,
- une augmentation dans l'efficacité de la synapse *Ia*/Motoneurone, due à une diminution des mécanismes inhibiteurs présynaptiques (4).



Sont schématisés : un motoneurone alpha (innervant une unité motrice), un motoneurone gamma innervant un fuseau neuromusculaire (FNM), des interneurones pré-motoneuronaux excitateurs et inhibiteurs des réseaux spinaux (Rx) projetant sur les motoneurones, l'interneurone de l'inhibition présynaptique, la libération du glutamate au niveau de la synapse Ia/motoneurone, les afférences sensorielles fusoriales primaires et secondaires.

Figure 1 : Schéma des différentes voies spinales qui peuvent contribuer au développement de la spasticité

D'une façon générale, chez les patients spastiques, les mécanismes inhibiteurs spinaux, montrent une diminution de leur efficacité (5, 6), ce qui peut expliquer l'hyper activité du circuit réflexe monosynaptique et l'exagération du réflexe d'étirement. L'excitabilité de nombreux circuits spinaux qui contrôlent l'activité des motoneurones a été testée dans différentes pathologies entrainant une spasticité (4). Il a été noté une diminution d'excitabilité au niveau des mécanismes inhibiteurs pré-synaptiques incluant l'inhibition pré-synaptique des terminaisons *Ia* et la dépression post-activation de la synapse *Ia*/motoneurone , et des mécanismes post-synaptiques tels que l'inhibition réciproque di synaptique *Ia*, l'inhibition récurrente, l'inhibition *Ib,* montrent une diminution de leur efficacité (5, 6). Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus chez des sujets spastiques présentant des lésions d'étiologies différentes mais aussi au sein de populations homogènes de sujets spastiques. Ainsi, chez le sujet hémiplégique spastique, il a été montré une réduction de l'inhibition présynaptique *Ia* du côté atteint par rapport au côté non atteint au niveau cervical de la moelle épinière mais il n'a pas été noté de différences au niveau lombaire (7). En revanche, chez les patients atteints de sclérose en plaque ou de lésions médullaires traumatiques, l'inhibition présynaptique est diminuée aux membres supérieurs et aux membres inférieurs par rapport aux sujets contrôle (5). L'inhibition réciproque disynaptique *Ia* est réduite chez le patient hémiplégique mais semble intacte chez des adultes porteurs de séquelles de paralysie cérébrale (8).

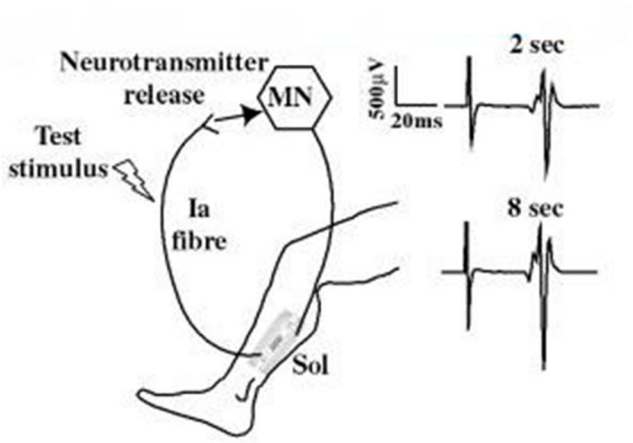
Par conséquent, bien que le dysfonctionnement de ces mécanismes inhibiteurs spinaux est potentiellement responsable du développement de la spasticité il ne ressort pas de consensus général à propos de la physiopathologie de ces systèmes inhibiteurs dans la spasticité, et ce probablement du fait de la diversité des mécanismes sous-jacents, de l'hétérogénéité de pathologies testées et de l'étendue des lésions. De plus, peu d'études ont montré une corrélation entre les modifications des mécanismes spinaux inhibiteurs et les symptômes et tests cliniques. Le seul mécanisme dont les modifications apparaissent corrélées à la sévérité

de la spasticité est le mécanisme de dépression post activation dépression de la synapse *Ia*/Motoneurone (qui sous-tend la post-activation dépression du réflexe H). Il est suggéré que son dysfonctionnement est probablement impliqué dans le développement de la spasticité musculaire (5, 6, 8-10).

2.2. Post-activation dépression du réflexe H

La post-activation dépression du réflexe H est un mécanisme inhibiteur pré-synaptique qui se traduit par une diminution d'amplitude de la réponse monosynaptique après une précédente activation de la voie réflexe. Cette dépression se produit sans changements dans les potentiels membranaires et conductances membranaires au niveau des motoneurones; elle est sous-tendue par le mécanisme de dépression homosynaptique au niveau de la synapse *Ia*/motoneurone due à une déplétion en neurotransmetteur. En effet, il existe une diminution d'efficacité de la synapse *Ia*-Motoneurone quand l'activité des afférences sensorielles *Ia* augmente, due à une réduction dans la dynamique de libération de neurotransmetteur par les terminaisons sensorielles en relation avec leur fréquence de décharge (6, 9). La post activation dépression du réflexe H peut être mise en évidence après un étirement musculaire passif, une contraction volontaire, une stimulation électrique des afférences *Ia* au niveau d'un nerf mixte (11, 12). On observe également une post-activation dépression du réflexe H en réponse à une activation répétitive des afférences sensorielles fusoriales primaires (afférences *Ia*) dans des gammes de fréquence de stimulation basses. Ainsi l'amplitude du réflexe H diminue fortement quand la fréquence de stimulation passe de 0,1 Hz à 0,5 Hz (6).

(Figure 2)



Post-activation dépression du réflexe H du soléaire après stimulation électrique du nerf tibial en réponse à deux intervalles de stimulation (2 et 8 secondes) chez le sujet sain. [Lamy et al, Brain 2009]

Figure 2 : Schéma de la post-activation du réflexe H du soléaire

Le mécanisme de Post-activation dépression n'est pas un épiphénomène et est considéré comme jouant un rôle certain dans le contrôle moteur et dans ses dysfonctionnements. Chez les sujets sains, la post activation dépression du réflexe H est symétrique entre le côté dominant et le côté non dominant (5, 7). Chez les patients, il a été montré une diminution de la post activation dépression du réflexe H chez les sujets spastiques présentant des séquelles de sclérose en plaque, de lésions médullaires (11), de paralysie cérébrale (8), d'AVC (5, 7). Chez le sujet spastique post-AVC, une réduction, voire une absence de dépression du réflexe H a été montré au niveau des muscles flexor carpi radialis, et soléaire du côté hémiplégique (5, 7). La post-activation dépression du réflex H n'est pas différente de celle de sujets témoins du côté non atteint (7, 10). Lamy et collaborateurs (5) ont montré que la post-activation dépression n'est réduite chez les patients post-AVC que lorsqu'une spasticité musculaire est présente au niveau du membre hémiplégique. Ils ont de plus retrouvé chez les patients spastiques hémiplégiques une corrélation entre le degré de spasticité clinique évalué par le score d'Ashworth et la post activation dépression du réflexe H du soleus et du flexor carpi

radialis du côté atteint, suggérant que ce mécanisme joue un rôle dans la physiopathologie de la spasticité (5).

2.3. Traitement de la spasticité

Les objectifs du traitement de la spasticité sont de prévenir les déformations et les complications, de diminuer les douleurs liées à l'hypertonie, de diminuer les spasmes ainsi que d'améliorer les paramètres fonctionnels tels que la marche ou les actes de la vie quotidienne. La mise en place d'un traitement contre la spasticité nécessite une évaluation médicale comprenant un examen clinique de la motricité résiduelle, une quantification de l'hypertonie par des échelles validées (Echelle d'Ashworth modifiée), la recherche de complications à type de rétractions musculo-tendineuses. Une évaluation fonctionnelle (Mesure d'Indépendance Fonctionnelle, Functional Ambulation Classification…) est également nécessaire pour quantifier le retentissement de la spasticité.

Parmi les traitements existants, on note tout d'abord les traitements physiques (kinésithérapie et ergothérapie) dont les objectifs sont de lutter contre les rétractions musculo-tendineuses et de favoriser la récupération et le réapprentissage moteur. Les traitements physiques interviennent en complément des autres traitements de la spasticité, qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux (13, 14).

Il existe également des traitements médicamenteux, parmi lesquels on retrouve les benzodiazépines qui ont un effet GABA mimétique, le Baclofène, analogue du GABA qui a une action pré et postsynaptique par fixation aux récepteurs GABA B, le Dantrolène sodique, seule molécule qui agit au niveau musculaire, en diminuant la libération de calcium par reticulum sarcoplasmique, ou la Tizanidine, qui entraine une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs au niveau des voies poly synaptiques par effet agoniste alpha 2 adrénergique (13, 15). Ces traitements ont une efficacité variable en fonction des pathologies et sont peu efficaces en cas de spasticité focale. D'autres part, leurs effets secondaires, tels que la somnolence, limitent leur utilisation dans la spasticité après un AVC (13, 16).

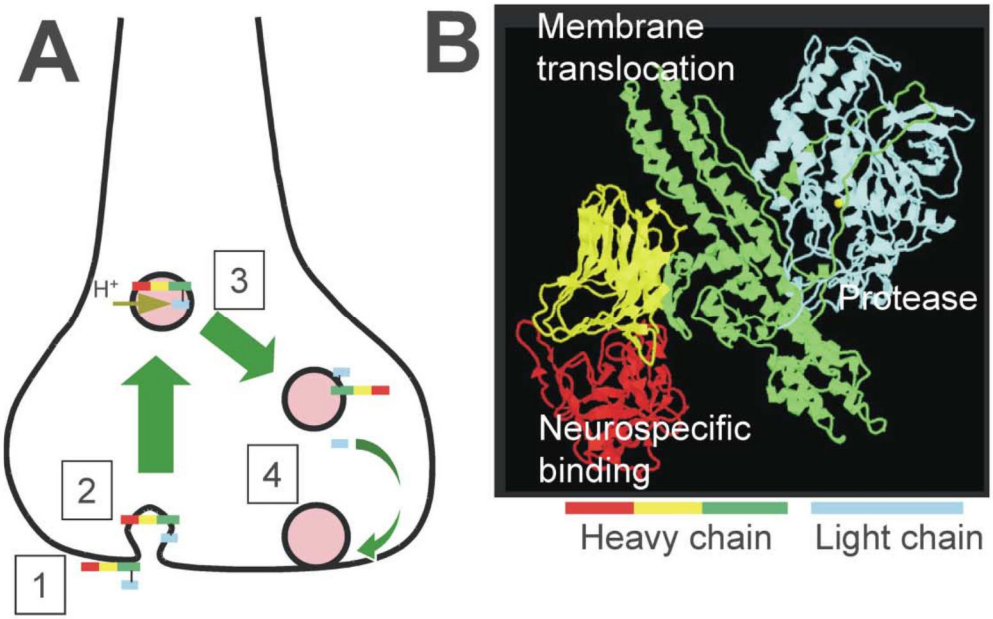
L'hypertonie musculaire n'est pas également répartie entre les muscles, créant souvent un déséquilibre entre les muscles agonistes et antagonistes (17). Les injections intramusculaires de toxine botulique apparaissent actuellement comme le traitement de choix. En cas d'inefficacité, des options chirurgicales peuvent être envisagées. (Neurotomies sélectives, administration intra thécale de baclofène, chirurgies fonctionnelles de ténotomies, transpositions tendineuses ou d'arthrodèses)

2.3.1 Traitement de la spasticité par toxine botulique

La toxine botulique est une métalloprotéine issue de la bactérie Clostridium botulinum. Il existe 7 sérotypes (de A à G), mais seuls les sérotypes A et B sont utilisés en clinique dans le traitement de la spasticité. La toxine botulique se compose d'une chaine lourde (100 kDa) et d'une chaine légère (50 kDA). La toxine botulinique de type A est recommandée car il existe une preuve scientifique établie de son effet sur la réduction locale de la spasticité après injection intramusculaire (Grade A). Elle peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité lorsque l'objectif est focal ou multifocal (18). Quatre formes de toxines botuliques sont disponibles en France : trois de type A (Botox®, Allergan, Dysport®, Ipsen-Pharma, Xeomin®, Merz) et une de type B (Neurobloc®, Elan-Pharma). Les unités sont variables et spécifiques de chaque marque. Les avantages de la toxine botulique par rapport aux traitements oraux sont une action ciblée, limitée aux muscles injectés et des effets secondaires peu fréquents. Au moment de l'injection, les seuls effets secondaires rapportés sont une douleur au point d'injection. Les cliniciens et les patients doivent être informés du risque exceptionnel mais rare de troubles de la déglutition ou syndrome botulinique pouvant survenir dans les 3 premières semaines qui suivent l'injection. Les études de pharmacovigilance ne rapportent pas d'effets délétères au cours de l'utilisation à long terme, cependant les cohortes de suivi ne dépassent pas des suivis de plus de deux ans (18). D'autre part, elle est souvent préférée aux neurolyses à l'alcool et au phénol qui ont une fréquence plus importante de complications notamment en termes de dysesthésies (16).

La toxine botulique entraine une paralysie musculaire par blocage de la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, par clivage des composants essentiels de la machinerie cellulaire nécessaires à la fusion des vésicules pré-synaptiques (19-21). (Figure 3) Cette action paralysante a ainsi pour effet de soulager la spasticité en réduisant la contraction musculaire excessive qui la caractérise.

Le blocage est temporaire et l'activité synaptique reprend d'abord grâce à un mécanisme de bourgeonnement axonal dans les 14 jours et par une récupération fonctionnelle de la jonction neuromusculaire dans les 90 jours (22).



[Meunier et al, journal of physiology, 2002]

A. *La neurotoxine se lie sélectivement (1) à un récepteur membranaire au niveau de la terminaison nerveuse axonale. Elle est ensuite internalisée (2). La chaine lourde subit alors un changement de conformation au niveau de la vésicule d'endocytose (3). Ceci permet la translocation de la chaîne légère dans le cytoplasme. L'activité de métallo-protéases des chaînes légères clive spécifiquement le complexe protéique SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) inhibant ainsi la fusion des vésicules synaptiques à la membrane et la libération de neurotransmetteurs. (4)*

B. *Structure tridimensionnelle de la toxine botulique A.*

Figure 3 : Mode d'action de la toxine botulique à la jonction neuromusculaire

L'efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité focale a été établie grâce à de nombreuses études. Certaines d'entre elles, au membre inférieur, ont rapportées une amélioration des mouvements actifs et une amélioration de la marche (23).

Il a été suggéré qu'en plus de son action locale sur les jonctions neuromusculaires, la toxine botulique aurait une action centrale en agissant sur les réseaux spinaux et supra spinaux (17, 24, 25). Cette action centrale pourrait s'exercer au travers de différents mécanismes. Il a été suggéré que la toxine botulique, puisse également induire une paralysie des fibres musculaires intrafusales des fuseaux neuromusculaires (26-28), ce qui pourrait la rendre susceptible de diminuer la décharge sensorielle et donc d'induire une réorganisation plastique des réseaux moteurs centraux sur lesquels les afférences sensorielles fusoriales projettent. D'autre part, l'expérimentation animale a suggéré que la toxine botulique peut être transportée de façon rétrograde jusqu'au soma des motoneurones et même passer les synapses (29). Ainsi, la toxine botulique pourrait bloquer la transmission au niveau des synapses cholinergiques des réseaux spinaux et modifier le fonctionnement des réseaux pré-motoneuronaux.

Les études électrophysiologiques sur les effets centraux de la toxine botulique ont été réalisées dans différents types de pathologies, chez des sujets spastiques (AVC (26, 30, 31) , Paralysie cérébrale (32), Sclérose en plaque (33)) mais aussi chez des sujets dystoniques (Dystonie idiopathique, crampe de l'écrivain, torticolis spasmodique (28, 34, 35)). Jusqu'à présent, les données sont encore limitées et les résultats controversés.

- Concernant les réseaux spinaux inhibiteurs, l'effet d'un traitement local par toxine botulique a été étudié au niveau de l'inhibition présynaptique (36), l'inhibition réciproque (31, 34, 36) et l'inhibition récurrente (30). Après un traitement local de toxine botulique, il a été noté des changements dans le circuit de l'inhibition réciproque chez les patients dystoniques ou souffrant de tremblement essentiel (34, 36). En revanche, chez le sujet spastique après un AVC, l'inhibition réciproque n'est

pas affectée. Récemment, il a été montré une dépression de l'inhibition récurrente spinale après injection de toxine botulique chez le sujet présentant une spasticité au membre inférieur dans les suites d'un AVC (30).

- Il a été montré chez le sujet dystonique des modifications des paramètres de l'onde F qui suggèrent une action de la toxine sur les réseaux neuronaux de l'inhibition récurrente (35). Ces modifications n'ont pas été retrouvé chez le sujet spastique dans le cadre d'une sclérose en plaque(33).
- Il existe une diminution des amplitudes du réflexe H et de l'onde M après traitement par toxine botulique (26, 28, 31, 33, 34, 36). La plupart des études ne retrouvent pas de différence ratio Hmax/Mmax avant et après injection de toxine botulique, sauf chez l'enfant atteint de paralysie cérébrale (32).

Les données issues des études sur les effets centraux de la toxine botulique restent difficiles à interpréter du fait de leur hétérogénéité concernant les pathologies étudiées, les protocoles de traitement par toxine, les délais d'évaluation et la grande variété des mécanismes étudiés. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux effets de la toxine botulique sur la post activation dépression du réflexe H qui apparait pourtant comme le principal mécanisme impliqué dans la spasticité puisqu'il est le seul à être corrélé avec la sévérité de la spasticité (5, 8).

3. Hypothèses de travail et objectifs

Nous faisons l'hypothèse qu'en diminuant l'activité des afférences sensorielles fusoriales par son action paralysante sur les fibres musculaires intrafusales des fuseaux neuromusculaires, la toxine botulique est susceptible de restaurer la post activation dépression au niveau du muscle injecté. La mise en évidence d'une plasticité synaptique au niveau des réseaux moteurs spinaux suite au traitement par injection locale de toxine botulique constituerait un argument solide en faveur d'une action centrale de la toxine botulique.

L'objectif principal du travail est d'évaluer l'action centrale de la toxine botulique chez des patients présentant une hémiparésie spastique séquellaire d'un AVC par l'étude de la post activation dépression du réflexe H au niveau du triceps sural après injection de toxine botulique. Les objectifs secondaires sont d'établir des liens entre la modulation de la post-activation dépression et l'amélioration clinique et les paramètres de marche et de documenter les variations de la post-activation dépression au niveau du membre non atteint.

4. Matériels et méthodes

4.1. Population

Les tests cliniques et électrophysiologiques ont été réalisés chez des patients présentant une hémiparésie spastique séquellaire d'un AVC, en phase chronique, pour lesquels il existe une indication de traitement local de la spasticité par toxine botulique au niveau du triceps sural.

Le recrutement des patients et leur évaluation pré et post thérapeutique sont réalisés dans le service de Médecine Physique et de Réadaptation (CHU Timone). Le consentement libre et éclairé de chaque patient a été recueilli. Une notice d'information leur a été remise. Le protocole a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée de Marseille en date du 20/04/2013 (N° EudraCT 2013-000600-42) et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont présentés dans le Tableau 1.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
• Age supérieur ou égal à 18 ans • Hémiplégie séquellaire d'un AVC > 12 mois • Indication de traitement par toxine botulique au niveau du triceps sural • Pas de traitement par toxine botulique depuis six mois • Pas d'alcoolisation ou de geste chirurgical • Spasticité focalisée des muscles de jambe avec score d'Ashworth modifié > ou = 2 et/ou cloni • Pas de rétraction musculo-tendineuse sévère	• Station debout et/ou la marche sont impossibles • Contre-indication à l'utilisation de la toxine botulique • Contre-indication à l'utilisation de la voie intramusculaire • Femme enceinte ou susceptible d'être enceinte au cours de l'année • Incapacité à donner son consentement • Troubles de la compréhension • Refus de participer à l'étude

Tableau 1 : Critères d'inclusion et de non inclusion

Les éventuels traitements anti spastiques par voie orale ainsi que le rythme et le contenu des séances de rééducation sont recueillis. Les éventuelles modifications de posologies ou de modification de la rééducation sont notées.

4.2. Protocoles d'injection de toxine botulique

Les objectifs thérapeutiques sont fixés par le médecin en fonction des principales doléances du patient.

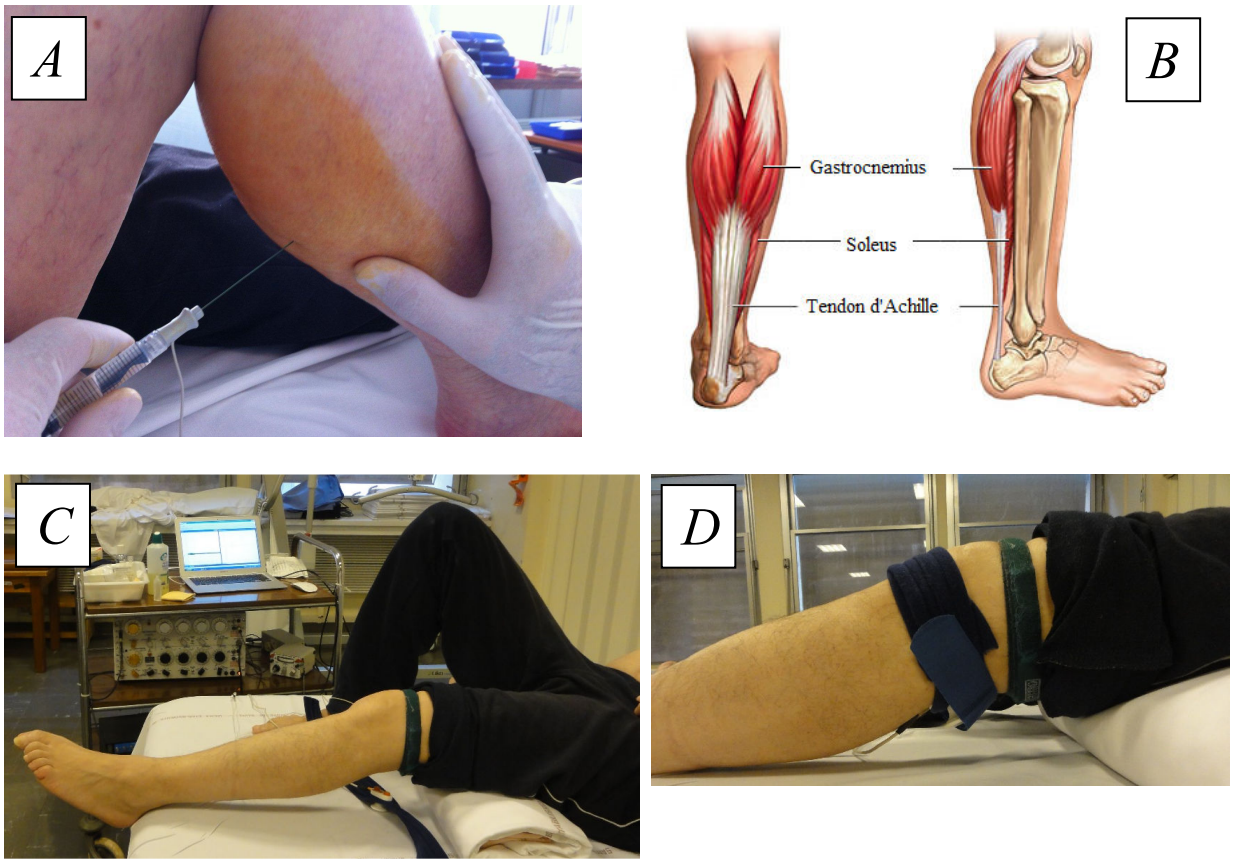
Les injections de toxine botulique A sont réalisées selon les recommandations de l'AFSSAPS.

Nous utilisons uniquement la toxine Botulique A, Botox®, Allergan©, à la dilution de 2.5mL pour 100 U Allergan©.

La posologie et le nombre d'injections sont adaptés au patient, aux objectifs thérapeutiques et au nombre de muscle à traiter.

Les injections sont réalisées en décubitus dorsal, pieds pendant au bord du lit, de manière à ne pas avoir une dorsi-flexion trop importante afin de ne pas déclencher de cloni au cours de la procédure. Le repérage des muscles à traiter se fait sous contrôle électromyographique de stimulation. (Figure 4)

L'ensemble des patients a reçu une injection de toxine botulique A, Botox®, Allergan© au niveau du triceps sural. Les doses injectées dans le soléaire étaient comprises entre 100 et 150 Unités Allergan© et réparties en deux points d'injection. Les doses dans chaque gastrocnémien étaient comprises entre 75 et 50 unités Allergan©. Les doses totales injectées pour chaque patient allaient de 250 à 300 unités Allergan©. Les objectifs du traitement au niveau du triceps sural étaient de diminuer les accrochages du pied et de diminuer l'instabilité de cheville.



A. *Injection intra musculaire de toxine botulique, sous contrôle éléctromyographique au niveau du soléaire*
B. *Muscles du mollet, vues postérieure et latérale*
C. *Enregistrements électrophysiologiques : Sujet en décubitus dorsal, au repos. Stimulation électrique bipolaire du nerf tibial au niveau du creux poplité. Le réflexe H est recueilli au niveau du solaire par deux électrodes superficielles, séparées de 2 cm, l'électrode distale étant collée à 3 cm de l'insertion du tendon d'Achille.*
D. *Voir C.*

Figure 4 : Injection locale de toxine botulique et enregistrements électro physiologiques

4.3.Evaluation clinique

4.3.1. Paramètres cliniques

Les paramètres cliniques testés sont :

- Le score d'Ashworth modifié (*Modified Ashworth Scale*) au niveau du triceps sural (soleus et gastrocnémiens)
- La présence d'un clonus sur les muscles soleus ou gastrocnémiens
- Les amplitudes articulaires de l'articulation talo-crurale, en position genou tendu et genou fléchi (position dans laquelle les muscles gastrocnémiens sont détendus), mesurées à l'aide d'un goniomètre
- La commande volontaire du côté atteint pour la flexion talo-crurale, cotée sur l'échelle suivante :
    - Possible en actif genou tendu
    - Possible en actif uniquement avec une flexion de genou
    - En syncinésie avec un schéma de triple flexion
    - Impossible en actif
- Les réflexes ostéotendineux, (Achilléen et Rotulien), cotés selon trois niveaux : Aboli, symétrique (i.e. identique au côté non atteint), augmenté.
- Le reflexe cutané plantaire du côté atteint : En flexion, indifférent, en extension (signe de Babinski).

Une évaluation de la satisfaction du patient par rapport à ces attentes est réalisée après l'injection de toxine botulique grâce à une EVA (0-10).

Le patient évalue l'efficacité par rapport aux différents objectifs selon quatre niveaux : Aucune, Médiocre, Partielle, Totale.

Le niveau de difficulté à la marche est évalué par le patient grâce à une Echelle Visuelle Analogique (EVA).

Le périmètre de marche, le nombre de chute ou d'entorse, l'utilisation d'une aide technique ou humaine lors de la marche sont consignés.

La « *Functional Ambulation Classification* » et la « *Mesure d'Indépendance Fonctionnelle* » sont renseignées pour chaque patient.

4.3.2. Evaluation de la marche

Une analyse quantifiée de la marche est réalisée pour chaque patient sur tapis de marche (Gaitrite®) avant et après injection de toxine botulique. Lors de chaque session, il est demandé au patient de faire deux passages pieds nus ou chaussé, sur une distance de six mètres et deux passages chaussés. La vitesse de marche, les longueurs de pas, les largeurs de pas et les temps de simples appuis sont mesurés pour chaque passage. Une moyenne est réalisée pour les différents paramètres entre les deux passages pieds nus et chaussés.

4.4. Evaluation électrophysiologique

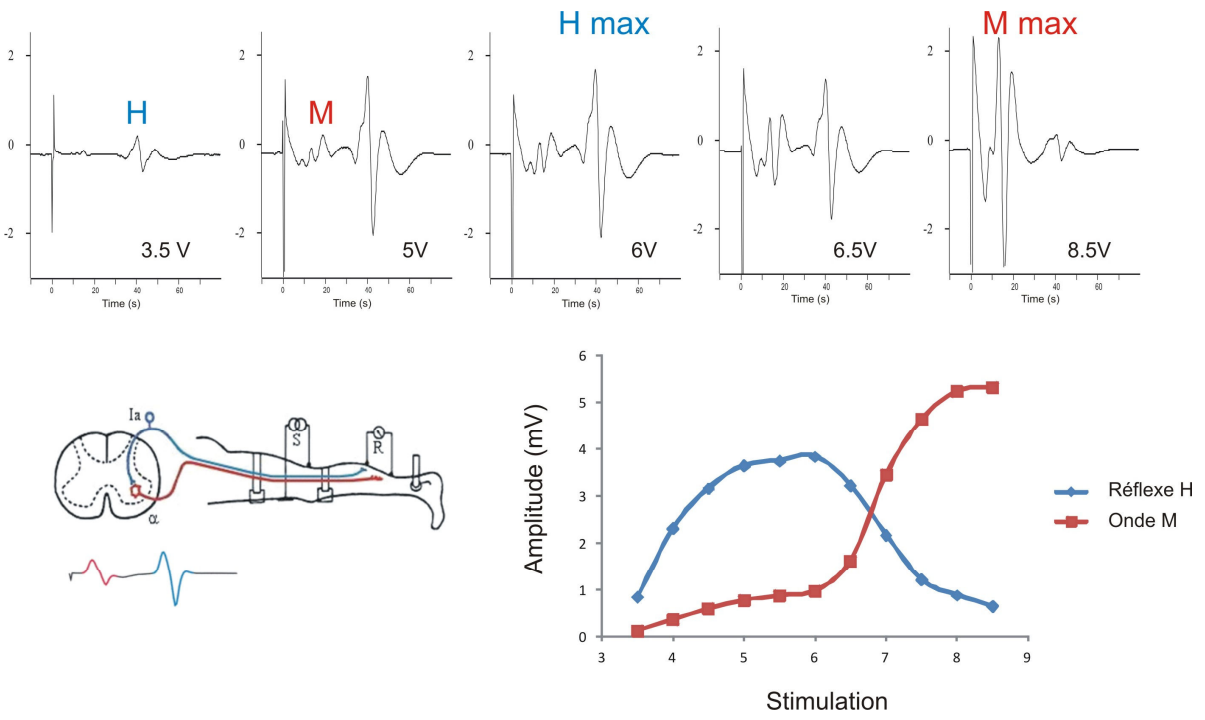
Les tests sont réalisés au niveau du membre inférieur atteint et du membre inférieur non atteint, lorsque l'état clinique du patient le permet.

Le patient est positionné en décubitus ventral, pied pendant au bord de la table d'examen chaque fois que cela est possible. Si le patient ne tolère pas la position en décubitus ventral, il est installé en position demi-assise, en flexion de hanche (80 degrés), flexion de genou (30 degrés), (maintenues par une mousse positionnée sous la cuisse) et discrète extension de talo-crurale.

L'EMG de surface du muscle soléaire est recueilli par deux électrodes Ag/AgCl collées sur la peau recouvrant le muscle, séparées de trois cm, l'électrode distale collée trois cm au-dessus de l'insertion du tendon d'Achille. Le signal EMG, amplifié et filtré (30 Hz – 1 KHz), est digitalisé au travers d'une interface (CED 1401 *plus*) à la fréquence d'échantillonnage de 5 kHz. Le programme Spike2 pour CED est utilisé pour l'analyse des données.

Le réflexe H est induit dans le muscle soléaire par stimulation électrique bipolaire du nerf tibial au niveau du creux poplité. En variant l'intensité de stimulation, il est recherché la

valeur de Mmax, qui permet d'évaluer la population de motoneurones et sert de référence, et celle du Hmax. L'intensité de stimulation est fixée à 25 % de l'intensité nécessaire pour obtenir le Mmax ou 50 % de l'intensité nécessaire pour obtenir le Hmax, si le Mmax n'a pas pu être obtenu. Une illustration d'une courbe du recrutement du réflexe H et de l'onde M chez le sujet sain est proposée dans la Figure 5.

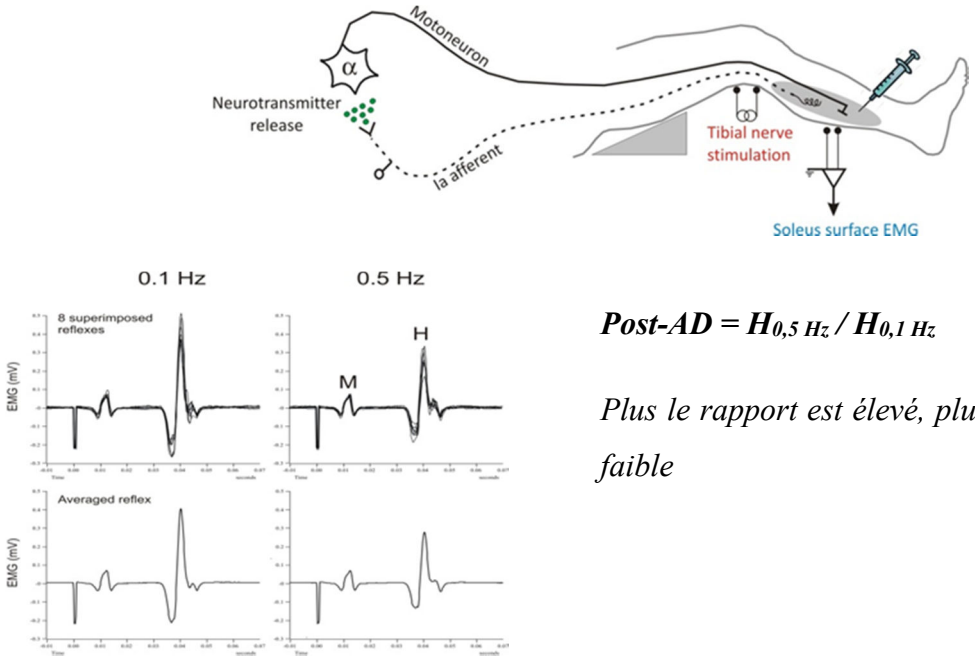


Le schéma illustre le dispositif expérimental avec la stimulation du nerf tibial au niveau du creux poplité (S) et le recueil de la réponse motrice au niveau du muscle soléaire.
Les tracés montrent la réponse motrice à des intensités de stimulation croissantes. La réponse réflexe H est d'abord recueillie suite à l'activation des afférences sensorielles, puis la réponse motrice directe, l'onde M, apparaît suite à l'activation des axones moteurs.
Le graphe représente la courbe de recrutement des ondes M et H obtenue dans cet exemple d'enregistrement chez un sujet sain. L'amplitude du réflexe H augmente avec l'intensité de stimulation puis diminue au fur et à mesure de l'augmentation de l'onde M du fait d'un phénomène de collision entre l'influx orthodromique sensitif et antidromique moteur. L'onde M augmente jusqu'à un plateau. (Mmax)

Figure 5 : Méthode d'enregistrement du réflexe H, explorant l'excitabilité du circuit monosynaptique Ia-motoneurone alpha

Dépression Post-activation du réflexe H : L'amplitude du réflexe H est analysée en réponse à deux fréquences de stimulation : 0,1 Hz et 0,5 Hz. Il est connu que l'amplitude réflexe est

nettement plus faible en réponse à la stimulation appliquée à 0,5 Hz qu'à 0,1 Hz dans les conditions physiologiques normales (9, 37, 38). Compte tenu de la variabilité des réflexes individuels, dix stimulations sont appliquées pour chaque fréquence testée. La réponse réflexe moyenne est obtenue par moyennage analogique des réponses aux huit dernières stimulations (les deux premières sont rejetées). L'amplitude de la réponse réflexe est mesurée pic-à-pic. La post-activation dépression du réflexe H est évaluée en exprimant l'amplitude du réflexe H à la fréquence de stimulation de 0,5 Hz en pourcentage de sa valeur à la fréquence de 0,1 Hz qui sert de référence (Ratio 0,5 Hz / 0,1 Hz) La post activation dépression du réflexe H est illustrée dans la Figure 6.



Post-AD = $H_{0,5\ Hz}$ / $H_{0,1\ Hz}$

Plus le rapport est élevé, plus le Post-AD est faible

Réflexe H du soléaire après stimulation électrique du nerf tibial au niveau du creux poplité. L'intensité de la stimulation est ajustée pour obtenir les réponses M et H. Un exemple de dépression du réflexe H est illustré. Les réflexes H superposées en réponse à 8 stimuli ainsi que le réflexe moyen correspondant à 0,1 Hz et 0,5 Hz sont représenté.

Figure 6 : Analyse de la post activation dépression du réflexe H (exemple chez un sujet sain)

4.5.Schéma général de l'étude

Les évaluations cliniques et l'évaluation de la marche sont réalisées, suivant les pratiques habituelles, avant l'injection de toxine botulique, puis à trois semaines, six semaines et douze semaines après injection. Les enregistrements électro physiologiques ont lieu le jour de l'injection, à trois, six et douze semaines au niveau du membre parétique et du membre non parétique. Ces délais ont été sélectionnés sur la base du début d'efficacité reconnu de la toxine à dix jours et d'une évaluation des résultats à trois et six semaines (recommandations de l'AFSSAPS). Le test à douze semaines correspond à la fin d'efficacité de la toxine et au délai minimal pour une nouvelle injection. La durée de participation de chaque sujet est de douze semaines.

4.6.Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en tant que moyenne ± écart-type (SD). Les différences statistiques sont testées avec le logiciel STATXACT 7.0 (Cytel Inc., Cambridge, MA, USA). Le test non paramétrique pour mesures appariées de Wilcoxon a été utilisé pour comparer la post-activation dépression du réflexe H entre la jambe non-parétique et la jambe parétique avant injection de toxine et pour déterminer s'il y avait une différence significative au niveau de la jambe parétique entre les valeurs avant injection et celles observées aux différents délais testés après injection. Le seuil de significativité des différences statistiques a été fixé à $p < 0.05$.

5. Résultats

5.1. Caractéristiques initiales des patients

Cinq patients présentant une hémiparésie spastique séquellaire d'un AVC ischémique en phase chronique (plus de trois mois de l'épisode aigu) ont été inclus et évalués. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 2.

Patients	Age	Sexe	AVC	Côté parétique	Délai (mois)	Anti-spastique PO	TB ant.	Rééduc. (Nb de séances par sem.)	MIF /126	FAC /6	Appareillage	Muscles Injectés (Unités Allergan®)	Dose Totale (Unités Allergan®)	Objectifs
1	40	M	HR	G	53	Baclofène 30mg/j	1	2	114	5	Attelle liberté, CS	Soleus (150) GM (75) GL (75)	300	1. Diminuer les accrochages 2. Diminuer l'instabilité 3. Diminuer les spasmes
2	49	F	HR	D	29	Aucun	4	2	111	5	CHO, CA	Soleus (100) GM (50) GL (50) LFO (50)	250	1. Diminuer les accrochages 2. Diminuer la griffe d'orteils
3	64	M	I	D	168	Baclofène 60mg/j	0	3	113	5	CHO	Soleus (100) GM (50) GL (50)	200	1. Diminuer les accrochages 2. Diminuer l'instabilité
4	55	M	I	G	72	Aucun	1	0	56	3	CHO canne tripode, FRM	Soleus (100) GM (50) GL (50) LEH (50)	250	1. Diminuer les accrochages 2. Diminuer l'instabilité 3. Diminuer hallux erectus
5	59	M	I	G	43	Aucun	1	2	97	5	CS	Soleus (100) GM (50) GL (50) LFO (50)	250	1. Diminuer les accrochages 2. Diminuer l'instabilité 3.Diminuer la griffe des orteils

AVC : Accident vasculaire cérébral, MIF : Mesure d'indépendance fonctionnelle, FAC : Functional Ambulation Classification
HR : Hémorragique, I : Ischémique, CS : Canne simple, CA : canne anglaise, CHO : chaussures orthopédiques, FRM : Fauteuil Roulant Manuel
GM : gastrocnémien médial, GL : gastrocnémien latéral, LFO : long fléchisseur des orteils, LEH : long extenseur de l'hallux

Tableau 2 : Caractéristiques initiales des patients

Quatre hommes et une femme dont l'âge se situe entre 40 et 64 ans ont été inclus (Moyenne 53,4 ans ± 8.3). Parmi ces patients, deux d'entre eux ont présenté un AVC hémorragique, trois un AVC ischémique. Deux concernaient l'hémisphère gauche, trois l'hémisphère droit. Le délai après l'AVC est compris entre 29 à 168 mois (Moyenne 73 mois ± 49).

Deux des cinq patients inclus bénéficiaient d'un traitement anti spastique par voie orale par baclofène. Aucune modification de traitement n'a été notée au cours de la période d'évaluation de douze semaines. Quatre des cinq patients avaient des séances de kinésithérapie allant de deux à trois séances courtes par semaines, soit une rééducation peu intense.

Seul un patient n'avait jamais reçu de traitement par toxine botulique préalable.

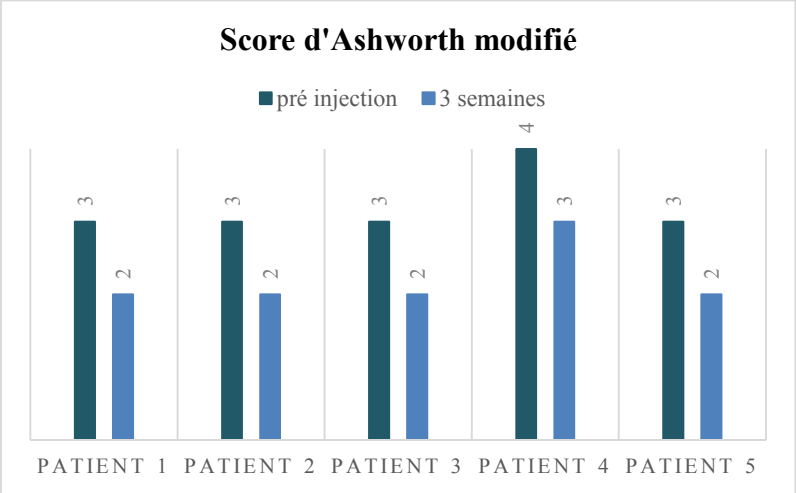
L'ensemble des patients présentait une spasticité au niveau du triceps sural avec un score d'Ashworth modifié supérieur ou égal à trois.

5.2. Paramètres cliniques

Il n'a pas été noté d'effets secondaires locaux ou généraux pendant les injections ou lors du suivi de douze semaines.

L'ensemble des données cliniques obtenues pour chaque patient est présenté dans les tableaux 3 à 7 en annexe. Pour l'ensemble des cinq patients testés, il a été noté une diminution de la spasticité au niveau du triceps sural après injection de toxine botulique, avec une diminution du score d'Ashworth de un point. Ces résultats sont illustrés dans la Figure 7. Une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo-crurale a été observée dès la 3ème semaine après injection de toxine botulique.

Concernant les paramètres quantitatifs de marche, il n'a pas été noté d'amélioration cliniquement pertinente après injection de toxine**.**



Score d'Ashworth en pré injection et à trois semaines

Score d'Ashworth modifié	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
pré injection	3	3	3	4	3
3 semaines	2	2	2	3	2
6 semaines	2	2	2	3	2
12 semaines	3	2	2	3	2

Evolution du score d'Ashworth au cours du temps pour l'ensemble des patients

Figure 7 : Spasticité du soléaire avant et après injection de toxine botulique

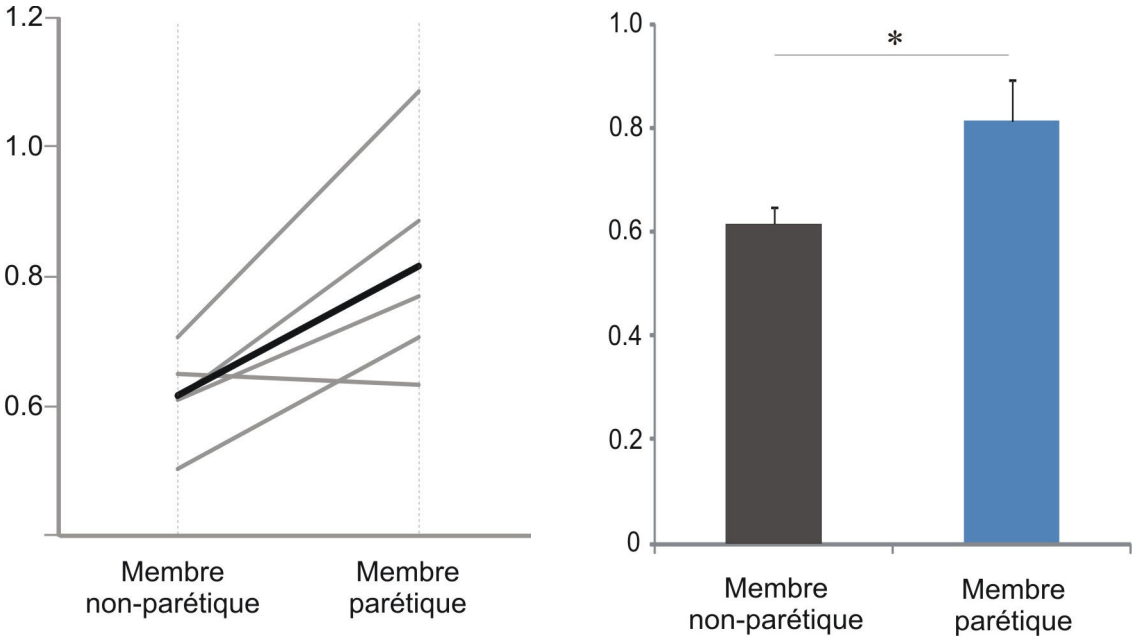
5.3. Paramètres électrophysiologiques

5.3.1. Avant injection de toxine botulique

La post activation dépression du réflexe H est diminuée au niveau du membre parétique par rapport au membre non parétique. Ceci est concordant avec les données de la littérature concernant la post activation dépression chez le patients hémiparétique spastique après un AVC (5, 7). Les résultats obtenus pour chacun des 5 patients sont illustrés en Figure 8. La dépression du réflexe H en réponse à une fréquence de stimulation de 0,5 Hz est réduite du côté parétique chez 4 patients. Il est même observé une facilitation au lieu d'une dépression au niveau du membre parétique pour le patient 5.

Chez le patient 4, il n'est pas observé de réduction de la post activation dépression du réflexe H du soléaire au membre parétique Pour l'ensemble des sujets, l'amplitude du reflexe H à 0,5

Hz exprimée en pourcentage de sa valeur à 0,1 Hz est significativement plus grande au niveau du membre parétique spastique. L'amplitude moyenne du réflexe H à 0,5 Hz est de 61.57% (+/- 7.47) de sa valeur à 0,1 Hz au niveau du membre non atteint. Elle est de 81.57 % (+/- 17.71) au niveau du membre atteint.



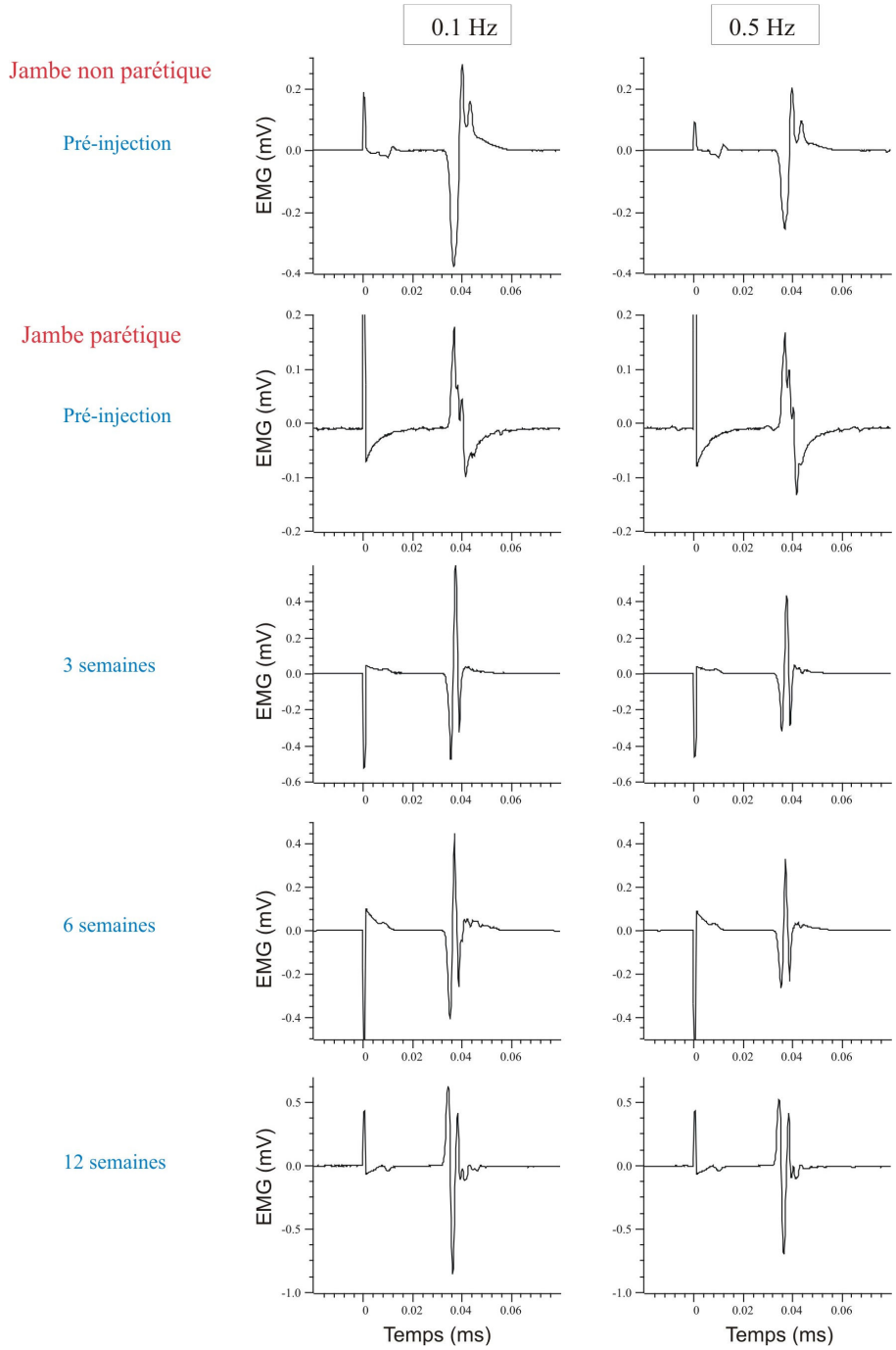
A. *Valeurs individuelles (gris) et moyenne (noir) du ratio 0,5 Hz / 0,1 Hz obtenues au membre non parétique et au membre parétique, avant injection de toxine botulique chez 5 patients. Les valeurs sont plus élevées au niveau du membre parétique pour l'ensemble des patients, à l'exception du patient 4.*

B. *Histogramme donnant la valeur moyenne du ratio 0,5 Hz / 0,1 Hz (+/- 1SEM) obtenu chez les 5 patients au membre parétique et au membre non parétique avant injection de toxine botulique ($p < 0.04$). La valeur est significativement plus élevé du côté parétique, ce qui témoigne d'une réduction de la post activation dépression.*

Figure 8 : Post-activation dépression du réflexe H du soléaire avant injection de toxine botulique

5.3.2. Après injection de toxine botulique

On observe une diminution du ratio 0,5 Hz/ 0,1 Hz après injection de toxine botulique, qui tend à se rapprocher des valeurs observées au niveau du membre non parétique. Un exemple de tracés électrophysiologiques recueillis chez un patient (patient 5) est présenté dans la Figure 9.



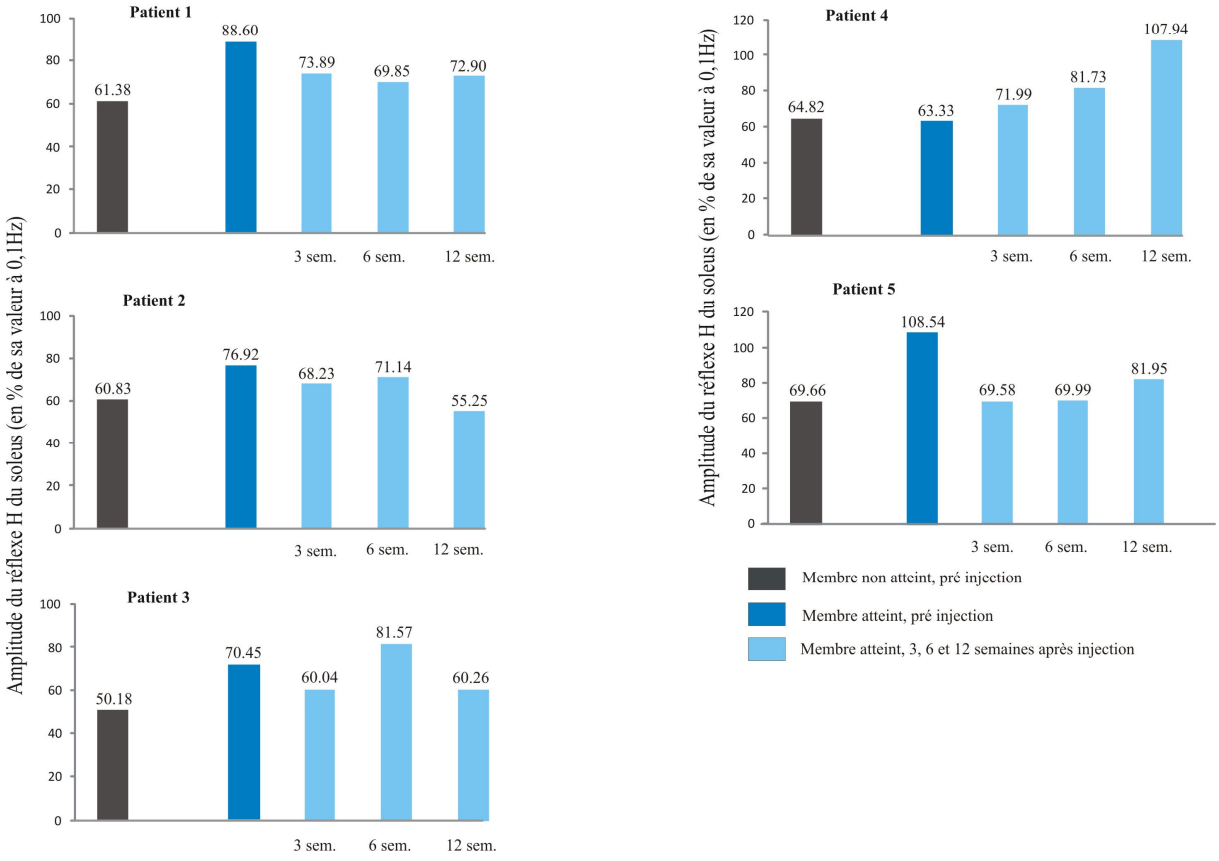
Le réflexe H moyen (obtenu en moyennant la réponse à 8 chocs de stimulation) est montré pour les deux fréquences de stimulation testées, 0,1 Hz et 0,5 Hz, et pour chaque session d'enregistrement. La latence du réflexe est autour de 32 ms. L'artefact de stimulation est visible au temps 0.

- *Au niveau de la jambe non parétique, l'amplitude du réflexe H est réduite en réponse à 0,5 Hz par rapport à celle à 0,1 Hz, illustrant une post-activation dépression du réflexe H en période pré-injection.*
- *Au niveau de la jambe parétique, la post activation dépression ne s'exprime pas en pré-injection; l'amplitude du réflexe n'est pas réduite, voire est légèrement plus grande, à 0,5 Hz. Après injection, la post-activation dépression du réflexe est présente; aux 3 délais testés (3, 6, 12 semaines), l'amplitude du réflexe est réduite à 0,5 Hz comparée à celle à 0,1 Hz. La dépression est moindre à 12 semaines par rapport à 3 et 6 semaines.*

Figure 9 : Exemple d'enregistrements électromyographies réalisés chez un patient (patient 5) avant et après injection intramusculaire de toxine botulique

Les valeurs de post-activation dépression obtenues pour chaque patient sont données sous forme d'histogrammes dans la Figure 10.

Pour quatre des cinq patients, on observe une diminution du ratio 0,5/0,1 Hz, au niveau du membre parétique après injection de toxine botulique à trois semaines. Cet effet n'est pas maintenu pour l'ensemble des patients à six et douze semaines. L'effet inverse est observé chez le patient 4 chez qui il existe une augmentation du ratio 0,5/0,1 Hz à trois, six et douze semaines.



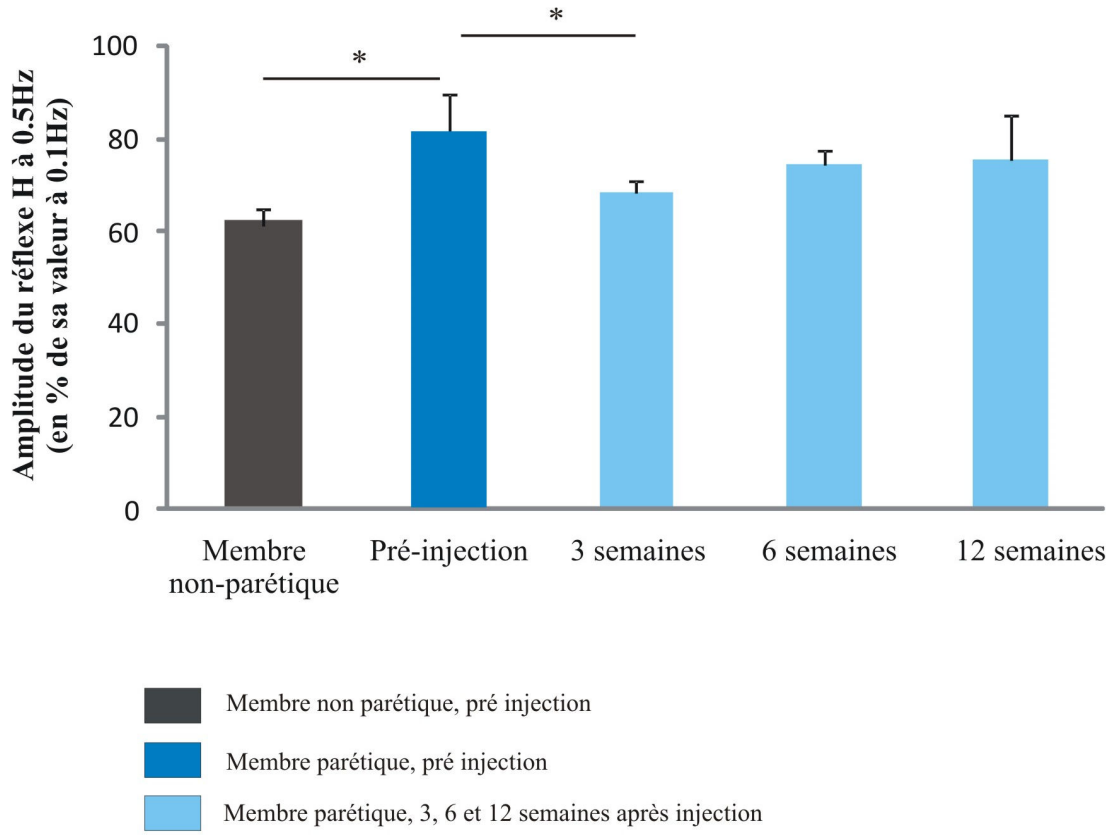
Les histogrammes montrent les résultats obtenus pour chacun des cinq patients. Les valeurs de la post-activation dépression au niveau du membre parétique sont montrées avant (barres bleu foncé) et aux trois délais post-injection (barres bleu clair). Les valeurs pré-injection obtenues au niveau du membre non parétique sont rappelées (barres grises).

Figure 10 : Décours temporel de l'effet de l'injection de toxine botulique sur la post-activation dépression du réflexe H

Le décours de l'effet moyen pour l'ensemble des sujets est illustré dans la Figure 11.

Trois semaines après injection, la post activation dépression moyenne est augmentée au niveau du membre parétique et significativement plus élevée qu'avant injection. L'amplitude moyenne du réflexe H à 0,5 Hz est de 68,55 % (+/- 5,31) de sa valeur à 0,1 Hz, alors qu'elle était de 81,57 % (+/- 17,71) avant injection ($p < 0.04$).

Six semaines après l'injection, l'amplitude moyenne du réflexe H à 0,5 Hz est de 74,86 % (+/- 6,22) de sa valeur à 0,1 Hz. Douze semaines après injection, l'amplitude moyenne du réflexe H à 0,5 Hz est de 75,66 % (+/- 20.87) de sa valeur à 0,1 Hz. Ces valeurs ne sont pas significativement différentes de celles obtenues en pré-injection.



Valeurs moyennes (+/- 1 SEM) de la post activation dépression obtenues au niveau du membre non parétique (en gris) et du membre parétique (en bleu) pour les cinq patients aux différents temps d'analyse, avant et après injection intramusculaire de toxine botulique au niveau du soléaire.
La post activation dépression augmente en moyenne après injection de toxine botulique. La différence avec la valeur pré-injection est significative à trois semaines ($p < 0.04$).

Figure 11 : Effet moyen de l'injection de toxine sur la post-activation dépression du réflexe H

6. Discussion

Nos résultats montrent que la post activation dépression du réflexe H analysée au niveau du soléaire du membre parétique chez le patient hémiplégique est restaurée après injection intra musculaire de toxine botulique. Les valeurs du ratio 0,5/0,1 Hz, initialement réduites au niveau du membre spastique, tendent à se rapprocher de celles obtenues au niveau du membre non parétique. Cet effet est maximal trois semaines après injection. Malgré la petite taille de notre population, ces résultats préliminaires sont en faveur d'une action centrale de la toxine botulique après injection locale. A notre connaissance, c'est la première étude montrant un effet de la toxine botulique sur la post activation dépression du réflexe H. Parallèlement à la restauration de la post activation du réflexe H, il a été observé une diminution du score d'Ashworth modifié au niveau du soléaire après injection de toxine botulique.

6.1. Effet central de la toxine et restauration de la post activation dépression du réflexe H

La question d'une action centrale de la toxine a été adressée dans de nombreuses études et dans leur ensemble les résultats supportent une action centrale de la toxine (26, 28, 30-36). De nombreux circuits spinaux semblent affectés par les injections intramusculaires de toxine botulique, notamment les circuits de l'inhibition réciproque (31, 34, 36), de l'inhibition présynaptique (36), de l'inhibition récurrente (30). Cependant l'implication de ces différents mécanismes inhibiteurs spinaux dans la spasticité reste controversée du fait de la complexité des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. De même, leur restauration après injection de toxine botulique n'est pas systématique et semble dépendre de l'étiologie de la spasticité. Le seul mécanisme dont le dysfonctionnement semble effectivement impliqué dans le développement de la spasticité est la post activation dépression du réflexe H (5). La diminution de la post activation dépression du réflexe H est en effet toujours présente en cas de spasticité, quelle que soit son étiologie. Chez le patient post-AVC, elle n'est réduite que s'il existe une spasticité du côté hémiplégique (8). Conformément aux résultats de la

littérature, nos résultats montrent une réduction de la post activation dépression du réflexe H au niveau du membre hémiparétique spastique en comparaison avec le membre non atteint (7-9, 11, 12). Nos résultats montrant que les injections intramusculaires de toxine botulique affectent ce mécanisme spinal qui est reconnu jouer un rôle important dans la physiopathologie de la spasticité, sont ainsi particulièrement pertinents pour déterminer le mode d'action de la toxine et évaluer son efficacité dans le traitement de la spasticité.

Nos résultats montrant une restauration du mécanisme de post activation dépression du réflexe H témoignent d'une plasticité synaptique au niveau de la synapse *Ia*/Motoneurone après traitement par toxine botulique. Il est suggéré que la plasticité synaptique induite au niveau des réseaux spinaux par les injections intramusculaires de toxine botulique puisse contribuer à une réorganisation synaptique centrale propre à faciliter le rétablissement de contacts supra spinaux après AVC. La post-activation dépression est en particulier sous un fort contrôle descendant en provenance du tronc cérébral (39). Ainsi en plus de son effet de soulagement de la spasticité par son action périphérique, la toxine botulique pourrait contribuer à la rééducation motrice en réorganisant les réseaux moteurs spinaux.

6.2.Mécanismes impliqués

La post-activation dépression du réflexe H est sous-tendue par un mécanisme de dépression homosynaptique au niveau de la synapse *Ia*/motoneurone due à une déplétion en neurotransmetteur. Il s'agit d'un mécanisme inhibiteur pré-synaptique qui se traduit par une diminution d'efficacité de la synapse *Ia*-Motoneurone quand l'activité des afférences sensorielles *Ia* augmente. La post activation dépression du réflexe H est donc en relation avec la fréquence de décharge des terminaisons sensorielles.

Une des hypothèses pour expliquer les effets physiologiques centraux après injection intramusculaire de toxine botulique est un effet indirect sur les réseaux centraux au travers de l'action de la toxine sur les jonctions neuromusculaires des fibres intrafusales, innervées par les motoneurones gamma. Les motoneurones fusimoteurs gamma règlent la sensibilité

mécanique des fuseaux neuromusculaires en contrôlant la contraction des fibres musculaires intrafusales qui composent les fuseaux neuromusculaires. L'acétylcholine est également le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire entre les motoneurones fusimoteur gamma et les fibres musculaires intrafusales, qui sont donc susceptibles d'être bloquées par la toxine botulique au même titre que les jonctions neuromusculaires des fibres musculaires squelettiques. Chez le rat, il a été montré une atrophie des fibres extra mais aussi intrafusales après injection de toxine botulique au niveau du biceps femori (40). Ainsi, en induisant également une paralysie des fibres musculaires intrafusales des fuseaux neuromusculaires (26-28), la toxine botulique est susceptible de diminuer la décharge sensorielle et donc d'induire une réorganisation plastique des réseaux moteurs centraux, spinaux et supraspinaux, sur lesquels les afférences sensorielles fusoriales projettent. Nos résultats sont en faveur d'une action centrale de la toxine botulique due à un blocage des jonctions neuromusculaires sur les fibres musculaires intrafusales puisque l'efficacité de la post activation dépression dépend de l'activité des afférences sensorielles. La modulation de la post activation dépression observée après injection de toxine botulique semble indiquer que la toxine botulique induit une plasticité au niveau de la synapse *Ia*/Motononeurone. Ces résultats suggèrent que l'action centrale de la toxine botulique serait due à des changements dans l'activité des afférences musculaires, probablement par le biais d'une action au niveau des fibres intrafusales de la jonction neuromusculaire.

Une seconde hypothèse pour expliquer les effets centraux de la toxine botulique est celle d'un transport rétrograde de la toxine botulique le long de l'axone jusqu'au soma et d'une transcytose au niveau de synapses afférentes sous une forme active. Cette hypothèse est basée sur des expérimentations animales après injection de toxine radio-marquée, qui ont montré qu'il existait un transport rétrograde et une transcytose de la toxine (29). Dans le cas de l'expérimentation animale, les doses et les concentrations utilisées sont nettement supérieures à celles utilisées en pratique clinique. De plus, la seule voie d'injection utilisée chez l'homme

est la voie intra musculaire ce qui n'est pas toujours le cas chez l'animal (20). Chez l'homme, une étude récente concernant l'action de la toxine botulique sur l'inhibition récurrente chez le sujet hémiplégique spastique après un AVC suggèrent que l'effet central de la toxine botulique pourrait être dû à un transport rétrograde (30). Dans cette étude, il est montré une diminution de l'inhibition récurrente au niveau du muscle vaste latéral après injection de toxine botulique au niveau du muscle soléaire homolatéral. Les circuits de l'inhibition récurrente mettant en jeu les cellules de Renshaw sont di-synaptiques et ne pourraient être affectés sans l'existence d'un transport rétrograde.

6.3.Implications cliniques et perspectives

Les cinq patients testés présentent tous des séquelles à type d'hémiparésie spastique séquellaire d'un AVC, en phase chronique (supérieur à 3 mois après l'accident). Les données cliniques et électro physiologiques ont été obtenues selon les recommandations de bonnes pratiques, telles qu'elles sont évaluées en pratique clinique courante.

Les effets de l'injection de toxine botulique sur la post activation dépression du réflexe H semblent maximaux trois semaines après l'injection. Les études électromyographiques rapportent un effet des injections intramusculaire de toxine botulique A dès 48 heures après injection. L'effet semble maximal entre 7 et 21 jours et peut durer jusqu'à 90 jours (24). En pratique clinique, l'efficacité peut être ressentie dès la première semaine. Elle est maximale entre trois et six semaines après injection. La durée totale d'effet et variable selon les sujets, de trois à six mois voire plus. L'effet de la toxine botulique sur l'hypertonie musculaire a pu être résumé par « Trois jours pour faire effet, quatre semaines pour atteindre son effet maximal, trois à 6 mois de durée d'action » (32). Nos résultats montrent qu'il existe une diminution du score d'Ashworth de un point à trois semaines, pour l'ensemble des sujets traités. Pour quatre d'entre eux, il existe une restauration concomitante de la post activation dépression à trois semaines. Cependant, nos données actuelles concernent une petite population pour laquelle il est difficile d'établir des comparaisons ou des corrélations entre les

différents paramètres testés, notamment entre la restauration de la post activation dépression et l'amélioration des paramètres cliniques.

Il apparaît primordial d'augmenter le nombre de patients afin de confirmer les effets de la toxine botulique sur la post activation dépression du réflexe H d'une part, et d'autre part de préciser le bénéfice thérapeutique de la toxine en recherchant des corrélations entre les modulations de la post activation dépression et les paramètres cliniques.

Dans la poursuite de cette étude, il sera important de constituer une population la plus homogène possible en tenant compte de la sévérité de la lésion initiale, des séquelles et des traitements concomitants.

Nous avons observé chez le patient 4, présentant l'atteinte la plus sévère et le niveau de dépendance le plus important, qu'il n'existait pas de restauration de la post activation dépression du réflexe H après injection. Les valeurs obtenues tendaient même vers une augmentation du ratio 0,5/0,1 Hz, c'est-à-dire vers une diminution de la post activation dépression. Une étude réalisée au membre supérieur chez huit sujets hémiplégiques spastiques après un AVC, retrouvent des modifications du réflexe tonique vibratoire après injection de toxine botulique uniquement chez les sujets présentant une motricité résiduelle et pas chez ceux ne présentant aucune motricité volontaire (26). Une des hypothèses proposées serait la nécessité de l'intégrité du couplage alpha- gamma, qui pourrait être interrompu chez les sujets présentant une atteinte sévère et une absence de motricité résiduelle. La sévérité des séquelles d'AVC, la motricité résiduelle et les activités quotidiennes sont donc des paramètres à prendre en compte.

Une autre limite est la présence concomitante de traitements généraux de la spasticité : Deux de nos cinq patients bénéficiaient d'un traitement par baclofène par voie orale (patient 1 et patient 3). Le baclofène est un agoniste de l'acide gamma amino butirique (GABA) impliquée dans les mécanismes d'inhibition présynaptique. Son action contribue à réduire l'efficacité des synapses excitatrices. Nous n'avons pas interrompu le traitement par baclofène des

patients qui en bénéficiaient depuis plusieurs années avec une bonne tolérance. Aucune modification de posologie n'a été observée au cours de la période de suivi de douze semaines. Pour ces deux patients sous baclofène, il existait une diminution de la post activation dépression avant injection, au même titre que les patients 2 et 5 qui ne bénéficiaient pas de traitement anti spastique par voie orale. Nous tiendrons compte par la suite des éventuels traitements anti spastiques par voie orale.

Parmi les cinq patients testés, seul un patient était naïf de toute injection de toxine botulique. Les patients ayant déjà reçu un traitement local par toxine botulique n'avait pas reçu d'injection au cours des six mois précédents. L'effet de la toxine botulique sur l'inhibition récurrente, rapportée chez le patient hémiplégique, s'est avéré plus important dans le sous-groupe de patients qui n'avait pas reçu d'injection de toxine botulique préalable (30). En augmentant la taille de l'échantillon, il sera intéressant de comparer les résultats obtenus chez les patients naïfs et non naïfs afin d'observer si les injections répétées de toxine botuliques ont un effet à long terme et persistant sur la post activation dépression du reflexe H (30).

Les séances de rééducation par kinésithérapie dont bénéficiaient les patients n'ont pas été interrompues, la fréquence et le contenu des séances n'ont pas été modifiés. Quatre des cinq patients bénéficiaient de séances de kinésithérapie allant de deux à trois séances courtes par semaine, soit une rééducation peu intense. Il existerait une plasticité spinale « activité-dépendante » révélée chez l'Homme par les variations de l'amplitude du réflexe H au repos ou après une séance d'entrainement. Après une série d'exercice de pédalage, il a été montré une augmentation de la post activation dépression du réflexe H du soléaire (41). Chez le sujet hémiplégique spastique il a été montré une restauration de la post activation dépression après une session de marche assistée par un robot (42). La toxine botulique, en libérant l'hypertonie des muscles spastiques, pourrait permettre une meilleure motricité et une augmentation des activités, notamment la marche. Les patients augmenteraient alors leurs activités et la post activation dépression pourrait récupérer du fait de l'augmentation de l'activité physique. La

toxine botulique, en modulant la transmission synaptique au niveau de la synapse Ia/ Motoneurone, pourrait agir en synergie avec l'entrainement et les traitements physiques. Elle permettrait ainsi une amélioration de la fonction motrice.

7. Conclusion

La toxine botulique est le principal traitement de la spasticité focale. Son action périphérique par blocage de la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire est bien connue mais des interrogations demeurent quant à son action centrale.

Nos résultats, établis après évaluation et suivi de cinq patients hémiplégiques spastiques après un AVC en phase chronique montrent qu'un traitement local de la spasticité par injection intra musculaire de toxine botulique restaure la post activation dépression du réflexe H du soléaire. Apres injection de toxine, la post-activation dépression, initialement réduite au niveau de la jambe parétique, augmente et tend, à trois semaines post-injection, vers des valeurs proches de celles trouvées au niveau de la jambe non atteinte. Les modulations de la post-activation dépression témoignent d'une plasticité synaptique au niveau de la synapse Ia/Motoneurone après traitement par toxine botulique et suggèrent que l'efficacité de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité pourrait être également due à son action au niveau des réseaux spinaux.

Ces résultats sont en faveur d'une action centrale de la toxine botulique due à des changements dans l'activité des afférences musculaires, probablement par le biais d'une action au niveau des fibres intrafusales de la jonction neuromusculaire.

Ces résultats devront être confirmés en augmentant le nombre de sujets. Les objectifs secondaires seront d'établir s'il existe une corrélation entre l'amélioration des paramètres électro physiologiques et les paramètres cliniques tels que la spasticité, les amplitudes articulaires, les paramètres de marche et l'évaluation subjective du patient. Il apparait important de comparer les données électro physiologiques de patients qui bénéficient ou non

de traitement anti spastique par voie orale et de comparer les patients naïfs de toxine botulique à ceux qui en ont déjà reçu. Ces données permettront de mieux connaitre les mécanismes d'action de la toxine botulique ce qui pourra guider la pratique clinique.

8. Bibliographie

1. Lance JW. Symposium synopsis. Spasticity: disordered motor control. 1980:485-94.
2. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. Neurology. 2013;80(3 Supplement 2):S13-S9.
3. Bensoussan L, Mesure S, Viton J-M, Delarque A. Kinematic and kinetic asymmetries in hemiplegic patients' gait initiation patterns. Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine. 2006;38(5):287.
4. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. Neurology. 2013;80(3 Supplement 2):S20-S6.
5. Lamy J-C, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. Brain. 2009;132(3):734-48.
6. Pierrot-Deseilligny E, Mazevet D. The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 2000;30(2):67-80.
7. Aymard C, Katz R, Lafitte C, Lo E, Pénicaud A, Pradat-Diehl P, et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression A comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. Brain. 2000;123(8):1688-702.
8. Achache V, Roche N, Lamy J-C, Boakye M, Lackmy A, Gastal A, et al. Transmission within several spinal pathways in adults with cerebral palsy. Brain. 2010;133(5):1470-83.
9. Rossi-Durand C, Jones KE, Adams S, Bawa P. Comparison of the depression of H-reflexes following previous activation in upper and lower limb muscles in human subjects. Experimental brain research. 1999;126(1):117-27.
10. Masakado Y, Kagamihara Y, Takahashi O, Akaboshi K, Muraoka Y, Ushiba J. Post-activation depression of the soleus H-reflex in stroke patients. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2005;45(2):115-22.
11. Grey MJ, Klinge K, Crone C, Lorentzen J, Biering-Sørensen F, Ravnborg M, et al. Post-activation depression of soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. Experimental Brain Research. 2008;185(2):189-97.
12. Knikou M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. Journal of neuroscience methods. 2008;171(1):1-12.
13. Yelnik AP, Simon O, Parratte B, Gracies JM. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. Journal of Rehabilitation Medicine. 2010;42(9):801-7.
14. Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson D. Traditional pharmacological treatments for spasticity part I: local treatments. Muscle & nerve. 1997;20(S6):61-91.
15. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity part II: general and regional treatments. Muscle & Nerve. 1997;20(S6):92-120.
16. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. Stroke. 2012;43(11):3132-6.
17. Gracies JM. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. Movement Disorders. 2004;19(S8):S120-S8.
18. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique, traitements médicamenteux de la spasticité. 2009.
19. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. The Journal of Neuroscience. 2008;28(14):3689-96.
20. Caleo M, Antonucci F, Restani L, Mazzocchio R. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? Journal of neurochemistry. 2009;109(1):15-24.
21. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. Journal of Physiology-Paris. 2002;96(1):105-13.
22. Foran PG, Davletov B, Meunier FA. Getting muscles moving again after botulinum toxin: novel therapeutic challenges. Trends in molecular medicine. 2003;9(7):291-9.
23. Rousseaux M, Compère S, Launay MJ, Kozlowski O. Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles. Journal of the neurological sciences. 2005;232(1):51-7.

24. Palomar FJ, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. Clinical Neurophysiology. 2012;123(1):54-60.
25. Currà A, Trompetto C, Abbruzzese G, Berardelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. Movement disorders. 2004;19(S8):S60-S4.
26. Trompetto C, Bove M, Avanzino L, Francavilla G, Berardelli A, Abbruzzese G. Intrafusal effects of botulinum toxin in post-stroke upper limb spasticity. European Journal of Neurology. 2008;15(4):367-70.
27. Rosales R, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. European Journal of Neurology. 2010;17(s1):71-80.
28. Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Berardelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. Movement Disorders. 2006;21(6):777-82.
29. Wiegand H, Erdmann G, Wellhöner H. 125 I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 1976;292(2):161-5.
30. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. The Journal of Physiology. 2012:1-13.
31. Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Roberto ML, Picciolo G, et al. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. NeuroReport. 1997;8(14):3039-44.
32. Frascarelli F, Di Rosa G, Bisozzi E, Castelli E, Santilli V. Neurophysiological changes induced by the botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. European Journal of Paediatric Neurology. 2011;15(1):59-64.
33. Pauri F, Boffa L, Cassetta E, Pasqualetti P, Rossini PM. Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. Journal of the Neurological Sciences. 2000;181(1):89-97.
34. Modugno N, Priori A, Berardelli A, Vacca L, Mercuri B, Manfredi M. Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. Muscle & Nerve. 1998;21(12):1701-5.
35. Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, Elek J, Dengler R. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. Clinical Neurophysiology. 2001;112(4):636-40.
36. Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. Brain. 1995;118:801-7.
37. Hultborn H, Illert M, Nielsen J, Paul A, Ballegaard M, Wiese H. On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. Experimental Brain Research. 1996;108(3):450-62.
38. Curtis D, Eccles J. Synaptic action during and after repetitive stimulation. The Journal of physiology. 1960;150(2):374.
39. Raoul S, Roualdes V, Deligny C, Leduc D, Lamy J-C, Lackmy-Vallée A, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses spinal motoneuron activity in parkinsonian patients. Brain. 2012;135(1):139-47.
40. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. Muscle & nerve. 1996;19(4):488-96.
41. Meunier S, Kwon J, Russmann H, Ravindran S, Mazzocchio R, Cohen L. Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. The Journal of Physiology. 2007;579(2):375-88.
42. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Cossu E, Zilioli R, Simonini M, et al. Postactivation depression changes after robotic-assisted gait training in hemiplegic stroke patients. Gait & posture. 2013.

ANNEXES

Patient 1	Pré-injection	3 semaines	6 semaines	12 semaines
Côté parétique	Gauche	Gauche	Gauche	Gauche
FTC Genou tendu (degrés)	5	10	15	10
FTC Genou fléchi (degrés)	15	20	20	15
Ashworth Soléaire	**3**	**2**	**2**	**3**
Ashworth Gastrocnémiens	**3**	**3**	**3**	**3**
Clonus soléaire	+ inépuisable	+ épuisable	+ épuisable	+ épuisable
Clonus gastrocnémiens	+ inépuisable	+ épuisable	+ épuisable	+ épuisable
Clonus LFO	+	+	+	+
Clonus LFH	-	-	-	-
ROT	vifs	vifs	vifs	vifs
Babinski	+	+	+	+
Troubles sensitifs	-	-	-	-
Commande motrice volontaire				
Flexion de talo-crurale	sans force genou fléchi	sans force genou fléchi	Sans force genou fléchi	Sans force genou fléchi
Extension	sans force	sans force	sans force	sans force
Inversion	impossible	impossible	impossible	impossible
Eversion	sans force	sans force	sans force	sans force
Efficacité	Partielle	Partielle	Partielle	Partielle
Périmètre de marche	>500 m	>500 m	>500 m	>500 m
Augmentation périmètre de marche		non	non	non
Chute depuis injection		non	non	non
Entorse depuis injection		non	non	non
Appareillage	Liberté + cs	Liberté + cs	Liberté + cs	Liberté + cs
Marche pieds nus				
Vitesse de marche (m/s)	0.25	0.36	0.34	0.32
Longueur de pas (cm)	G : 35, D : 31	G : 41, D : 39	G : 44, D : 36	G : 43, D : 38
Largeur de pas (cm)	14	12	12	13
Marche Chaussée	CS + liberté	CS + liberté	Cs+ liberté	CS + liberté
Vitesse de marche (m/s)	0.31	0.41	0.41	0.44
Longueur de pas (cm)	G : 39, D : 30	G : 49, D : 37	G : 47, D : 33	G : 52, D : 42
Largeur de pas (cm)	16	12	13	8

FTC : Flexion passive de l'articulation talo-crurale, LFO : Long Fléchisseur des Orteils, LFH : Long Fléchisseur de l'hallux, ROT : Réflexe Ostéotendineux, CS : Chaussures de série, Liberté : attelle souple avec rappel élastique
Patient de 40 ans présentant une hémiparésie gauche séquellaire d'un AVC hémorragique survenu il y 53 mois. A déjà reçu une injection de toxine au membre inférieur 9 mois auparavant.
Injection de toxine botulique au niveau du triceps sural avec pour objectifs de diminuer les accrochages de l'avant pied, de diminuer l'instabilité de cheville et de diminuer les cloni du mollet.
Après injection, on observe une diminution de la spasticité du soléaire, une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo-crurale. On note une diminution des cloni du soléaire et des gastrocnémiens

Tableau 3 : Données cliniques patient 1

Patient 2	Pré-injection	3 semaines	6 semaines	12 semaines
Côté parétique	droit	droit	droit	droit
FTC Genou tendu (degrés)	5	10	15	15
FTC Genou fléchi (degrés)	15	20	25	25
Ashworth Soléaire	**3**	**2**	**2**	**2**
Ashworth Gastrocnémiens	**3**	**2**	**2**	**2**
Clonus soléaire	+ inépuisable	+ accrochages	+ épuisable	+épuisable
Clonus gastrocnémiens	+ inépuisable	+ accrochages	+ épuisable	+ épuisable
Clonus LFO	+	+	+	+
Clonus LFH	-	-	-	-
ROT	vifs	vifs	vifs	vifs
Babinski	+	+	+	+
Troubles sensitifs	troubles graphestésie et arthrokinésie	troubles graphestésie et arthrokinésie	troubles graphestésie et arthrokinésie	troubles graphestésie et arthrokinésie
Commande motrice volontaire				
Flexion de talo-crurale	Avec force genou tendu	Avec force genou tendu	Avec force genou tendu	Avec force genou tendu
Extension	avec force	avec force	avec force	avec force
Inversion	sans force	sans force	sans force	sans force
Eversion	sans force	sans force	sans force	sans force
Efficacité	Partielle	Partielle	Partielle	partielle
Périmètre de marche	200 à 500 m	200 à 500 m	200 à 500 m	200 à 500 m
Augmentation périmètre de marche		non	non	non
Chute depuis injection		non	non	non
Entorse depuis injection		non	non	non
Appareillage	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise
Marche pieds nus	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise
Vitesse de marche (m/s)	0.5	0.52	0.25	0.38
Longueur de pas (cm)	G : 35 ; D : 43	G : 34 ; D : 39	G : 25 ; D : 29	G : 29 ; D : 34
Largeur de pas (cm)	14	14	14	14
Marche Chaussée	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise	CHO/Canne anglaise
Vitesse de marche (m/s)	0.55	0.55	0.35	0.43
Longueur de pas (cm)	G : 41, D : 46	G : 37, D : 41	G : 28, D : 33	G : 33 ; D : 40
Largeur de pas (cm)	12	12	12	11

FTC : Flexion passive de l'articulation talo-crurale, LFO : Long Fléchisseur des Orteils, LFH : Long Fléchisseur de l'hallux, ROT : Réflexe Ostéotendineux, CHO : Chaussures orthopédiques
Patiente de 49 ans présentant une hémiparésie droite séquellaire d'un AVC hémorragique survenu il y 29 mois. A déjà reçu une injection de toxine au membre inférieur 8 mois auparavant.
Injection de toxine botulique au niveau du triceps sural et du long fléchisseurs des orteils avec pour objectifs de diminuer les accrochages de l'avant pied, de diminuer l'instabilité de cheville et de diminuer la griffe des orteils.
Après injection, on observe une diminution de la spasticité du soléaire, une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo-crurale. On note une diminution des cloni du soléaire et des gastrocnémiens

Tableau 4 : Données cliniques patient 2

Patient 3	Pré-injection	3 semaines	6 semaines	12 semaines
Côté parétique	droit	droit	droit	droit
FTC Genou tendu (degrés)	0	10	15	15
FTC Genou fléchi (degrés)	10	20	20	20
Ashworth Soléaire	**3**	**2**	**2**	**2**
Ashworth Gastrocnémiens	**3**	**2**	**2**	**2**
Clonus soléaire	+	+ épuisable	+ épuisable	+ épuisable
Clonus gastrocnémiens	+	-	-	-
Clonus LFO	+	+	+	+
Clonus LFH	-	-	-	-
ROT	vifs	vifs	vifs	vifs
Babinski	+	+	+	+
Troubles sensitifs	troubles graphesthésie et arthrokinésie	troubles graphesthésie et arthrokinésie	troubles graphesthésie et arthrokinésie	troubles graphesthésie et arthrokinésie
Commande motrice volontaire				
Flexion de talo-crurale	sans force genou fléchi	sans force genou tendu	sans force genou tendu	sans force genou tendu
Extension	avec force	avec force	avec force	avec force
Inversion	sans force	sans force	Sans force	sans force
Eversion	impossible	impossible	impossible	impossible
Efficacité		Partielle	Partielle	Partielle
Périmètre de marche	> 500 m	> 500 m	> 500 m	> 500 m
Augmentation périmètre de marche		oui	oui	oui
Chute depuis injection		non	non	Non
Entorse depuis injection		non	non	non
Appareillage	CHO	CHO	CHO	CHO
Marche pieds nus				
Vitesse de marche (m/s)	0.6	0.7	0.7	0.7
Longueur de pas (cm)	G : 36 ; D : 40	G : 39 ; D : 44	G : 39 ; D : 47	G : 39 ; D : 44
Largeur de pas (cm)	17	15	16	16
Marche Chaussée	CS	CHO	CS	CS
Vitesse de marche (m/s)	0.64	0.75	0.74	0.75
Longueur de pas (cm)	G : 40 ; D : 46	G : 47 ; D : 48	G : 45 ; D : 49	G : 48 ; D : 48
Largeur de pas (cm)	15	16	15	16

FTC : Flexion passive de l'articulation talo-crurale, LFO : Long Fléchisseur des Orteils, LFH : Long Fléchisseur de l'hallux, ROT : Réflexe Ostéotendineux, CHO : Chaussures orthopédiques, CS : Chaussures de série
Patient de 64 ans présentant une hémiparésie droite séquellaire d'un AVC ischémique survenu il y 168 mois. N'a jamais reçu d'injection de toxine botulique.
Injection de toxine botulique au niveau du triceps sural avec pour objectifs de diminuer les accrochages de l'avant pied et de diminuer l'instabilité de cheville.
Après injection, on observe une diminution de la spasticité du soléaire, une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo-crurale. On note également une diminution des cloni du soléaire et des gastrocnémiens. il existe une majoration du périmètre de marche

Tableau 5 : Données cliniques patient 3

Patient 4	Pré-injection	3 semaines	6 semaines	12 semaines
Côté parétique	gauche	gauche	gauche	gauche
FTC Genou tendu (degrés)	-10	-10	-10	-10
FTC Genou fléchi (degrés)	-25	-15	-15	-15
Ashworth Soléaire	**3**	**3**	**3**	**3**
Ashworth Gastrocnémiens	**4**	**3**	**3**	**3**
Clonus soléaire	-	+	+	+
Clonus gastrocnémiens	-	+	+	+
Clonus LFO	-	-	-	-
Clonus LFH	-	-	-	-
ROT	vifs	vifs	vifs	vifs
Babinski	+	+	+	+
Troubles sensitifs	abolition graphestésie et arthrokinésie	abolition graphestésie et arthrokinésie	abolition graphestésie et arthrokinésie	abolition graphestésie et arthrokinésie
Commande motrice volontaire				
Flexion de talo-crurale	impossible	impossible	impossible	impossible
Extension	impossible	impossible	impossible	impossible
Inversion	impossible	impossible	impossible	impossible
Eversion	impossible	impossible	impossible	impossible
Efficacité		Partielle	Partielle	Partielle
Périmètre de marche	Quelques mètres à l'intérieur du domicile	Quelques mètres à l'intérieur du domicile	Quelques mètres à l'intérieur du domicile	Quelques mètres à l'intérieur du domicile
Augmentation périmètre de marche	non	non	non	non
Chute depuis injection	non	non	non	non
Entorse depuis injection	non	non	non	non
Appareillage	CHO + Canne tripode	CHO + Canne tripode	CHO + Canne tripode	CHO + Canne tripode
Marche pieds nus	Non Quantifiable	Non Quantifiable	Non Quantifiable	Non Quantifiable
Vitesse de marche (m/s)				
Longueur de pas (cm)				
Largeur de pas (cm)				
Marche Chaussée	Non Quantifiable	Non Quantifiable	Non Quantifiable	Non Quantifiable
Vitesse de marche (m/s)				
Longueur de pas (cm)				
Largeur de pas (cm)				

FTC : Flexion passive de l'articulation talo-crurale, LFO : Long Fléchisseur des Orteils, LFH : Long Fléchisseur de l'hallux, ROT : Réflexe Ostéotendineux, CHO : Chaussures orthopédiques
Patient de 55 ans présentant une hémiparésie gauche séquellaire d'un AVC ischémique malin avec craniectomie décompressive survenu il y 72 mois. A déjà reçu une injection de toxine au membre inférieur 9 mois auparavant. Injection de toxine botulique au niveau du triceps sural et du long extenseur de l'hallux avec pour objectifs de diminuer les accrochages de l'avant pied, de diminuer l'instabilité de cheville et de diminuer l'hallux erectus.
Les paramètres de marche objectifs n'ont pas pu être enregistrés.
Après injection, on observe une diminution de la spasticité du soléaire, une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo-crurale.

Tableau 6 : Données cliniques patient 4

Patient 5	Pré-injection	3 semaines	6 semaines	12 semaines
Côté parétique	gauche	gauche	gauche	gauche
FTC Genou tendu (degrés)	5	15	15	5
FTC Genou fléchi (degrés)	15	20	20	15
Ashworth Soléaire	**3**	**2**	**2**	**2**
Ashworth Gastrocnémiens	**3**	**2**	**2**	**2**
Clonus soléaire				
Clonus gastrocnémiens				
Clonus LFO				
Clonus LFH				
ROT	vifs	vifs	vifs	vifs
Babinski	+	+	+	+
Troubles sensitifs	troubles graphesthésie et arthrokinésie	troubles graphesthésie et arthrokinésie	troubles graphesthésie et arthrokinésie	troubles graphesthésie et arthrokinésie
Commande motrice volontaire				
Flexion de talo-crurale	possible sans force	possible sans force	possible sans force	possible sans force
Extension	possible avec force	possible avec force	possible avec force	possible avec force
Inversion	possible sans force	possible sans force	possible sans force	possible sans force
Eversion	possible sans force	possible sans force	possible sans force	possible sans force
Efficacité		Partielle	Partielle	Partielle
Périmètre de marche	> 500 m	> 500 m	> 500 m	> 500 m
Augmentation périmètre de marche		non	non	non
Chute depuis injection		non	non	Non
Entorse depuis injection		non	non	non
Appareillage	Canne simple			
Marche pieds nus				
Vitesse de marche (m/s)	0.51	0.65	0.47	0.49
Longueur de pas (cm)	G : 47 ; D : 26	G : 51 ; D : 36	G : 39 ; D : 31	G : 40 ; D : 30
Largeur de pas (cm)	15	17	17	18
Marche Chaussée	CS	CS	CS	CS
Vitesse de marche (m/s)	0.72	0.82	0.65	0.58
Longueur de pas (cm)	G : 52 ; D : 39	G : 56 ; D : 45	G : 49 ; D : 42	G : 46.3 ; D : 39,5
Largeur de pas (cm)	15	14	15	16

FTC : Flexion passive de l'articulation talo-crurale, LFO : Long Fléchisseur des Orteils, LFH : Long Fléchisseur de l'hallux, ROT : Réflexe Ostéotendineux, CS : Chaussures de série
Patient de 59 ans présentant une hémiparésie gauche séquellaire d'un AVC ischémique survenu il y 43 mois. A déjà reçu une injection de toxine au membre inférieur 8 mois auparavant.
Injection de toxine botulique au niveau du triceps sural et du long fléchisseurs des orteils avec pour objectifs de diminuer les accrochages de l'avant pied, de diminuer l'instabilité de cheville et de diminuer la griffe des orteils.
Après injection, on observe une diminution de la spasticité du soléaire, une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo-crurale. La marche est possible sans canne.

Tableau 7 : Données cliniques patient 5

Article

Plastic changes in spinal synaptic transmission following Botulinum toxin A in post-stroke spastic patients

Marjorie Kerzoncuf[1], Laurent Bensoussan[1,2], Jean-Michel Viton[1,2], Alain Delarque[1,2], Jacques Durand[2], Christiane Rossi-Durand[2]

[1]APHM, University hospital of Marseille, PRM department, 264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, France
[2]Institut de Neurosciences de la Timone UMR 7289, Aix Marseille Université, CNRS, 13385, Marseille, France

Corresponding author: Marjorie Kerzoncuf
marjorie.kerzoncuf@ap-hm.fr

Abstract:

Introduction

The therapeutic effects of intramuscular injections of Botulinum toxin type A on spasticity can be largely explained by its blocking action at the neuromuscular junction. Botulinum toxin is assumed also to have a central action by affecting the functional organization of the CNS. The aim of the present study was to assess the action of Botulinum toxin on spinal motor networks by investigating the post-activation depression of the soleus H-reflex in post-stroke patients presenting lower limb spasticity.

Methods

Soleus H-reflex was investigated in chronic hemiplegic patients before and 3, 6, and 12 weeks after Botulinum toxin injections in soleus. H-reflex amplitude was analyzed in response to electrical stimulation of the tibial nerve at 0.1Hz and 0.5Hz. Post-activation depression was quantified as the ratio $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$.

Results

Post-activation depression was significantly reduced in the affected side compared to the non-affected side before Botulinum toxin injection. Three weeks after injection, the post-activation depression was reinforced in the paretic leg and significantly higher than in pre-injection condition.

Conclusion

Botulinum toxin-treatment restores the post-activation depression of soleus H-reflex in post-stroke paretic patients. As post-activation depression amount is correlated with the severity of spasticity, it can be assumed that Botulinum toxin's effectiveness in post-stroke rehabilitation is also due to changes induced in spinal motor networks.

Key words: H-reflex, botulinum toxin, post-activation depression, stroke, lower limb spasticity

Introduction

Local injection of Botulinum toxin type A (BTx-A) is the referent treatment for focal spasticity, particularly in post-stroke patients. BTx-A acts by blocking the release of acetylcholine from motoneuron terminals at the neuromuscular junction and so, it transiently relieves the excessive muscle contraction for several months. Besides its peripheral local action, BTx-A is assumed to have a central action (1-5). Indeed, by blocking also the endplates of intrafusal muscle fibers (6-9), BTx-A is likely to reduce the discharge firing from muscle spindles, which might alter in turn the functioning of the central motor networks fed by spindle afferents at both spinal and supraspinal levels. On the other hand, animal experiments showed that BTx-A can be transported retrogradely in the motor axon to motoneuron soma and possibly transynaptically (10), hence inhibiting cholinergic synaptic transmission in the spinal cord as recently suggested for humans (11).

The central effects of BTx-A have been investigated on different spinal inhibitory mechanisms of spastic patients, such as presynaptic inhibition (12), reciprocal inhibition (12-15), recurrent inhibition (11), and in case of spasticity secondary to various motor disorders: stroke (9, 11, 13, 15), cerebral palsy (16), multiple sclerosis (17), and also in case of dystonia with idiopathic dystonia, essential tremor, and writer's cramp (8, 14, 18, 19). So far, electrophysiological findings are controversial, depending on the spinal motor network investigated and the physiopathology of spasticity in different motor disorders.

To our knowledge, the effects of the toxin have not yet been examined on the mechanism of post-activation depression (post-AD) of H-reflex. It has long been known for healthy conditions that the amplitude of the electrically elicited reflex declines following a previous activation of the monosynaptic pathways. This reflex depression is sustained by a mechanism of homosynaptic depression acting at the *Ia*-Motoneuron synapse (20, 21). The post-AD of H-reflex is therefore a presynaptic inhibitory mechanism that controls the efficacy of the synaptic transmission in physiological conditions according to the discharge frequency of primary spindle afferents. It would prevent a much too high gain for the stretch reflex during voluntary contraction in healthy conditions. In spasticity, the post-AD is less pronounced, namely H-reflex amplitude is less depressed when the inter-stimulation interval is shortened (22, 23). Reduced post-AD of H-reflex was reported for patients with spasticity of different causes, whether multiple sclerosis, spinal cord injury (24), cerebral palsy (25), and stroke (15, 22). The reduction in the post-AD at the *Ia*-motoneuron synapse may provide the neural substrate to the stretch reflex exaggeration and is

assumed to be one of the main mechanisms underlying spasticity. In support of this assumption, a relationship has been found between the amount of post-AD and the severity of spasticity (22).

The present study was designed to see whether injections of BTx-A into calf muscles affect the post-AD of soleus H-reflex in post-stroke spasticity. For this purpose, post-AD, assessed as frequency-related depression of soleus H-reflex, was explored before and after BTx-A injections in triceps surae muscles. We hypothesize that BTx-A treatment would restore the post-AD in patients, likely by inducing synaptic plasticity at *Ia*-motoneuron synapse mediated by changes in the muscle afferent inflow. If so, BTx-A's effectiveness in post-stroke rehabilitation would also be due to restoration of abnormalities in spinal synaptic transmission.

Material and methods

The study was approved by the local ethics committee (Sud-Mediterranee-Marseille) and Aix-Marseille University (approval N° EudraCt 2013-000600-42) and received the agreement of ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Patient recruitment and their therapeutic assessment pre- and post-treatment were performed in the department of Physical Medicine and Rehabilitation (University hospital of Marseille). Patients were included in the protocol after providing written informed consent as required by the Helsinki Declaration (1975).

Patients

Chronic stroke hemiplegic patients presenting lower limb spasticity and requiring BTx-A injection in the calf muscles were tested. Inclusion criteria were a minimum 12-month interval since stroke, lower limb spasticity with a modified Ashworth score greater than or equal to 2 on the triceps surae, minimum 6-month interval since a previous BTx-A injection, and to be older than 18 years. Exclusion criteria were previous treatment of spasticity with phenol or alcohol injection and surgery on the paretic side. Any ongoing anti-spasmodic treatment and/or physical therapy remained unchanged during the duration of the experimental protocol.

Botulinum toxin injections protocol

BTx-A (Botox®, Allergan®, 2.5 physiologic serum dilution) was injected into triceps surae in all patients. Doses were adapted to the patient and the intensity of spasticity. The goals of BTx-A injections in triceps surae muscles were defined with the patients before injection and were to reduce foot drag and cloni and to improve ankle stability.

The injections were performed with the patient in supine position, feet hanging on the edge of the bed, so that the dorsiflexion was not large enough to trigger cloni during the procedure. The injection site was guided by electrical stimulation.

Clinical parameters

The clinical examination was performed by the same physician (among the authors) for all the patients and all the experimental sessions. The degree of spasticity in triceps surae was measured with Modified Ashworth Scale (MAS) from 0 to 5, the occurrence of cloni on soleus or gastrocnemius, passive range of ankle dorsiflexion, and residual voluntary motor control. Walking abilities were also evaluated and gait parameters were recorded with a walkway, the Gaitrite® system. The limitation of activities was evaluated by the Functional Independence Measure (FIM) and the Functional Ambulation Classification (FAC).

Electrophysiological recordings

The patient was positioned supine in a semi-sitting position, hip flexed (80 degrees), knee flexed (30 degrees) (maintained by foam positioned under the thigh), and small talocrural extension. Neurophysiological investigations were performed on both treated (paretic) and non-treated (non-paretic) legs.

Surface electromyography (EMG) was recorded from soleus muscle by pairs of Ag-AgCl surface electrodes placed 2 cm apart over the muscle belly, and with the proximal electrode located 3 cm below the insertion of the gastrocnemii on the Achilles tendon. The EMG signal was amplified, filtered with a bandpass of 30Hz to1kHz, and then digitized on-line at a sampling rate of 5KHz using the CED 1401 interface and the Spike 2 software (CED, UK).

H-reflexes were elicited in soleus with bipolar stimulation of the posterior tibial nerve (1ms pulse) at the popliteal fossa. By increasing the stimulus intensity (1ms duration), we determined the maximum amplitude of H-reflex (Hmax) and of M wave (Mmax). When possible, a soleus H-M recruitment curve was built up. Stimulus strength was then adjusted to elicit a motor response with a mean amplitude of about 25% of Mmax at rest or a H-reflex amplitude from 30 to 50% of Hmax when the Mmax was not obtained.

The post-AD of soleus H-reflex was evaluated by testing the effects of two frequencies of stimulation on H-reflex amplitude (26). Soleus reflex amplitude was analyzed in response to electrical stimulation applied to the tibial nerve at 0.1Hz and 0.5Hz. Ten stimuli were applied at both stimulation rates. The first two stimuli were ignored and the responses to the remaining eight

stimuli were averaged. The mean reflex amplitude was measured peak-to-peak. Post-AD of H-reflex was assessed from the ratio $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$. Figure 1 is an example of a recording.

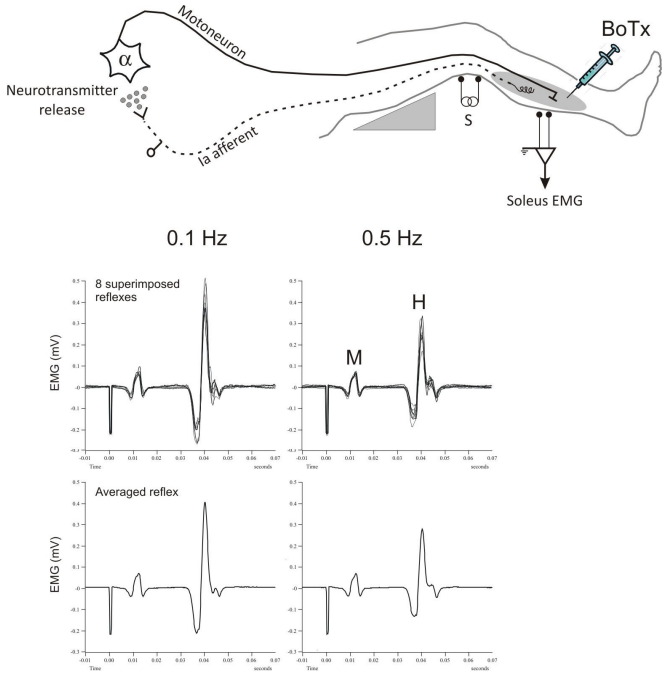


Figure 1: Experimental set-up.

Patients are lying with the leg resting on a support that holds the knee slightly flexed. Electrical stimulation was applied to the tibial nerve at the popliteal fossea to elicit soleus H-reflex. Surface electromyographic activity (EMG) was recorded in the soleus muscle receiving BTx-A injection. Stimulation intensity was adjusted to evoke M- and H-response. Recordings illustrate data for one patient. Superimposed H-reflexes in response to 8 stimuli are shown at 0.1 Hz and 0.5Hz (upper histograms) together with the corresponding averaged reflex (lower histograms). Post-activation depression of H-reflex is given by the ratio: $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$. The higher the ratio, the smaller the post-activation depression.

Experimental design

Patients were clinically and neurophysiologically evaluated before and after BTx-A treatment. The control measures, performed on both spastic and non-spastic sides, were recorded the day of treatment, just before the intramuscular injections (pre-injection, PI). Then the test measures, performed on the affected side only, were repeated 3, 6, and 12 weeks after BTx-A injection. The timing was determined on the basis of the estimated duration of the clinical benefit of the toxin, which is thought to be maximal at around 3-4 weeks and to disappear at 12 weeks. A 12-week delay was the minimum post-injection delay required for a second injection.

Statistical analysis

The data averaged across the population of patients were expressed as mean ± SD. The non-parametric permutation test for two related samples (STATXACT 7.0; Cytel Inc., Cambridge, MA) was used to determine significant differences in post-AD of H-reflex between the paretic and non-paretic leg before BTx-A injection and to compare the pre-injection values to the post-injection values in the treated leg. Statistical significance level was set throughout at $p < 0.05$.

Results

Patients' initial characteristics

Five chronic stroke hemiplegic patients (4 men, 1 woman, mean age: 53.4 ± 8.3 years) presenting lower limb spasticity and requiring BTx-A injection in the calf muscles were tested. The clinical features of the patients are given in table 1.

Rank	Patients Age	Sex	Stroke mechanisms	Paretic side	Delay (months)	Antipastic drug	Previous BTx-inj.	MAS	FIM /126	FAC /7
1	40	M	*Haemorrhage*	left	53	Baclofen 30 mg/d	1	3	114	5
2	49	F	*Haemorrhage*	right	29	no	4	3	111	5
3	64	M	*Ischaemia*	right	168	Baclofen 60 mg/d	0	3	112	5
4	55	M	*Ischaemia*	Left	72	no	1	4	56	3
5	59	M	*Ischaemia*	left	43	no	1	3	97	5

Table 1: Initial clinical characteristics of the patients

For each patient is shown the rank, age, and sex (M, male; F, female); the origin of lesion and the paretic side; the delay, that is, the time lapse between stroke and the day of BTx-A injection (pre-injection session), the potential pharmacological treatment, the number of previous BTx injections; estimation of muscle tone by the modified Ashworth score (MAS); the rate of the functional disability by the Functional Independence Measure (FIM) and the Functional Ambulation Classification (FAC).

The lesion was hemorrhagic for 2 patients and ischemic for 3 patients. The mean time since stroke was 73 ± 49 months (range: 29-168). The MAS was 3 for all patients except one, patient 4, who had a stronger spasticity and also the highest functional disability as assessed by the

Functional Independence Measure. Only one patient had never had BTx-A injection. The doses of BTx-A were between 100 and 150 Units Botox® Allergan© and were injected in soleus in two sites. The doses in gastrocnemius were between 75 and 50 U Allergan©. The maximum dose injected by patient was 250 to 300 U Allergan©.

Clinical parameters after injection

The degree of spasticity, as given by the MAS, decreased following BTx-A injection in triceps surae. For all patients tested, MAS at 3 weeks was lower by one point compared to pre-injection MAS (table 2). One patient recovered initial MAS after 12 weeks and it remained stable for 4 patients. We also noted an increase in passive range of motion of ankle dorsiflexion. Concerning the kinematic analysis of gait, there was no noticeable change in speed and stride length after BTx-A injection.

MAS	**Patient 1**	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**	**Patient 5**
PI	3	3	3	4	3
3 W	2	2	2	3	2
6W	2	2	2	3	2
12W	3	2	2	3	2
ROM ankle dorsiflexion, knee flexed, (degree)	**Patient 1**	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**	**Patient 5**
PI	+15	+15	+10	-25	+15
3W	+20	+20	+20	-15	+20
6 W	+20	+25	+20	-15	+20
12 W	+15	+25	+20	-15	+15

MAS: Modified Ashworth Scale; ROM: Range of Motion of the ankle dorsiflexion with the knee flexed.

Table 2: Clinical parameters of the patients in pre-injection (PI) session and for the 3 post-injection times (3, 6, and 12 weeks).

Post-activation depression of soleus H-reflex

Before BTx-A treatment, post-AD of H-reflex was significantly lower in the paretic leg than in the non-paretic side. Indeed, H-reflex amplitude in response to 0.5Hz was less depressed in the paretic leg than in the non-paretic leg. This result was consistent for 4 of the 5 patients. The $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$ ratios obtained on both sides for each patient are shown in Figure 2 A, along with the mean value. The mean value of the ratio was 0.82 ±0.18 for the paretic side and 0.61 (± 0.07) for the non-paretic side. This reduced post-AD on paretic side is in line with previous studies (15, 22).

Changes in post-AD were observed in the paretic side after intramuscular BTx-A injection. The value of the ratio obtained in the paretic leg before and 3 weeks after injection is shown for

each patient in Figure 2B. In four patients, the ratio decreased and tended towards the non-paretic leg value. The mean values of the $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$ ratio obtained over time in paretic leg are shown in Figure 3. The ratio on paretic side was significantly smaller 3 weeks after injection (0.69 ± 0.05) than before injection (0.82 ± 0.18), which means that the post-AD increased on paretic side 3 weeks after BTx-A injection. It remained, however, significantly different from the control value on non-paretic side. The values at 6 weeks and 12 weeks after injection (0.75 ± 0.06 and 0.76 ± 0.21, respectively) did not significantly differ from those in pre-injection condition.

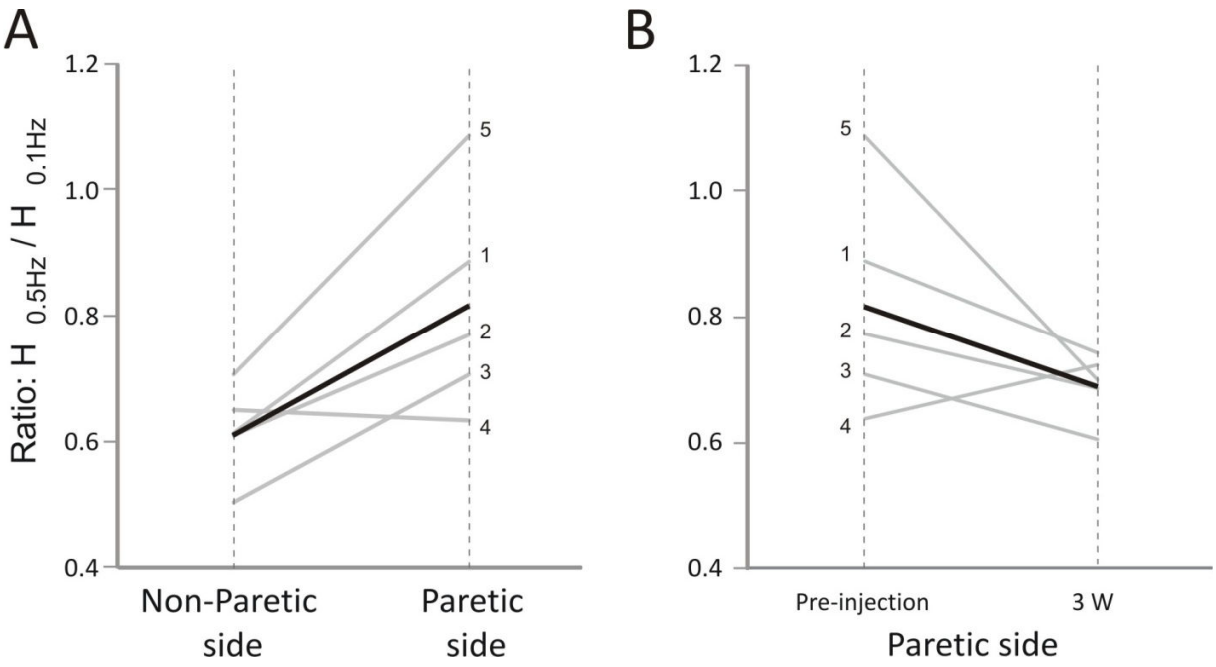


Figure 2: Changes in post-activation depression of soleus H-reflex;
A: paretic vs non-paretic sides, B: pre- vs post-injection in the paretic leg.

The ratio value is shown for each patient by thin grey lines; the mean ratio by thick black line. In pre-injection session (A), the post-AD of soleus H-reflex was reduced in the paretic leg compared to the non-paretic leg. Three weeks' post-injection (B), the post-AD increased in the paretic leg and tended towards the non-paretic value. Note that data are consistent except for patient 4.

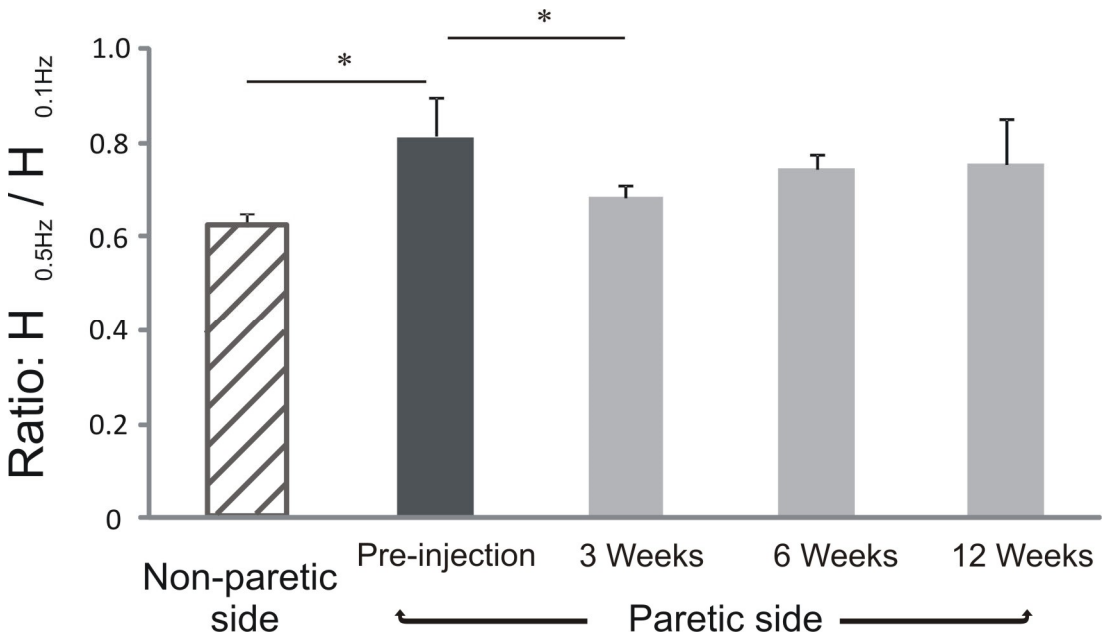


Figure 3: Intramuscular BTx injection restores the post-AD of soleus H-reflex.

The bar histogram illustrates the mean values obtained in the 5 patients, before (black bar) and after injection (grey bars) in the paretic leg. The control value obtained before injection in non-paretic leg is recalled (stippled bar). The ratio, which was significantly higher in the paretic leg than in non-paretic leg before injection, was significantly reduced 3 weeks after BTx injection ($p < 0.05$) and tended to approach the control value. No significant difference in ratio value was observed 6 and 12 weeks after injection.

Discussion

Spasticity, when developed in ankle extensor muscles of chronic stroke patients, leads to a equinus varus foot, which is one of the main causes of disorders in balance and gait (27). Reduction of hypertonia in ankle extensor muscles is therefore crucial to improve daily life activities. Botulinum toxin injection, in particular in both gastrocnemius and soleus, is the main pharmacological treatment proposed to stroke survivors in Rehabilitation Medecine. The aim of the present study was therefore to further explore the central action of Botulinum toxin type-A (BTx-A) to better understand its therapeutic effects.

We show that the post-AD of soleus H-reflex, as assessed as the reflex depression at low rate of nerve stimulation, is affected in the paretic leg of hemiplegic spastic post-stroke patients after intramuscular injection of BTx-A in soleus muscle, supporting a central action of BTx-A on spinal networks. That the post-AD of soleus H-reflex was lower on paretic side than on non-paretic side is in agreement with the literature (15, 22). This reduced post-AD was reinforced 3 weeks after BTx-A injection and tended to approach the non-paretic leg value. These findings, although obtained

from few patients, suggest that BTx-A treatment restores the post-AD of soleus H-reflex in post-stroke paretic patients.

BTx-A treatment affects synaptic transmission at the *Ia*/Motoneuron synapse

Studies in spastic patients have revealed that many spinal inhibitory mechanisms controlling motoneuron discharge are reduced, which may contribute to the hyperexcitability of the monosynaptic reflex pathways that characterizes spasticity. However, their effective involvement in spasticity remains debated because of the complexity of the pathophysiological mechanisms. The only mechanism whose dysfunction seems actually to contribute to spasticity development is the post-activation depression of H-reflex (22). Indeed, it is the only mechanism to be consistently reduced in spasticity regardless of its cause, whether multiple sclerosis, spinal cord injury (24), cerebral palsy (25), or stroke (15, 22). In post-stroke patients, a reduced post-AD of H-reflex has been found in wrist flexor muscle and soleus of the hemiplegic side, but the depression was not different from control on the unaffected side (15, 22). Lamy and colleagues (2009)(22) further showed that post-activation depression is reduced in spastic but not in non-spastic post-stroke patients and that a correlation exists between the severity of spasticity as assessed by the Ashworth score and the amount of post-activation depression of H-reflex on the affected side, suggesting that impaired post-AD of H-reflex contributes to the physiopathology of spasticity in post-stroke patients. In spite of these findings, the question of whether this spinal mechanism is affected by BTx-A treatment, which is the main treatment of focal spasticity due to stroke, had not yet been addressed. The present study showing that post-AD of H-reflex is restored following intramuscular injection of BTx-A suggests that the effectiveness the BTx-A in relieving spasticity in post-stroke patient might also be due to its central effect.

In humans, several studies have explored the neurophysiological consequences of BTx-A treatment in different spinal inhibitory mechanisms and, so far, electrophysiological findings are controversial, probably due to the various motor disorders investigated, the physiological mechanisms tested, and the different toxin injection protocols used (12-14, 16-19). For example, changes in transmission in the pathway mediating reciprocal *Ia* inhibition between forearm muscles have been reported after intramuscular injection of BTx-A in spastic dystonia (12) but not in patients with essential tremor (14) or in stroke patients (13). In contrast, the pathways of reciprocal inhibition and recurrent inhibition were affected at lumbar level in stroke after Botulinum toxin injection in

ankle plantar flexors (11, 15). The present study shows that the post-AD of soleus H-reflex is also affected. The post-AD of H-reflex is associated with the mechanism of homosynaptic depression, that is, with a decrease in efficacy of the synaptic transmission at the synapse of *Ia* spindle afferent on motoneuron, due to transmitter depletion in *Ia* sensory terminals after previous activation (21, 28). It can therefore be assumed that synaptic plasticity occurred at the *Ia*/Motoneuron synapse after BTx-A treatment and that BTx-A's effectiveness in post-stroke rehabilitation would also be due to restoration of abnormalities in spinal synaptic transmission.

Possible mechanisms underlying changes in post-AD of H-reflex after BTx-A treatment

The post activation depression of H-reflex is related to the frequency of discharge of sensory endings and mainly due to homosynaptic depression in *Ia* afferent terminals. Homosynaptic depression is reduced during voluntary contraction (28). It can be argued that α-γ coactivation makes *Ia* afferents fire at higher rates and that when *Ia* firing rate is high, the subsequent dynamics of turnover and release of neurotransmitter are slowed. Consequently, the test response is comparatively less depressed and the computed post-AD of H-reflex is lower. Because of the excessive tonus that characterizes spasticity, the discharge background in *Ia* afferents would be higher in spastic patients than in healthy subjects, which may explain why the post-AD of H-reflex is reduced. Our results showing a reinforcement of post-AD of soleus H-reflex suggest that the firing rate of *Ia* spindle afferents would decrease following intramuscular injection of BTx-A, which therefore supports the notion that BTx-A blocks also the intrafusal muscles endplates. Cholinergic blockage of intrafusal muscle fibers by the toxin would lower the mechanical sensitivity of muscle spindle and thereby reduce the *Ia* afferent resting discharge. BTx-A action on γ-motoneuron endings has been evidenced in rat preparations (6) and strongly suggested in humans, in particular by the suppression of the Tonic Vibratory Reflex (TVR) following BTx-A treatment in dystonia and stroke (8, 9). By blocking γ-neuromuscular transmission, BTx-A is thus likely to reduce spindle afferent outflow, which may in turn induce plastic changes in *Ia* afferent transmission. Therefore, BTx-A could affect post-AD of H-reflex and thereby the functioning of central spinal networks indirectly through peripheral actions on intrafusal muscle fibers.

Although the present study supports a central action of botulinum toxin via a blockage of γ-motoneuron endplates, it cannot be ruled out that BTx-A can also affect central activity via retrograde transport along the motor axons and transcytosis, as demonstrated in animal experiments (10, 29) Note, however, that the doses and concentrations used in animal

experiments are much higher than those used in clinical practice (4). In post-stroke patients, Marchand-Pauvert and colleagues (2012)(11) investigated the effects of BTx-A on spinal recurrent Renshaw inhibition, and they claimed that retrograde transport is the only possible mechanism for the decrease after BTx-A intramuscular injection as this inhibitory pathway is di-synaptic.

Clinical aspects

In most of the studies on the central effects of BTx-A, the effects were assessed around one month after injection, which is the delay reported for the maximal clinical benefit (30). In the present study, three post-injection times were tested (3, 6, and 12 weeks) and the effect of BTx-A injection on post-AD was observed only 3 weeks after injection. The spasticity as assessed by the MAS was also lower 3 weeks after injection.

Changes in post-AD of soleus reflex after BTx-A treatment were found in four of the five patients tested. Patient 4, in whom no post-AD restoration was observed, is also the patient with the most severe sequelae. In a study on the possible effects of BTx-A on fusimotor synapses, Trompetto and colleagues (2008)(9) tested the tonic vibratory reflex in upper limb of hemiplegic spastic subjects after stroke and found that TVR was affected after BTx-A injection only in patients with residual motor capacity before the treatment. These results suggest that the integrity of alpha-gamma coupling, which could be discontinued in patients with severe impairment and no residual motor skills, is necessary for the action of BTx-A on intrafusal fibers. The severe motor impairment and the restricted voluntary movements displayed by patient 4 might therefore explain the lack of BTx-A effects. This assumption is further supported by the fact that post-AD of H-reflex is under descending control (31, 32), which means that the supraspinal influences on this spinal mechanism may be suppressed in case of severe motor impairment secondary to stroke.

As emphasized by Pierrot-Deseilligny and Burke (33), the reduction in post-AD in spasticity might be a consequence of disuse due to motor impairment. Moreover, post-AD of H-reflex was reported to increase after skillful cycling training in healthy subjects (34) and to be partially restored by physical exercise in post-stroke patients (35). Therefore, it cannot be excluded that the post-AD reinforcement observed in the present study may indirectly be due to the motor improvement resulting from reduced muscle hypertonia following BTx-A treatment. However,

the very few changes found in the clinical parameters assessed here after BTx-A injection and the weak improvement in daily activities of the patients do not support this assumption.

Conclusion

Post-AD of soleus H-reflex, which is reduced on the affected leg of hemiplegic spastic patients, is reinforced 3 weeks after intramuscular injection of BTx-A in ankle extensor muscle. This study suggests that BTx-A induced synaptic plasticity in spinal motor network, leading to change in the homosynaptic depression acting at the *Ia*-motoneuron synapse and to a subsequent restoration of the post-AD of H-reflex. The central action of BTx-A is assumed to be mediated by changes in the inflow muscle afferent, probably through a blocking action on the intrafusal neuromuscular junction. This is likely to lower the synaptic efficacy of trains of *Ia* impulses and could contribute to reducing the excessive muscle contraction that characterizes spasticity. It can therefore be assumed that the effectiveness the BTx-A in relieving spasticity in post-stroke patients, although mainly due to its peripheral action, might also be due to its central effect on spinal motor networks.

References

1. Currà A, Berardelli A. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? Neurology. 2009;72(12):1095-9.
2. Gracies JM. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. Movement Disorders. 2004;19(S8):S120-S8.
3. Palomar FJ, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. Clinical Neurophysiology. 2012;123(1):54-60.
4. Caleo M, Antonucci F, Restani L, Mazzocchio R. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? Journal of neurochemistry. 2009;109(1):15-24.
5. Krishnan R. Botulinum toxin: from spasticity reliever to a neuromotor re-learning tool. International journal of neuroscience. 2005;115(10):1451-67.
6. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. Muscle & nerve. 1996;19(4):488-96.
7. Rosales R, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. European Journal of Neurology. 2010;17(s1):71-80.
8. Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Berardelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. Movement Disorders. 2006;21(6):777-82.
9. Trompetto C, Bove M, Avanzino L, Francavilla G, Berardelli A, Abbruzzese G. Intrafusal effects of botulinum toxin in post-stroke upper limb spasticity. Eur J Neurol. 2008;15(4):367-70.
10. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. The Journal of Neuroscience. 2008;28(14):3689-96.
11. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. The Journal of Physiology. 2012:1-13.
12. Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. Brain. 1995;118:801-7.
13. Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Roberto ML, Picciolo G, et al. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. NeuroReport. 1997;8(14):3039-44.

14. Modugno N, Priori A, Berardelli A, Vacca L, Mercuri B, Manfredi M. Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. Muscle & Nerve. 1998;21(12):1701-5.
15. Aymard C, Katz R, Lafitte C, Lo E, Pénicaud A, Pradat-Diehl P, et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression A comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. Brain. 2000;123(8):1688-702.
16. Frascarelli F, Di Rosa G, Bisozzi E, Castelli E, Santilli V. Neurophysiological changes induced by the botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. European Journal of Paediatric Neurology. 2011;15(1):59-64.
17. Pauri F, Boffa L, Cassetta E, Pasqualetti P, Rossini PM. Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. Journal of the Neurological Sciences. 2000;181(1):89-97.
18. Naumann M, Reiners K. Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin. Brain. 1997;120(3):409-16.
19. Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, Elek J, Dengler R. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. Clinical Neurophysiology. 2001;112(4):636-40.
20. Hultborn H, Illert M, Nielsen J, Paul A, Ballegaard M, Wiese H. On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. Experimental Brain Research. 1996;108(3):450-62.
21. Rossi-Durand C, Jones KE, Adams S, Bawa P. Comparison of the depression of H-reflexes following previous activation in upper and lower limb muscles in human subjects. Experimental brain research. 1999;126(1):117-27.
22. Lamy J-C, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. Brain. 2009;132(3):734-48.
23. Nielsen J, Petersen N, Crone C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. Brain. 1995;118(4):995-1004.
24. Grey MJ, Klinge K, Crone C, Lorentzen J, Biering-Sørensen F, Ravnborg M, et al. Post-activation depression of soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. Experimental Brain Research. 2008;185(2):189-97.
25. Achache V, Roche N, Lamy J-C, Boakye M, Lackmy A, Gastal A, et al. Transmission within several spinal pathways in adults with cerebral palsy. Brain. 2010;133(5):1470-83.
26. Curtis D, Eccles J. Synaptic action during and after repetitive stimulation. The Journal of physiology. 1960;150(2):374.
27. Bensoussan L, Mesure S, Viton J-M, Delarque A. Kinematic and kinetic asymmetries in hemiplegic patients' gait initiation patterns. Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine. 2006;38(5):287.
28. Hultborn H, Nielsen JB. Modulation of transmitter release from Ia afferents by their preceding activity–a 'postactivation depression'. Presynaptic inhibition and neural control. 1998:178-91.
29. Wiegand H, Erdmann G, Wellhöner H. 125 I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 1976;292(2):161-5.
30. Simon O, Yelnik A. Managing spasticity with drugs. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2010;46(3):401-10.
31. Raoul S, Roualdes V, Deligny C, Leduc D, Lamy J-C, Lackmy-Vallée A, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses spinal motoneuron activity in parkinsonian patients. Brain. 2012;135(1):139-47.
32. Winkler T, Hering P, Straube A. Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity. Clinical Neurophysiology. 2010;121(6):957-61.
33. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. The circuitry of the human spinal cord: its role in motor control and movement disorders: Cambridge University Press; 2005.
34. Meunier S, Kwon J, Russmann H, Ravindran S, Mazzocchio R, Cohen L. Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. The Journal of Physiology. 2007;579(2):375-88.
35. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Cossu E, Zilioli R, Simonini M, et al. Postactivation depression changes after robotic-assisted gait training in hemiplegic stroke patients. Gait & posture. 2013.

Plasticité dans la transmission synaptique spinale après injection de toxine botulique chez des patients hémiparétiques spastiques après un AVC

Marjorie Kerzoncuf[1], Laurent Bensoussan[1,2], Jean-Michel Viton[1,2], Alain Delarque[1,2], Jacques Durand[2], Christiane Rossi-Durand[2]

[1]AP-HM, CHU Timone, service de MPR, 13385 Marseille, France

[2]Institut de Neurosciences de la Timone UMR 7289, Aix Marseille Université, CNRS, 13385, Marseille, France

Corresponding author: Marjorie Kerzoncuf
marjorie.kerzoncuf@ap-hm.fr

Résumé :
Introduction
Les effets thérapeutiques des injections intramusculaires de toxine botulinique (BTx-A) sur la spasticité s'expliquent principalement par blocage de la jonction neuromusculaire. La toxine est supposée avoir également une action centrale en affectant l'organisation fonctionnelle du SNC. Le but de l'étude est d'évaluer l'action de la BTx-A sur les réseaux spinaux par l'analyse de la dépression post-activation du réflexe-H du soléaire chez les patients post-AVC présentant une spasticité des membres inférieurs.
Méthodes
Le réflexe-H du soléaire est étudié chez les patients hémiplégiques chroniques avant et trois, six, douze semaines après l'injection BTx-A dans le soléaire. L'amplitude du réflexe est analysée en réponse à une stimulation électrique du nerf tibial à 0,1Hz et 0,5Hz.
Résultats
La post-activation dépression est significativement réduite du côté affecté par rapport au côté sain avant l'injection BTx-A. Trois semaines après l'injection, la post-activation dépression est renforcée dans la jambe parétique et significativement plus élevée qu'en pré-injection.
Conclusion
Le traitement BTx-A restaure la post-activation dépression du réflexe H du soléaire chez les patients post-AVC. La post-activation dépression étant corrélée à la sévérité de la spasticité, on peut supposer que l'efficacité de la BTx-A dans la réadaptation post-AVC est également due à des changements induits dans les réseaux spinaux.

Mots-clefs : Toxine botulique, Post-Activation Dépression du réflexe H, AVC, Spasticité

Introduction

Les injections locales de toxine botulique (BTx-A) sont le traitement de référence de la spasticité focale, en particulier chez les patients présentant des séquelles d'AVC. La BTx-A agit au niveau de la jonction neuromusculaire, en bloquant la libération d'acétylcholine et diminue ainsi la spasticité de façon transitoire. Outre son action locale périphérique, la BTx-A est supposée avoir une action centrale (1-5). Il a été suggéré que la BTx-A, puisse induire une paralysie des fibres musculaires intrafusales des fuseaux neuromusculaires (6-9), ce qui la rendrait susceptible de diminuer la décharge sensorielle et donc d'induire une réorganisation plastique des réseaux moteurs centraux sur lesquels les afférences sensorielles fusoriales projettent. D'autre part, l'expérimentation animale a montré que la BTx-A peut être transportée de façon rétrograde jusqu'au soma des motoneurones et même passer les synapses (10), la rendant ainsi susceptible d'inhiber la transmission synaptique cholinergique au niveau de la moelle épinière, comme cela a été récemment suggéré chez l'Homme (11).

Les effets centraux de la BTx-A ont été étudiés sur différents mécanismes spinaux inhibiteurs, tels que l'inhibition présynaptique (12), l'inhibition réciproque (12-15), l'inhibition récurrente (11), et dans des cas de spasticité secondaire à divers troubles moteurs: accident vasculaire cérébral (9, 11, 13, 15), paralysie cérébrale (16), sclérose en plaques (17), et également dans le cas de la dystonie : dystonie idiopathique, tremblement essentiel, crampe de l'écrivain (8, 14, 18, 19). Jusqu'à présent, les résultats électrophysiologiques sont controversés, probablement en raison de leur hétérogénéité concernant la diversité des pathologies étudiées et la grande variété des mécanismes testés.

À notre connaissance, les effets centraux de la toxine sur le mécanisme de post-activation dépression du réflexe H n'ont pas jamais été recherchés. La post-activation dépression du réflexe H est un mécanisme inhibiteur pré-synaptique qui se traduit par une diminution d'amplitude de la réponse monosynaptique après une précédente activation de la voie réflexe. Elle est sous-tendue par le mécanisme de dépression homosynaptique au niveau de la synapse *Ia*/motoneurone due à une déplétion en neurotransmetteur (20, 21). La post-activation dépression du réflexe H est donc un mécanisme inhibiteur présynaptique qui contrôle l'efficacité de la transmission synaptique dans des conditions physiologiques en fonction de la fréquence de décharge des fibres afférentes primaires. Il permettrait d'éviter que le réflexe d'étirement n'ait un gain trop élevé lors de la contraction volontaire chez le sujet sain. Dans la spasticité, la post-activation dépression est moins prononcée, à savoir que l'amplitude du réflexe H est moins déprimée lorsque l'intervalle inter-stimulation est raccourci (22, 23). Il a été montré

une diminution de la post-activation dépression du réflexe H chez les sujets spastiques présentant des séquelles de sclérose en plaque, de lésions médullaires (24), de paralysie cérébrale (25), d'AVC (15, 22). La réduction de la post-activation dépression au niveau de la synapse *Ia*-motoneurone peut fournir le substrat neuronal de l'exagération du réflexe d'étirement et est supposée être l'un des principaux mécanismes de la spasticité. Il existe une corrélation entre le degré de spasticité clinique et la post-activation dépression du réflexe H (22).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'action centrale de la BTx-A chez des patients présentant une hémiparésie spastique séquellaire d'un AVC par l'étude de la post-activation dépression du réflexe H. Pour cela, la post-activation dépression du réflexe Ha été explorée au niveau du muscle soléaire avant et après les injections de BTx-A au niveau du triceps sural chez des patients hémiplégiques présentant une spasticité du membre inférieur.

Notre hypothèse est que le traitement par BTx-A pourrait rétablir la post-activation dépression du réflexe H en induisant une plasticité synaptique à la synapse *Ia*-motoneurone du fait d'une modulation d'activité des afférences musculaires. Si tel est le cas, l'efficacité de la BTx-A dans la réadaptation post-AVC serait également due à la restauration des anomalies dans la transmission synaptique médullaire.

Matériel et méthodes

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local (Sud-Méditerranée-Marseille) et Aix-Marseille Université (approbation N ° EUDRACT 2013-000600-42) et a reçu l'accord de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Le recrutement des patients et leur évaluation avant et après injection de BTx-A ont été réalisées dans le service de Médecine Physique et de Réadaptation (CHU Timone). Les patients ont été inclus dans le protocole, après avoir donné un consentement éclairé écrit en accord avec la Déclaration d'Helsinki (1975).

Patients

Des patients présentant une hémiparésie spastique séquellaire d'un AVC, en phase chronique, pour lesquels il existe une indication de traitement local de la spasticité par BTx-A au niveau du triceps sural ont été recrutés puis inclus.

Les critères d'inclusion étaient un délai minimum de douze mois après l'AVC, une spasticité des membres inférieurs avec un score Ashworth modifié supérieur ou égal à 2 sur le triceps sural, un intervalle minimal de six mois depuis la dernière injection de BTx-A et un âge

supérieur à 18 ans. Un traitement antérieur de la spasticité par alcoolisation ou chirurgie fonctionnelle au niveau du membre parétique étaient des critères d'exclusion. Les éventuels traitements anti spastiques par voie orale ainsi que le rythme et le contenu des séances de rééducation n'ont pas été modifiés pendant toute la durée du protocole expérimental.

Protocoles d'injection de toxine botulique

Les injections de BTx-A sont réalisées au niveau du triceps sural.

Nous utilisons uniquement la BTx-A, Botox®, Allergan©, à la dilution de 2.5mL pour 100 U Allergan©. La posologie et le nombre d'injections sont adaptés au patient et à l'intensité de la spasticité. Les objectifs des injections locales de BTx-A ont été définis avec les patients avant l'injection et étaient de réduire les accrochages du pied en phase oscillante, de diminuer les cloni et d'améliorer la stabilité de la cheville. Les injections sont réalisées en décubitus dorsal, pied pendant au bord du lit, de manière à ne pas avoir une dorsi-flexion trop importante afin de ne pas déclencher de cloni au cours de la procédure. Le repérage des muscles à traiter se fait sous contrôle électromyographique de stimulation.

Paramètres cliniques

L'examen clinique a été réalisé par le même médecin (parmi les auteurs) pour tous les patients et toutes les sessions expérimentales. Le degré de spasticité du triceps sural selon l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS), la présence de cloni sur le soléaire ou les gastrocnémiens, les amplitudes articulaires passives de flexion talo-crurale et la motricité résiduelle ont été évaluées. Une analyse quantifiée de la marche est réalisée pour chaque patient sur tapis de marche (Gaitrite®) avant et après injection de BTx-A. Des mesures fonctionnelles ont été réalisées par la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) et Functionnal Ambulation Classification (FAC).

Paramètres électrophysiologiques

Le patient est positionné en décubitus ventral, pied pendant au bord de la table d'examen chaque fois que cela est possible. Si le patient ne tolère pas la position en décubitus ventral, il est installé en position demi-assise, en flexion de hanche (80 degrés), flexion de genou (30 degrés), (maintenues par une mousse positionnée sous la cuisse) et discrète extension de talo crurale. Les tests sont réalisés au niveau du membre inférieur atteint et du membre inférieur non atteint, lorsque l'état clinique du patient le permet.

L'EMG de surface du muscle soléaire est recueilli par deux électrodes Ag/AgCl collées sur la peau recouvrant le muscle, séparées de deux cm, l'électrode distale collée trois cm au-dessus de l'insertion du tendon d'Achille. Le signal EMG, amplifié et filtré (30Hz-1KHz), est digitalisé au travers d'une interface (CED 1401 *plus*) à la fréquence d'échantillonnage de 5kHz et le logiciel Spike 2 (CED, UK).

Le réflexe H est induit dans le muscle soléaire par stimulation électrique bipolaire du nerf tibial (durée 1ms) au niveau du creux poplité. En variant l'intensité de stimulation, il est recherché l'amplitude maximale pour l'onde M (Mmax) et celle de l'onde H (Hmax). Lorsque cela est possible, une courbe de recrutement H-M du soléaire a été construite. L'intensité de stimulation est fixée à 25% de l'intensité nécessaire pour obtenir le Mmax ou 50% de l'intensité nécessaire pour obtenir le Hmax, si le Mmax n'a pas pu être obtenu.

L'amplitude du réflexe H du soléaire est analysée en réponse à deux fréquences de stimulation du nerf tibial : 0.1 Hz et 0.5 Hz (26).

Dix stimulations sont appliquées pour chaque fréquence testée. La réponse réflexe moyenne est obtenue par moyennage analogique des réponses aux huit dernières stimulations (les deux premières sont rejetées). L'amplitude de la réponse réflexe est mesurée pic-à-pic. La post-activation dépression du réflexe H est évaluée par le rapport $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$. Un exemple d'enregistrement est illustré dans la figure 1.

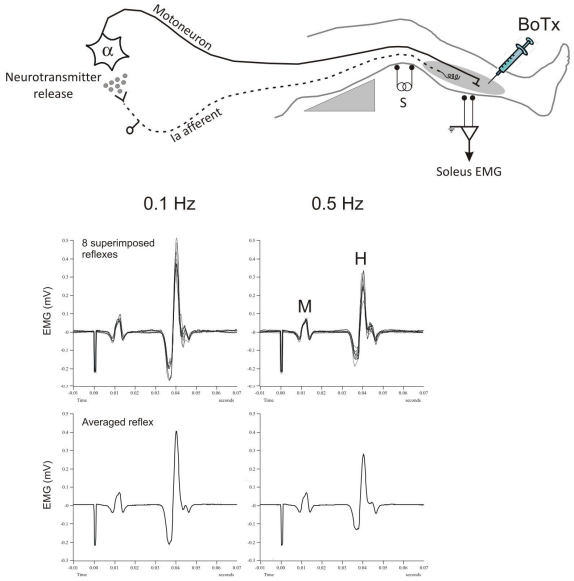


Figure 1 : Dispositif expérimental

Les patients sont installés en décubitus dorsal, le genou maintenu fléchi par un support. La stimulation électrique est appliquée au niveau du nerf tibial au niveau du creux poplité pour obtenir le Réflexe H. L'activité électromyographique de surface est enregistrée au niveau du soléaire avant et après injection de toxine botulique. L'intensité de la stimulation est ajustée pour obtenir les réponses M et H. Un exemple de dépression du réflexe H est illustré. Les réflexes H superposées en réponse à 8 stimuli ainsi que le réflexe moyen correspondant à $H_{0.5Hz}/H_{0.1Hz}$ sont représentés.

Schéma général de l'étude

Les évaluations cliniques et électrophysiologiques ont été réalisées, avant et après injection de BTx-A. Les mesures contrôles, réalisées sur le côté atteint et sur le côté sain, sont recueillies le jour du traitement, juste avant les injections de BTx-A (pré-injection). Puis, les mesures tests, réalisées sur la jambe parétique uniquement, sont répétées trois, six et douze semaines après injection. Ces délais ont été sélectionnés sur la base de l'efficacité reconnue de la toxine qui est considérée maximale autour de trois à quatre semaines (recommandations de l'AFSSAPS). Le test à douze semaines correspond à la fin d'efficacité de la toxine et au délai minimal pour une nouvelle injection. La durée de participation de chaque sujet est de douze semaines.

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en tant que moyenne ± écart-type (SD). Le test de permutation non-paramétrique pour deux échantillons liés (STATXACT 7.0 Cytel Inc., Cambridge, MA, USA) a été utilisé pour comparer la post-activation dépression du réflexe H entre la jambe non-parétique et la jambe parétique avant injection de toxine et pour déterminer s'il y avait une différence significative au niveau de la jambe parétique entre les valeurs avant injection et celles observées aux différents délais testés après injection. Le seuil de significativité des différences statistiques a été fixé à $p < 0.05$.

Résultats

Caractéristiques initiales des patients

Cinq patients présentant une hémiparésie spastique dans les suites d'un AVC en phase chronique (4 hommes et 1 femme, âgés en moyenne de 53,4 ± 8,3) et nécessitant une injection de BTx-A dans les muscles du mollet ont été testés. Les caractéristiques cliniques des patients sont données dans le tableau 1.

	Age	Sexe	AVC	Côté parétique	Delai (mois)	Traitement antispastique	Injections BTx-A préalable	MAS	MIF /126	FAC /7
1	40	M	*Hémorragique*	gauche	53	Baclofène 30 mg/j	1	3	114	5
2	49	F	*Hémorragique*	droit	29	non	4	3	111	5
3	64	M	*Ischémique*	droit	168	Baclofène 60 mg/j	0	3	112	5
4	55	M	*Ischémique*	gauche	72	non	1	4	56	3
5	59	M	*Ischémique*	gauche	43	non	1	3	97	5

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients

Pour chaque patient sont renseignés : l'âge, le sexe, l'origine de la lésion et le côté parétique, le délai entre la survenue de l'AVC et l'injection de toxine botulique, les traitements pharmacologiques potentiels, le nombre d'injection de toxine botulique préalables, la spasticité évaluée par le score d'Ashworth modifié (MAS) (de 0 à 5), la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF), la Functional Ambulation Classification (FAC).

La lésion était hémorragique pour deux patients et ischémique chez trois patients. Le délai moyen depuis l'AVC était de 73 ± 49 mois (29-168 mois). Le score d'Ashworth était de 3 pour tous les patients, sauf un, le patient 4, qui avait une spasticité plus importante et aussi la limitation d'activité la plus importante évaluée par la mesure d'indépendance fonctionnelle. Un seul patient n'a jamais eu d'injection de BTx-A. Les doses de BTx-A, au niveau du soléaire, réparties en deux sites, étaient comprises entre 100 et 150 unités de Botox® Allergan©. Les doses dans les deux gastrocnémiens étaient comprises entre 75 et 50 U Allergan©. La dose maximale injectée pour chaque patient allait de 250 à 300 U Allergan©.

Paramètres cliniques après l'injection

Pour l'ensemble des cinq patients testés, il a été noté une diminution de la spasticité au niveau du triceps sural après injection de BTx-A, avec une diminution du score d'Ashworth de un point à trois semaines par rapport aux valeurs mesurées en pré-injection (tableau 2). Le score d'Ashworth est resté stable à douze semaines pour quatre patients, et a retrouvé sa valeur initiale pour un patient. Une augmentation des amplitudes articulaires passives de la flexion talo crurale a été observée dès la troisième semaine après injection de BTx-A. En ce qui concerne l'analyse cinématique de la marche, il n'a pas été observé de changement notable de la vitesse et de longueur de pas après l'injection de la BTx-A.

MAS	**Patient 1**	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**	**Patient 5**
Pré-injection	3	3	3	4	3
3 semaines	2	2	2	3	2
6 semaines	2	2	2	3	2
12 semaines	3	2	2	3	2
Amplitudes articulaires de flexion talo-crurale genou fléchi (en degrés)	**Patient 1**	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**	**Patient 5**
Pré-injection	+15	+15	+10	-25	+15
3 semaines	+20	+20	+20	-15	+20
6 semaines	+20	+25	+20	-15	+20
12 semaines	+15	+25	+20	-15	+15

MAS : Modified Ashworth Scale

Tableau 2 : Paramètres cliniques en pré-injection et à trois, six et douze semaines post injection de toxine botulique

Post-activation dépression du réflexe H du soléaire

Avant le traitement par BTx-A, la post-activation dépression du réflexe H était significativement plus faible au niveau de la jambe parétique par rapport au côté non-parétique. En effet, l'amplitude du réflexe H en réponse à une fréquence de stimulation de 0,5 Hz était moins déprimée au niveau de la jambe parétique que de la jambe non-parétique. Ce résultat a été retrouvé pour 4 des 5 patients. Le rapport $H_{0.5Hz}$ / $H_{0.1Hz}$ obtenu au niveau du membre parétique et non parétique est illustré dans la figure 2 A. La valeur moyenne du rapport était de 0,82 ± 0,18 pour le côté parétique et 0,61 (± 0,07) pour le côté non-parétique. Cette réduction

de la post-activation dépression du côté parétique est en accord avec les études antérieures (15, 22).

Des changements dans la post-activation dépression ont été observés du côté parétique après injection intramusculaire de BTx-A. La valeur du rapport obtenu au niveau de la jambe parétique avant injection et à trois semaines est représentée pour chaque patient sur la figure 2B. Dans quatre cas, le rapport diminue et tend vers la valeur de la jambe non parétique.

La valeur moyenne du ratio $H_{0.5Hz}$ /$H_{0.1Hz}$ obtenue au cours du suivi au niveau de la jambe parétique sont présentées dans la figure 3. Le ratio du côté parétique était significativement plus petit trois semaines après l'injection (0,69 ± 0,05) qu'avant l'injection (0,82 ± 0,18), ce qui signifie que la post-activation dépression a augmenté du côté parétique trois semaines après l'injection BTx-A. Il reste toutefois sensiblement différent de la valeur obtenue dans le côté non-parétique. Les valeurs à six semaines et douze semaines après l'injection (0,75 ± 0,06 et 0,76 ± 0,21, respectivement) ne diffèrent pas significativement de celles obtenues en pré-injection.

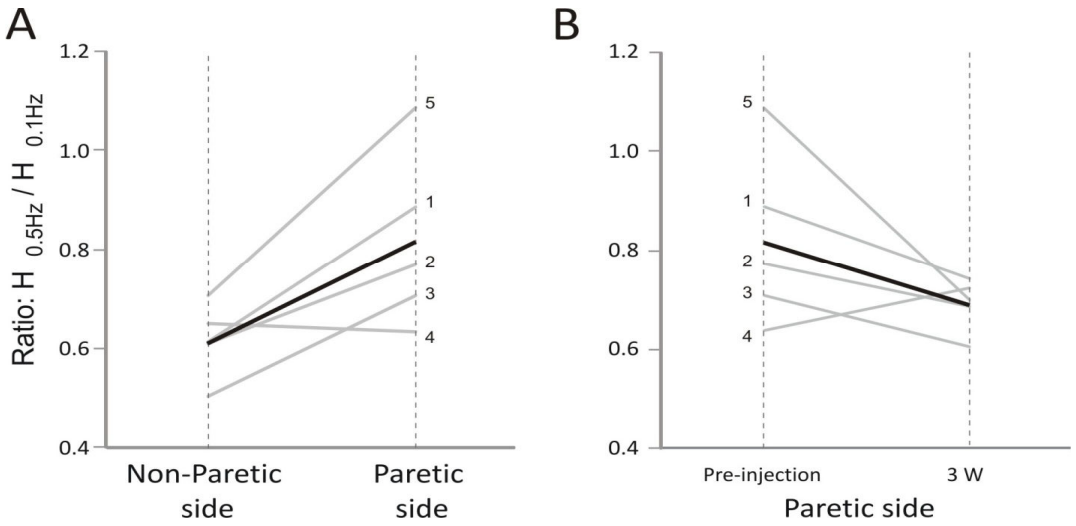


Figure 2 : Modification de la post-activation dépression du réflexe H du soléaire
A: membre parétique vs membre non-parétique, B: pré- vs post-injection au niveau du membre parétique

Les valeurs du ratio $H_{0.5Hz}$/$H_{0.1Hz}$ sont représentées pour chaque patient en gris, la moyenne est représentée en noir. En pré-injection (A), la post-activation dépression du réflexe H du soléaire est diminuée au niveau du membre parétique par rapport au membre non parétique. Trois semaines après injection (B), la post-activation dépression du réflexe H au niveau du membre parétique est augmentée et tend vers les valeurs obtenues au niveau du membre non parétique. Ces résultats sont retrouvés chez tous les patients à l'exception du patient 4.

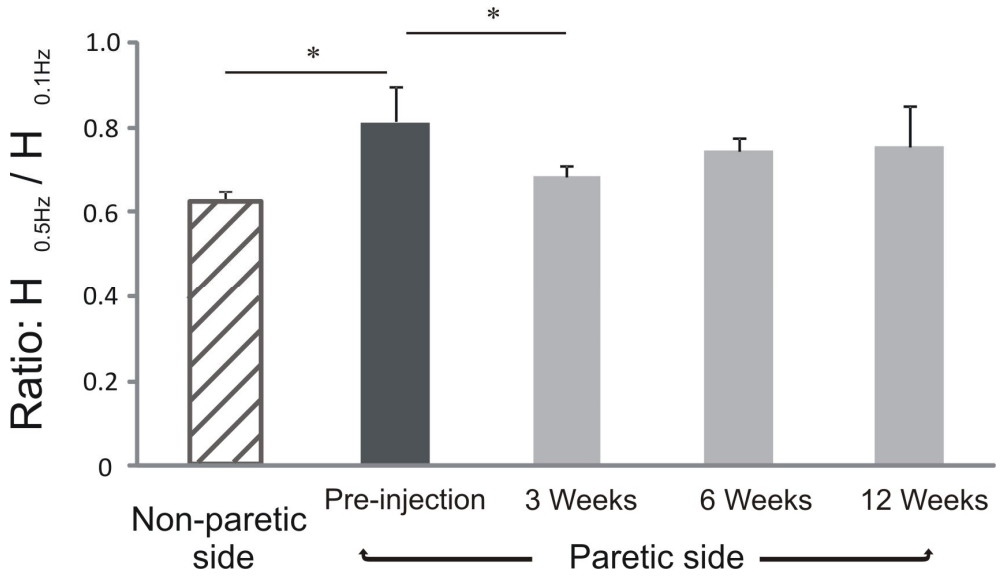


Figure 3 : Restauration de la post-activation dépression du réflexe H après injection de toxine botulique.

Le graphique illustre les valeurs moyennes obtenues pour cinq patients, avant (en noir) et après injection de toxine botulique (en gris) au niveau du membre parétique. La valeur contrôle, obtenue en pré injection au niveau du membre parétique est représentée (en rayé). Le ratio, qui était significativement plus élevé au niveau de la jambe parétique par rapport à la jambe non parétique avant injection, est significativement réduit trois semaines après injection ($p< 0.05$) et tend à se rapprocher des valeurs contrôle. Il n'a pas été retrouvé de différences significatives à six et douze semaines de l'injection.

Discussion

La spasticité, lorsqu'elle est présente au niveau des muscles extenseurs de la cheville chez des patients présentant des séquelles d'AVC en phase chronique, peut entraîner des déformations du pied en varus équin, qui est l'une des principales causes des troubles de l'équilibre et de la marche (27). La réduction de l'hypertonie du triceps sural après injection de BTx-A peut favoriser les activités quotidiennes et notamment la marche. Le but de l'étude était d'explorer l'action centrale de la BTx-A afin de permettre une meilleure compréhension de ses effets thérapeutiques.

Nos résultats montrent que la post-activation dépression du réflexe H du soléaire, évaluée comme la dépression du réflexe H en réponse à des fréquences de stimulation basses du nerf, est affectée au niveau de la jambe parétique chez les patients hémiparétiques spastiques post-AVC, après une injection intramusculaire de BTx-A dans le muscle soléaire. Ceci est en faveur

d'une action centrale de la BTx-A sur les réseaux spinaux. Avant injection de BTx-A, la post-activation dépression du réflexe H du soléaire est plus faible au niveau du membre parétique par rapport au membre parétique ce qui est concordant avec les données de la littérature (15, 22). Après injection de BTx-A, la post-activation dépression est renforcée et tend à se rapprocher, trois semaines après l'injection, des valeurs obtenues au membre non parétique. Ces résultats, bien qu'obtenus à partir d'un petit nombre de patients, suggèrent que la BTx-A restaure la post-activation dépression du réflexe H du soléaire réflexe chez les patients hémiparétiques spastiques après un AVC.

La toxine botulique affecte la transmission synaptique au niveau de la synapse Ia/motoneurone

Les études chez les patients spastiques ont révélé que de nombreux mécanismes spinaux inhibiteurs qui commandent la décharge du motoneurone sont réduits, ce qui peut contribuer à l'hyperexcitabilité de la voie réflexe monosynaptique qui caractérise la spasticité. Cependant, leur implication effective dans la spasticité reste controversée en raison de la complexité des mécanismes physiopathologiques. Le seul mécanisme dont le dysfonctionnement semble en fait contribuer au développement de la spasticité est la post-activation dépression du réflexe H (22). En effet, il est le seul mécanisme qui est réduit dans la spasticité, quel que soit son étiologie, que ce soit dans le cas de sclérose en plaques, de lésions de la moelle épinière (24), de paralysie cérébrale (25) ou d'AVC (15, 22). Chez les patients post-AVC, une réduction de la post-activation dépression du réflexe H a été démontré au niveau des muscles fléchisseurs du poignet et au niveau du soléaire du côté hémiplégique, alors que la post-activation dépression n'était pas différente de celle obtenue chez des sujets contrôles du côté non parétique (15, 22). Lamy et al (2009) (22) ont démontré que la post-activation dépression est réduite après un AVC chez les patients spastiques mais pas chez les patients non spastiques et qu'il existe une corrélation entre la sévérité de la spasticité évaluée par le score Ashworth et la réduction de la post-activation dépression du réflexe H sur le côté atteint. Ceci suggère que les anomalies de la

post-activation dépression du réflexe H contribuent à la physiopathologie de la spasticité chez les patients post-AVC. La question de savoir si ce mécanisme spinal est affecté par la BTx-A, qui est le principal traitement de la spasticité focale due après un AVC, n'avait pas encore été abordée. Notre étude montre que la post-activation dépression du réflexe H est rétablie après une injection intramusculaire de BTx-A, ce qui suggère que l'efficacité de la BTx-A dans la diminution de la spasticité peut aussi être due à son effet central.

Chez l'homme, plusieurs études ont exploré les conséquences neurophysiologiques de la BTx-A dans différents mécanismes spinaux inhibiteurs et, jusqu'à présent, les résultats électrophysiologiques restent controversés, probablement en raison de la diversité des pathologies motrices sur lesquelles les études ont été menées, des différents mécanismes physiologiques testés et de la variété des protocoles d'injection de toxine utilisés dans les études (12-14, 16-19). Par exemple, des changements dans la transmission de la voie de l'inhibition réciproque *Ia* au niveau des muscles de l'avant-bras ont été rapportés après l'injection intramusculaire de BTx-A dans la dystonie spastique (12), mais pas chez les patients atteints de tremblement essentiel (14), ni chez les patients victimes d'AVC (13). En revanche, les mécanismes de l'inhibition réciproque et de l'inhibition récurrente sont affectés au niveau lombaire après injection de BTx-A dans les muscles extenseurs de la cheville chez les atteints présentant des séquelles d'AVC (11, 15). Notre étude montre que la post-activation dépression du réflexe H du soléaire est également affectée. La post-activation dépression du réflexe H est sous tendue par le mécanisme de dépression homosynaptique, qui correspond à une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique au niveau de la synapse mettant en jeu les afférences *Ia* et le motoneurone, en raison de l'épuisement en neurotransmetteurs au niveau des terminaisons sensorielles *Ia* suite à une activation préalable (21, 28). Il peut donc être supposé qu'il existe une plasticité synaptique au niveau de la synapse *Ia* / motoneurones après injection intramusculaire de BTx-A et que l'efficacité de la BTx-A dans la rééducation et la réhabilitation

post-AVC serait également due à la restauration des anomalies dans la transmission synaptique spinale.

Mécanismes potentiellement impliqués dans les modifications de la post-activation dépression du réflexe H après injection de toxine botulique

La post-activation dépression du réflexe H est lié à la fréquence de décharge des terminaisons sensorielles et est sous tendue par la dépression homosynaptique se produisant au niveau des terminaisons afférentes *Ia*. La dépression homosynaptique est réduite lors de la contraction volontaire (28). Une explication probable à cette réduction est que, du fait de la coactivation α-γ, la fréquence de décharge des afférences *Ia* est élevée et ne permet plus de maintenir un renouvellement et une libération de neurotransmetteurs qui se retrouvent ainsi ralentis. Par conséquent, la réponse test est comparativement moins déprimée et la post-activation dépression du réflexe H obtenue est plus basse. Du fait du tonus excessif qui caractérise la spasticité, le fond de décharge dans les afférences *Ia* serait plus élevé chez les patients spastiques que chez les sujets sains, ce qui peut expliquer la réduction de la post-activation dépression du réflexe H. Nos résultats, qui montrent un renforcement de la post-activation dépression du réflexe H du soléaire, suggèrent que la fréquence de décharge des afférences fusoriales *Ia* diminuerait après injection intramusculaire de BTx-A, ce qui est en faveur d'une action de la BTx-A sur les fuseaux neuromusculaires. En effet, le blocage cholinergique des fibres musculaires intrafusales par la BTx-A réduirait la sensibilité mécanique du fuseau musculaire et réduirait ainsi la décharge de repos des afférences *Ia*. L'action de la BTx-A sur les terminaisons γ-motoneurone a été mise en évidence chez le rat (6) et est fortement suggéré chez l'homme, en particulier par la suppression du réflexe tonique vibratoire à la suite d'injection intramusculaire de BTx-A chez des patients présentant une dystonie ou des séquelles d'AVC (8, 9). En bloquant la transmission neuromusculaire γ, la BTx-A est donc susceptible de diminuer l'activité des afférences fusoriales *Ia*, ce qui peut en retour provoquer

des changements dans la transmission des afférences *Ia*. Par conséquent, la BTx-A pourrait agir sur la post-activation dépression du réflexe H et donc sur le fonctionnement des réseaux spinaux de façon indirecte par l'intermédiaire de son action sur les fibres musculaires intrafusales.

Bien que notre étude soutient une action centrale de la BTx-A par un blocage des motoneurones γ, il ne peut être exclu que la BTx-A puisse également affecter l'activité centrale par transport rétrograde le long des axones moteurs et transcytose, comme cela a été démontré chez l'animal (10, 29). Il faut cependant noter que les doses et concentrations utilisées dans les expérimentations animales sont beaucoup plus élevées que celles utilisées chez l'Homme dans la pratique clinique (4). Chez les patients spastiques après un AVC, Marchand-Pauvert et al (2012) (11) ont récemment étudié les effets de la BTx-A sur l'inhibition récurrente de Renshaw, et sont arrivés à la conclusion que le transport rétrograde était le seul mécanisme possible pour expliquer la diminution observée de l'inhibition récurrente après injection intramusculaire de BTX-A, du fait que cette voie inhibitrice est di-synaptique.

Aspects cliniques

Dans la plupart des études sur les effets centraux de la BTx-A, les effets ont été évalués environ un mois après l'injection, qui est le délai pour un bénéfice clinique maximal (30) Dans notre étude, trois temps post-injection ont été testés (trois, six et douze semaines) et l'effet de l'injection de BTx-A sur la post-activation dépression du réflexe Ha été observé seulement trois semaines après l'injection. Nous avons également noté une diminution de la spasticité évaluée par le score d'Ashworth trois semaines après l'injection.

Des changements de la post activation du réflexe H du soléaire après injection de BTx-A ont été observés pour quatre des cinq patients testés. Le patient 4 pour lequel aucune restauration de la post-activation dépression du réflexe H n'a été observée, est celui qui présentait les séquelles les plus graves. Dans une étude recherchant les effets possibles de la BTx-A sur les synapses fusimotrices, Trompetto et al (2008) (9) ont testé le réflexe tonique vibratoire au

niveau du membre supérieur chez des sujets hémiplégique spastiques après un AVC et ont constaté que le réflexe tonique vibratoire était affecté après injection de BTx-A seulement chez les patients présentant une motricité résiduelle avant le traitement. Ces résultats suggèrent que l'intégrité du couplage alpha-gamma, qui pourrait être interrompu chez les patients présentant une atteinte sévère et aucune motricité résiduelle, est nécessaire pour l'action de la BTx-A sur les fibres intrafusales. Le déficit moteur grave et les mouvements volontaires restreints du patient 4 pourraient donc expliquer l'absence d'effets de la BTx-A. Cette hypothèse est étayée par le fait que la post-activation dépression du réflexe H est sous fort contrôle descendant (31, 32), ce qui signifie que les influences supraspinales sur ce mécanisme spinal peuvent être supprimées en cas de déficit moteur grave secondaire à un AVC.

Comme l'ont souligné Pierrot-Deseilligny et Burke (2005) (33), la réduction de la post-activation dépression du réflexe H dans la spasticité peut être une conséquence de la non utilisation du fait de la déficience motrice. En outre, il a été montré une augmentation de la post-activation dépression du réflexe H après un entrainement sur un cycloergomètre chez le sujet sain (34) et une restauration de la post-activation dépression du réflexe H par l'exercice physique chez des patients présentant des séquelles d'AVC (35). Par conséquent, il ne peut être exclu que le renforcement de la post-activation dépression du réflexe H observée dans notre étude peut être indirect, dû à une amélioration de la motricité résultant de la diminution de l'hypertonie musculaire après BTx-A. Cependant, l'absence de changements notables retrouvés dans les paramètres cliniques et dans les activités évaluées après injection de BTx-A ne semble pas soutenir cette hypothèse.

Conclusion

La post-activation dépression du réflexe H du soléaire, qui est réduite sur la jambe parétique chez des patients hémiparétiques spastiques est renforcée trois semaines après l'injection intramusculaire de BTx-A au niveau du triceps sural. Cette étude suggère que la BTx-A induit

une plasticité synaptique au niveau des réseaux spinaux qui conduit à des changements dans la dépression homosynaptique à la synapse *Ia*-motoneurones et une restauration de la post-activation dépression du réflexe H. L'action centrale de la BTx-A est supposée être médiée par des changements d'activité des afférentes musculaires, probablement via un blocage de la jonction neuromusculaire intrafusale. Ceci est susceptible de réduire l'efficacité synaptique des trains d'impulsions *Ia* et peut contribuer à réduire la contraction musculaire excessive qui caractérise la spasticité. On peut donc supposer que l'efficacité de la BTx-A dans le soulagement de la spasticité post-AVC des patients est due non seulement à son action périphérique, mais également à son effet central sur les réseaux moteurs spinaux.

Références

1. Currà A, Trompetto C, Abbruzzese G, Berardelli A. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. Movement disorders. 2004;19(S8):S60-S4.
2. Gracies JM. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. Movement Disorders. 2004;19(S8):S120-S8.
3. Palomar FJ, Mir P. Neurophysiological changes after intramuscular injection of botulinum toxin. Clinical Neurophysiology. 2012;123(1):54-60.
4. Caleo M, Antonucci F, Restani L, Mazzocchio R. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? Journal of neurochemistry. 2009;109(1):15-24.
5. Krishnan R. Botulinum toxin: from spasticity reliever to a neuromotor re-learning tool. International journal of neuroscience. 2005;115(10):1451-67.
6. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. Muscle & nerve. 1996;19(4):488-96.
7. Rosales R, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. European Journal of Neurology. 2010;17(s1):71-80.
8. Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Berardelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. Movement Disorders. 2006;21(6):777-82.
9. Trompetto C, Bove M, Avanzino L, Francavilla G, Berardelli A, Abbruzzese G. Intrafusal effects of botulinum toxin in post-stroke upper limb spasticity. European Journal of Neurology. 2008;15(4):367-70.
10. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. The Journal of Neuroscience. 2008;28(14):3689-96.
11. Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, Dominici F, Rossi A, Mazzocchio R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. The Journal of Physiology. 2012:1-13.
12. Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. Brain. 1995;118:801-7.
13. Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Roberto ML, Picciolo G, et al. Botulinum toxin in upper limb spasticity: study of reciprocal inhibition between forearm muscles. NeuroReport. 1997;8(14):3039-44.
14. Modugno N, Priori A, Berardelli A, Vacca L, Mercuri B, Manfredi M. Botulinum toxin restores presynaptic inhibition of group Ia afferents in patients with essential tremor. Muscle & Nerve. 1998;21(12):1701-5.
15. Aymard C, Katz R, Lafitte C, Lo E, Pénicaud A, Pradat-Diehl P, et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression A comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. Brain. 2000;123(8):1688-702.
16. Frascarelli F, Di Rosa G, Bisozzi E, Castelli E, Santilli V. Neurophysiological changes induced by the botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. European Journal of Paediatric Neurology. 2011;15(1):59-64.
17. Pauri F, Boffa L, Cassetta E, Pasqualetti P, Rossini PM. Botulinum toxin type-A treatment in spastic paraparesis: a neurophysiological study. Journal of the Neurological Sciences. 2000;181(1):89-97.
18. Naumann M, Reiners K. Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin. Brain. 1997;120(3):409-16.
19. Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, Elek J, Dengler R. Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. Clinical Neurophysiology. 2001;112(4):636-40.

20. Hultborn H, Illert M, Nielsen J, Paul A, Ballegaard M, Wiese H. On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. Experimental Brain Research. 1996;108(3):450-62.
21. Rossi-Durand C, Jones KE, Adams S, Bawa P. Comparison of the depression of H-reflexes following previous activation in upper and lower limb muscles in human subjects. Experimental brain research. 1999;126(1):117-27.
22. Lamy J-C, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. Brain. 2009;132(3):734-48.
23. Nielsen J, Petersen N, Crone C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. Brain. 1995;118(4):995-1004.
24. Grey MJ, Klinge K, Crone C, Lorentzen J, Biering-Sørensen F, Ravnborg M, et al. Post-activation depression of soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. Experimental Brain Research. 2008;185(2):189-97.
25. Achache V, Roche N, Lamy J-C, Boakye M, Lackmy A, Gastal A, et al. Transmission within several spinal pathways in adults with cerebral palsy. Brain. 2010;133(5):1470-83.
26. Curtis D, Eccles J. Synaptic action during and after repetitive stimulation. The Journal of physiology. 1960;150(2):374.
27. Bensoussan L, Mesure S, Viton J-M, Delarque A. Kinematic and kinetic asymmetries in hemiplegic patients' gait initiation patterns. Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine. 2006;38(5):287.
28. Hultborn H, Nielsen JB. Modulation of transmitter release from Ia afferents by their preceding activity–a 'postactivation depression'. Presynaptic inhibition and neural control. 1998:178-91.
29. Wiegand H, Erdmann G, Wellhöner H. 125 I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 1976;292(2):161-5.
30. Simon O, Yelnik A. Managing spasticity with drugs. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2010;46(3):401-10.
31. Raoul S, Roualdes V, Deligny C, Leduc D, Lamy J-C, Lackmy-Vallée A, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses spinal motoneuron activity in parkinsonian patients. Brain. 2012;135(1):139-47.
32. Winkler T, Hering P, Straube A. Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity. Clinical Neurophysiology. 2010;121(6):957-61.
33. Pierrot-Deseilligny E, Burke D. The circuitry of the human spinal cord: its role in motor control and movement disorders: Cambridge University Press; 2005.
34. Meunier S, Kwon J, Russmann H, Ravindran S, Mazzocchio R, Cohen L. Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. The Journal of Physiology. 2007;579(2):375-88.
35. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Cossu E, Zilioli R, Simonini M, et al. Postactivation depression changes after robotic-assisted gait training in hemiplegic stroke patients. Gait & posture. 2013.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Effets centraux de la toxine botulique :
Approche neurophysiologique chez le patient hémiplégique spastique après un AVC

Mots-clefs : Toxine botulique, Post-Activation Dépression du réflexe H, AVC, Spasticité

Introduction
Les effets thérapeutiques des injections intramusculaires de toxine botulinique (BTx) sur la spasticité s'expliquent principalement par blocage de la jonction neuromusculaire. La toxine est supposée avoir également une action centrale en affectant l'organisation fonctionnelle du SNC. Le but de l'étude est d'évaluer l'action de la BTx sur les réseaux spinaux par l'analyse de la dépression post- activation (Post-AD) du réflexe-H du soléaire chez les patients post-AVC présentant une spasticité des membres inférieurs.

Méthodes
Le réflexe-H du soléaire est étudié chez les patients hémiplégiques chroniques avant et 3, 6, 12 semaines après l'injection BTx dans le soléaire. L'amplitude du réflexe est analysée en réponse à une stimulation électrique du nerf tibial à 0,1 Hz et 0,5 Hz. La post-activation est évaluée par le ratio $H_{0,5\ Hz}/H_{0,1\ Hz}$.

Résultats
La Post-AD est significativement réduite du côté affecté par rapport au côté sain avant l'injection BTx. Trois semaines après l'injection, la Post-AD est renforcée dans la jambe parétique et significativement plus élevée qu'en pré-injection.

Conclusion
Le traitement BTx restaure la Post-AD du réflexe H du soléaire chez les patients post-AVC. La Post-AD étant corrélée à la sévérité de la spasticité, on peut supposer que l'efficacité de la BTx dans la réadaptation post-AVC est également due à des changements induits dans les réseaux spinaux.

Central effects of botulinum toxin:
Neurophysiological study in post-stroke patients with lower limb spasticity

Key words: H reflex, botulinum toxin, post-activation depression, stroke, spasticity

Introduction
The therapeutic effects of intramuscular injections of Botulinum toxin type A (BTx) on spasticity can be largely explained by its blocking action at the neuromuscular junction. BTx is assumed to also have a central action by affecting the functional organization of the CNS. The aim of the present study is to assess the action of BTx on spinal motor networks by investigating the post-activation depression (Post-AD) of the soleus H-reflex in post-stroke patients presenting lower limb spasticity.

Methods
Soleus H-reflex was investigated in chronic hemiplegic patients before and 3, 6, 12 weeks after BTx-injections in soleus. H-reflex amplitude was analyzed in response to electrical stimulation of the tibial nerve at 0.1 Hz and 0.5 Hz. Post-AD was quantified as the ratio $H_{0.5\ Hz}/H_{0.1\ Hz}$.

Results
The Post-AD was significantly reduced in the affected side compared to the non-affected side before BTx injection. Three weeks after injection, the Post-AD was reinforced in the paretic leg and significantly higher than in pre-injection condition.

Conclusion
BTx-treatment restores the Post-AD of soleus H-reflex in post-stoke paretic patients. As Post-AD amount is correlated to the severity of spasticity, it can be assumed that BTx's effectiveness in post-stroke rehabilitation is also due to induced-changes in spinal motor networks.