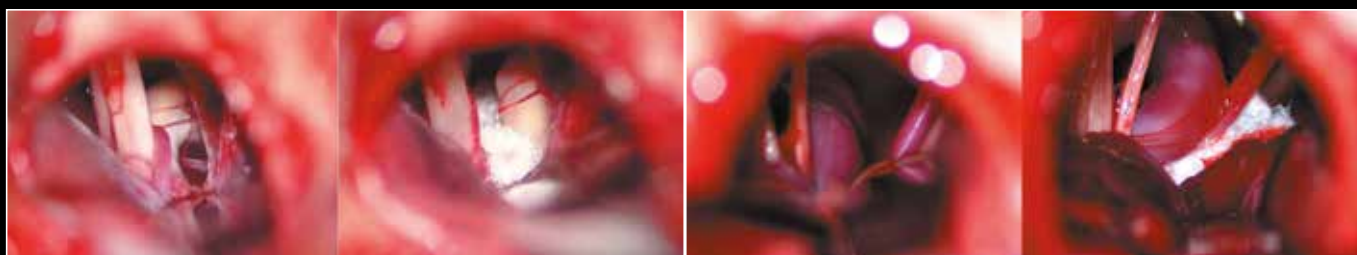


NEUROLOGIES

REVUE PLURIDISCIPLINAIRE EN NEUROLOGIE

LE TRAITEMENT DU SPASME HÉMIFACIAL PRIMAIRE La place de la chirurgie

Caroline Le Guerinel, Jean-Pascal Lefaucheur



Aspect peropératoire du conflit avant et après décompression.

FOCUS

Évaluation et prise en charge des troubles urinaires, anorectaux et génito-sexuels après un accident vasculaire cérébral

Rebecca Haddad, Claire Hentzen, Gérard Amarenco, Gilberte Robain

LE POINT SUR

Les indications des injections de toxine botulique dans la maladie de Parkinson

Alexandre Kreisler

THÉRAPEUTIQUE

État des lieux de l'utilisation des biosimilaires dans les pathologies neurologiques

Nicolas Collongues

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier
 • Rédactrices : Léna Pedon, Julie Desriac • Secrétaire de rédaction : Valérie Bansillon • Directrice des opérations : Gracia Bejjani • Assistante de production : Cécile Jeannin • Rédacteur graphiste : Zoé Barbanneau • Maquette : Élodie Lecomte • Directrice clientèle : Emmanuelle Annasse • Service Abonnements : Claire Voncken • Impression : Imprimerie de Compiègne, 2 Av Berthelot, ZAC de Mercières BP60524 - 60205 Compiègne Cedex

▷ RÉDACTEURS EN CHEF

Dr Céline Louapre (Paris)
 Pr Franck Semah (Lille).

▷ COMITÉ DE RÉDACTION

Pr Stéphane Auvin (Paris), Pr Yannick Béjot (Dijon), Dr Stéphanie Bombois (Lille), Dr Bertrand Bourre (Rouen), Dr Mikael Cohen (Nice), Dr Benjamin Cretin (Strasbourg), Pr Emmanuel Flamand-Roze (Paris), Dr Antoine Gueguen (Paris), Dr Rebecca Haddad (Paris), Dr Christine Lebrun-Frény (Nice), Pr Florence Le Jeune (Rennes), Dr Christian Lucas (Lille), Dr Romain Marignier (Lyon), Pr Christelle Monaca Charley (Lille), Dr Alexandre Morin (Paris), Pr Yann Péréon (Nantes), Pr Sylvain Rheims (Lyon), Pr Sébastien Richard (Nancy), Dr Catherine Thomas-Antérion (Lyon), Pr Eric Thouvenot (Nîmes), Pr Louise Tyvaert (Nancy), Pr Hélène Zéphir (Lille).

▷ COMITÉ D'ORGANISATION DES RENCONTRES DE NEUROLOGIES

Dr Mathieu Anheim (Strasbourg), Pr Yannick Béjot (Dijon), Dr Stéphanie Bombois (Lille), Pr Kévin Buffenoir (Nantes), Dr Mikael Cohen (Nice), Dr Bernard Croisile (Lyon), Dr Thomas de Broucker (Saint-Denis), Pr Philippe Derambure (Lille), Pr Jérôme de Sèze (Strasbourg), Dr Sophie Drapier (Rennes), Dr Constance Flamand-Roze (Paris), Pr Emmanuel Flamand-Roze (Paris), Dr Marie Giroit (Lille), Dr Cécile Hubsch (Paris), Dr Laurent Laloum (Paris), Dr Christine Lebrun-Frény (Nice), Pr Florence Le Jeune (Rennes), Dr Christian Lucas (Lille), Pr David Maltête (Rouen), Pr Yann Péréon (Nantes), Dr Alexia Potet (Reims), Pr Sylvain Rheims (Lyon), Dr Catherine Thomas-Antérion (Lyon), Pr Marc Vérin (Rennes).

▷ COMITÉ DE LECTURE

Dr Caroline Arquiza (Montpellier), Dr Nadine Attal (Boulogne), Pr Nadia Bahi-Buisson (Paris), Pr Franck Baylé (Paris), Dr Catherine Belin (Bobigny), Dr Florent Borgel (Grenoble), Pr Emmanuel Broussolle (Lyon), Dr Catherine Chiron (Paris), Pr Christophe Cognard (Toulouse), Dr Bernard Croisile (Lyon), Pr Philippe Decq (Cléchy), Pr Philippe Derambure (Lille), Pr David Devos (Lille), Dr Michel Dib (Paris), Dr Valérie Domigo (Montpellier), Dr Thierry Dubard (Reims), Pr Franck Durif (Clermont-Ferrand), Dr Marie Giroit (Lille), Dr Olivier Gout (Paris), Dr Gilles Huberfeld (Paris), Dr Laurent Laloum (Paris), Dr Michel Lantéri-Minet (Nice), Dr David Laplaud (Nantes), Pr Dominique Mazevet (Paris), Dr Caroline Papeix (Paris), Pr Pascale Pradat-Diehl (Paris), Pr Bruno Stankoff (Paris), Dr Tatiana Witjas (Marseille), Pr Mathieu Zuber (Paris).

▷ COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr David Adams, Pr Philippe Azouvi, Pr Jean-Philippe Azulay, Dr Gérard Besson, Dr Arnaud Biraben, Pr William Camu, Pr Mathieu Ceccaldi, Pr François Chollet, Pr Michel Clanet, Pr Philippe Damier, Dr Hubert Déchy, Pr Didier Dormont, Pr Gilles Edan, Dr Marie-Odile Habert, Dr Lucie Hertz-Panier, Dr Pierre Hinault, Dr Gilles Lavernhe, Dr Denis Le Bihan, Pr Olivier Lyon-Caen, Pr Jean-Louis Mas, Dr Patrick Metais, Pr Jean-Philippe Neau, Pr Jean Pelletier, Dr Danièle Ranoux, Pr Jean Régis, Dr Pascal Rémy, Pr Yves Samson, Pr Pierre Thomas, Pr Emmanuel Touzé, Pr Pierre Vera, Pr Marc Verny, Pr Hervé Vespignani, Dr France Woimant.

Neurologies est une publication
 ©Expressions Santé SAS

2, rue de la Roquette, Passage du Cheval Blanc,
 Cour de Mai 75011 Paris - Tél. : 01 49 29 29 29 -
 E-mail : neurologies@expressiongroupe.fr
 RCS Paris B 394 829 543

N° de Commission paritaire : 0124T78155
 ISSN : 1287-9118

Mensuel : 10 numéros par an / Prix de l'abonnement : 85 €

Les articles de *Neurologies* sont publiés sous la responsabilité de leurs auteurs. Toute reproduction, même partielle, sans le consentement de l'auteur et de la revue, est illicite et constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

L'équipe de rédacteurs scientifiques intégrée à la rédaction et la validation systématique par les auteurs et le rédacteur en chef garantissent la qualité des articles de la revue *Neurologies*. *Neurologies* répond aux critères d'exigence de la presse :

- Distinction des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels par rapport aux articles scientifiques.
- Déclaration des liens d'intérêt demandée aux auteurs.
- Membre du SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professionnels de santé).
- Accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse).

— ZOOM SUR P. 90

Le traitement du spasme hémifacial primaire
 La place de la chirurgie

Caroline Le Guerinel (Paris), Jean-Pascal Lefaucheur (Créteil)

— LE POINT SUR P. 96

Maladie de Parkinson
 Quelles sont les indications des injections de toxine botulique ?

Alexandre Kreisler (Lille)

— FOCUS P. 103

Troubles urinaires, anorectaux et génito-sexuels
 après un accident vasculaire cérébral
 Évaluation et prise en charge

Rebecca Haddad (Paris), Claire Hentzen (Paris),
 Gérard Amarenco (Paris), Gilberte Robain (Paris)

— PHARMACOVIGILANCE P. 110

- Grossesse – Rappel du bon usage du modafinil en cas de grossesse
- Douleur – Antalgiques opioïdes : état des lieux de la consommation en France

— THÉRAPEUTIQUE P. 113

Les biosimilaires en neurologie
 État des lieux

Nicolas Collongues (Strasbourg)

— RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE P. 102

— BULLETIN D'ABONNEMENT P. 108

— ACTUALITÉ P. 111

— NEUROAGENDA P. 117



Retrouvez-nous sur
www.neurologies.fr
 Consultez la bibliothèque numérique

Assemblés à cette publication :
 2 bulletins d'abonnement (2 pages chacun).
 Images de couverture : © DR

LE TRAITEMENT DU SPASME HÉMIFACIAL PRIMAIRE

La place de la chirurgie



Caroline Le Guerinel*, Jean-Pascal Lefaucheur**

Résumé

Le spasme hémifacial primaire (SHFp) est une affection chronique aboutissant le plus souvent à un handicap psychosocial sévère et à une dégradation de la qualité de vie. Il peut généralement être contrôlé par des injections répétées de toxine botulique, dont l'efficacité est transitoire et peut être accompagnée d'effets secondaires parfois invalidants. Il n'existe aucun traitement médical curatif.

Le SHFp est dans presque tous les cas dû à un conflit vasculo-nerveux pouvant bénéficier d'un

traitement chirurgical par décompression vasculaire microchirurgicale qui en constitue le seul traitement définitif, avec un taux de succès à long terme de plus de 90 %. L'abord chirurgical de l'angle ponto-cérébelleux comporte un risque d'atteinte de plusieurs nerfs crâniens pouvant être sévère, mais le taux de complications permanentes reste inférieur à 3 %. Le traitement chirurgical du SHFp devrait donc systématiquement être considéré dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Abstract

The surgery in the treatment of primary hemifacial spasm

Primary hemifacial spasm (pHFS) is a hyperactive cranial nerve syndrome, causing social and psychological distress with a major impact on the quality of life. At first, botulinum toxin can be useful for the treatment of HFS. However, the effects of the toxin are transient and are frequently accompanied by disabling side effects.

pHFS is almost always due to arterial compression of the facial nerve in the root exit zone of the brainstem. Microvascular decompression is the only curative treatment of HFS and has proven to have a high success rate (> 90%) with few complications and long term sequelae. It should always be considered for those patients.

Le spasme hémifacial primaire est une affection neurologique chronique, caractérisée par la survenue de spasmes tonico-cloniques involontaires paroxystiques, strictement limités au territoire moteur du nerf facial et d'un seul côté. Il est presque tou-

jours causé par un conflit vasculo-nerveux sur le nerf facial [1].

DIAGNOSTIC

Le SHFp débute le plus souvent vers 40-50 ans, avec une légère prédominance féminine. Le côté gauche est deux fois plus souvent atteint que le droit. On note une incidence légèrement plus importante dans les populations

asiatiques.

Généralement, les spasmes sont initialement localisés à la région péri-oculaire. Ils peuvent être très brefs et localisés. Le plus souvent, la symptomatologie s'aggrave progressivement : les spasmes surviennent alors par salves répétées, avec une phase tonique prolongée, et s'étendent à tous les groupes musculaires de l'hémiface.

Selon certains patients, l'anxiété,

*Service de neurochirurgie, Fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Paris
**Service de neurophysiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

le stress, la fatigue, la mastication, le rire, peuvent aggraver la symptomatologie.

Trois critères sont indispensables au diagnostic du SHFp :

- le spasme n'est pas secondaire à une paralysie faciale,
- il ne touche que les groupes musculaires innervés par le nerf facial,
- les explorations complémentaires sont normales en dehors de la traduction électroneuromyographique du spasme et de l'existence d'un conflit vasculo-nerveux à l'IRM.

L'enregistrement électroneuromyographique du nerf facial dans les SHFp retrouve des anomalies pathognomoniques qui permettent ainsi d'en affirmer le caractère primaire lorsqu'il existe un doute diagnostique [2].

Le SHFp est caractérisé par la présence d'une « **diffusion latérale** » des réponses motrices. Cette « **propagation latérale** » anormale se traduit par l'enregistrement de réponses motrices dans le territoire facial supérieur à la stimulation du nerf facial inférieur et dans le territoire facial inférieur à la stimulation du nerf facial supérieur (Fig. 1).

Le SHF primaire est quasiment toujours associé à un ou plusieurs conflits vasculo-nerveux. Dans la grande majorité des cas, celui-ci est localisé à la zone d'émergence du nerf, juste au contact du tronc cérébral.

La réalisation d'une IRM cérébrale permet donc d'une part d'exclure un spasme hémifacial secondaire, et d'autre part de visualiser et de classer anatomiquement le conflit. Il est important dans ce but de veiller à réaliser les séquences adéquates : 3D T2 haute résolution (CISS 3D) qui permet la visualisation des nerfs et des vaisseaux

À RETENIR

- > Le spasme hémifacial primaire est une affection chronique aboutissant souvent à un handicap social et une altération de la qualité de vie des patients.
- > Il n'y a pas de traitement médical curatif.
- > La décompression vasculaire microchirurgicale est le seul traitement curatif définitif de cette affection avec un taux de succès > 90 % et un faible taux de complications permanentes.

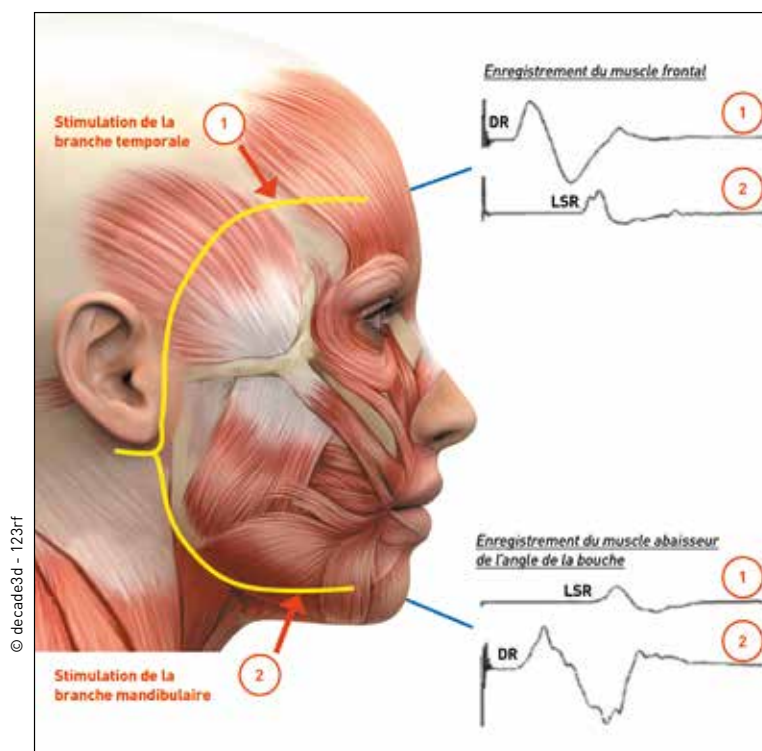


FIGURE 1 - Enregistrement électroneuromyographique dans le diagnostic du SHF primaire : la présence de réponses de diffusion latérale caractérise l'existence d'un spasme hémifacial primaire.

dans la citerne, 3D TOF Angio et 3D T1 Gado permettant de différencier les structures vasculaires (Fig. 2). On distingue ainsi les conflits « **simple** » lorsqu'il existe juste un contact entre le nerf et le vaisseau, « **modéré** » si on visualise une indentation sur le nerf et « **sévère** » en cas de déviation du nerf [3]. Il est fondamental d'explorer attentivement la zone d'émergence du nerf, le conflit n'étant situé sur la portion cisternale du nerf que dans 3 % des cas environ [4].

TRAITEMENT MÉDICAL

Il n'existe aucun traitement médical curatif du spasme hémifacial. Les médicaments anticonvulsifs n'ont aucune efficacité. Utilisée depuis les années 1980 dans le traitement du strabisme puis du blépharospasme, la toxine botulique s'est avérée efficace dans la prise en charge du SHF. Cette efficacité est néanmoins temporaire, nécessitant de répéter les injections, et accompagnée d'effets secondaires dont l'import-

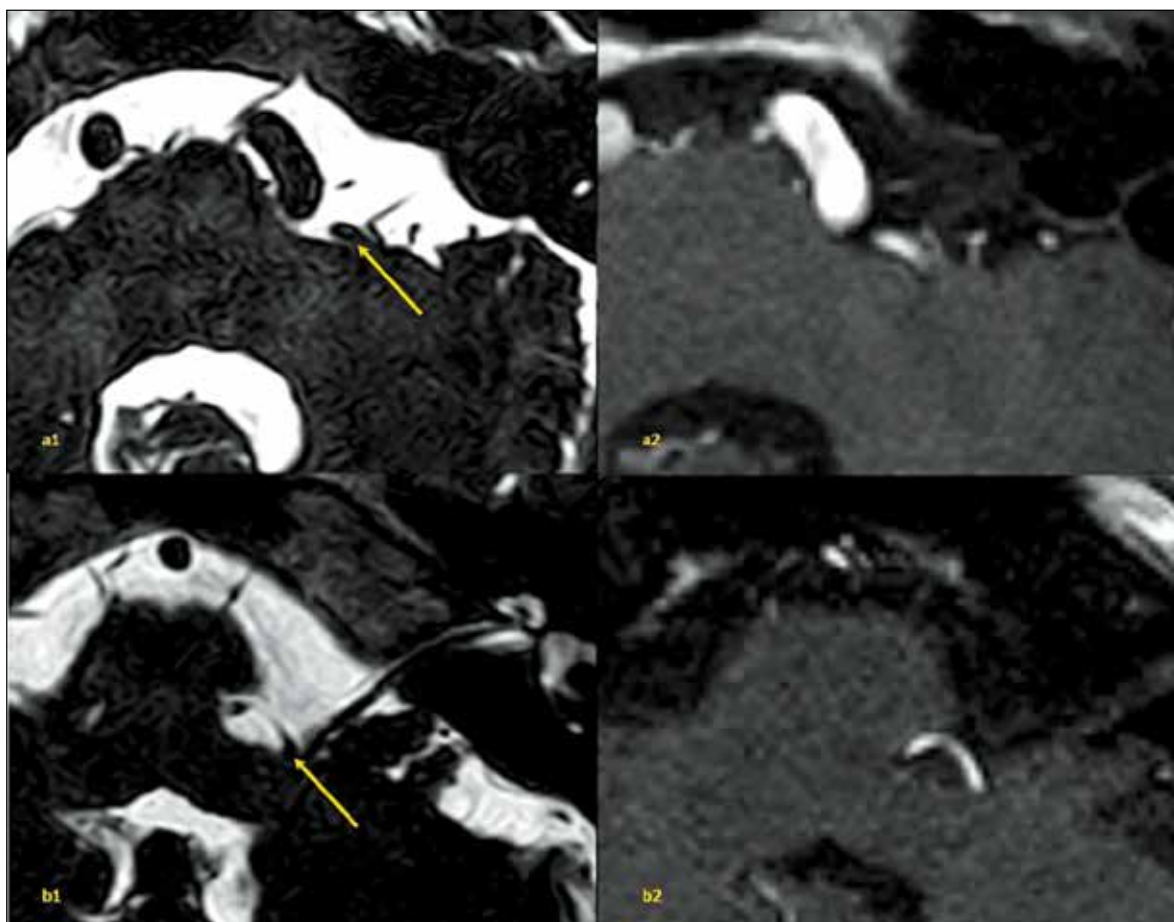


FIGURE 2 - Différents aspects IRM d'un conflit vasculo-nerveux sur le nerf facial.

a : conflit avec l'artère vertébrale (a1 : séquence CISS, a2 : séquence TOF). b : conflit avec la PICA réalisant une déformation de la REZ (*root entry zone*) (b1 : séquence CISS, b2 : séquence TOF).

tance s'aggrave avec le temps. Quoi qu'il en soit, elle permet souvent d'améliorer suffisamment le confort du patient et de différer un geste chirurgical.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

La décompression vasculaire microchirurgicale du nerf facial [5, 6] est le seul traitement curatif du SHF primaire. La chirurgie est indiquée lorsque le spasme devient invalidant et que les injections de toxine ne permettent plus une amélioration satisfaisante. Cette chirurgie comporte cependant des risques d'atteinte du nerf facial lui-même, mais également du nerf cochléo-

vestibulaire et des nerfs mixtes, le risque principal étant celui d'une perte auditive homolatérale.

■ BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

S'il est maintenant admis que le conflit vasculo-nerveux est à l'origine du spasme hémifacial primaire, le mécanisme physiopathologique reste controversé. Le SHF primaire résulte d'une hyperexcitabilité du nerf dont l'origine « **périphérique** » semble privilégiée. Certains auteurs évoquent également une origine « **centrale** » ou **nucléaire**.

La disparition peropératoire des réponses de diffusion latérale associée à la guérison du spasme démontre la responsabilité du

conflit vasculaire dans la genèse de l'hyperexcitabilité du nerf, sans toutefois permettre de trancher entre les différentes hypothèses physiopathologiques.

■ TECHNIQUE CHIRURGICALE

L'objectif du geste chirurgical est d'atteindre la zone d'émergence du nerf facial par voie infraoculaire afin d'accéder au vaisseau conflictuel. Les vaisseaux les plus souvent incriminés sont l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA) dans environ 50 % des cas, l'artère cérébelleuse antéro-inférieure dans 45 % des cas, ou l'artère vertébrale dans 20 % des cas. Dans 30 % des cas, on retrouve plusieurs vaisseaux incriminés.

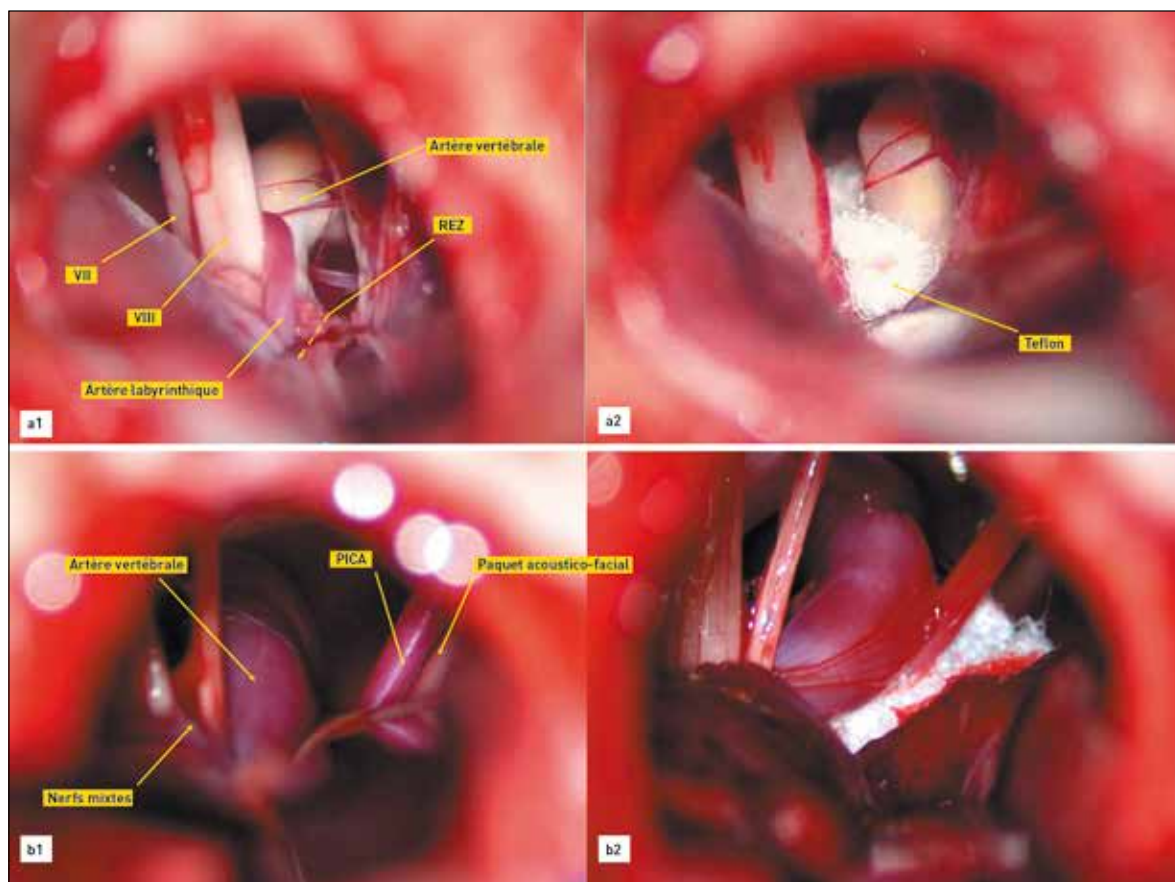


FIGURE 3 - Aspect peropératoire du conflit avant et après décompression.

a : conflit avec une dolichovertébrale sur la REZ, masquée par le plexus choroïde. L'artère labyrinthique n'est jamais conflictuelle.

b : conflit double avec la vertébrale sur la REZ et la PICA sur la partie proximale du nerf.

L'abord chirurgical se fait, chez un patient installé en décubitus latéral, par voie rétromastoiidienne avec une craniectomie de 2 x 1 cm, permettant d'exposer le paquet acoustico-facial et les nerfs mixtes et de rechercher le conflit vasculaire. L'artère est prudemment écartée de la zone de conflit et on interpose un ou plusieurs fragments de feutre chirurgical (Teflon) pour la maintenir à distance du nerf, sans que ce feutre exerce lui-même une compression sur le nerf (Fig. 3).

> Monitoring peropératoire

Le monitoring électroneuromyographique peropératoire permet de s'assurer de la bonne libé-

ration du conflit vasculo-nerveux. En effet, les réponses de diffusion latérale disparaissent le plus souvent immédiatement lorsque le conflit est correctement traité [7] (Fig. 4).

Le monitoring peropératoire des potentiels évoqués auditifs peut aider à limiter les risques d'atteinte du nerf cochléo-vestibulaire au cours de l'intervention. Il est surtout utile pendant la période d'apprentissage des opérateurs.

■ RÉSULTATS

La disparition du spasme est obtenue dans plus de 90 % des cas avec un risque de récurrence inférieur à 3 % à long terme. Dans la majorité des cas, le spasme disparaît

immédiatement après l'intervention. Cependant, certains patients s'améliorent seulement tardivement après l'intervention, le plus souvent dans les 6 mois post-opératoires, avec un délai pouvant atteindre 1 an. La proportion de patients ayant une guérison retardée est très variable selon les séries (de 5 à 50 %), sans facteur favorisant retrouvé.

Dans les cas avérés de récurrence, une réintervention peut éventuellement être proposée, en particulier si l'IRM est en faveur de la persistance ou de la récurrence du conflit, mais elle est souvent d'interprétation difficile en raison des remaniements post-opératoires et de la présence du Teflon.

■ COMPLICATIONS

Les complications du traitement chirurgical sont rares mais parfois sévères. Les risques opératoires de cette chirurgie « **fonctionnelle** » doivent être clairement évalués au regard du bénéfice attendu et donc de la gêne exprimée par le patient.

Les complications les plus fréquemment rencontrées sont les atteintes des nerfs crâniens situés au sein ou à proximité du foyer opératoire. Elles sont le plus souvent transitoires, mais peuvent laisser des séquelles permanentes.

L'atteinte auditive est la plus fréquemment retrouvée, partielle ou complète, transitoire ou permanente. Le taux de perte auditive permanente est d'environ 2,5 %, un peu plus important chez les patients âgés (3,5 %). L'atteinte vestibulaire, souvent très marquée en post-opératoire immédiat, s'améliore le plus souvent en quelques jours. Elle est moins fréquente à long terme (1 %) et récupère généralement grâce à une rééducation spécialisée.

Une paralysie faciale peut survenir en post-opératoire immédiat (de 2 à 20 %) et persiste dans 1 % des cas environ, ou de manière différée (de 5 à 10 %). Dans ce cas, elle apparaît en moyenne au 10^e jour post-opératoire et récupère le plus souvent spontanément dans un délai de 3 à 6 semaines, parfois plus long (jusqu'à 6 mois).

L'atteinte des autres nerfs crâniens est beaucoup plus rare (< 0,5 %) et le plus souvent transitoire : diplopie, dysphagie, voix rauque, paralysie d'une corde vocale.

Les autres complications rapportées sont les fuites de LCR (de 2 à 10 %) et les lésions ischémiques du cervelet ou du tronc cérébral (0,1 %). La mortalité globale est inférieure à 0,1 %.

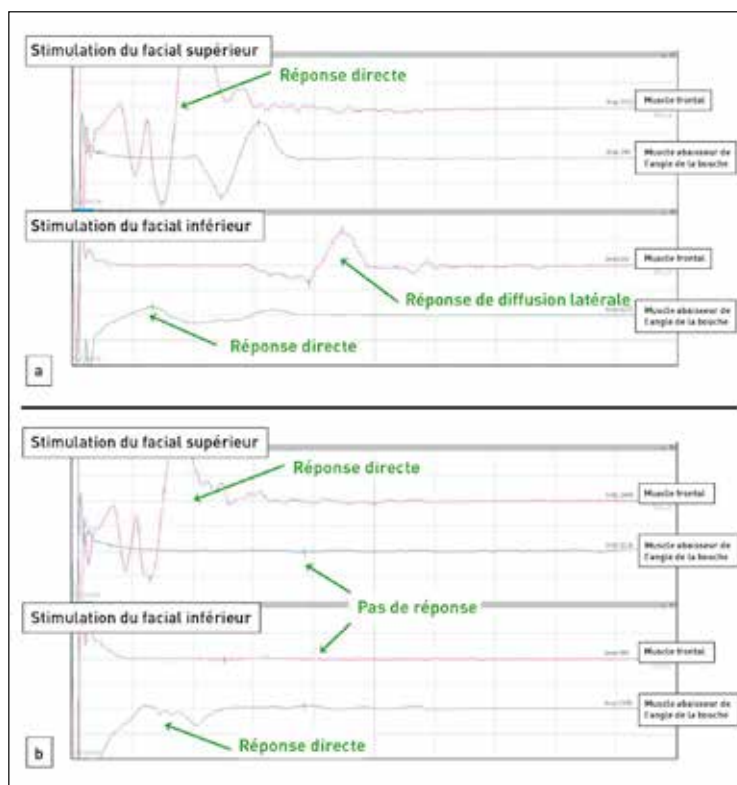


FIGURE 4 - Monitoring électroneuromyographique peropératoire.

a : enregistrement préopératoire visualisant les réponses de diffusion latérale.

b : disparition des réponses de diffusion latérale après décompression.

CONCLUSION

La décompression vasculaire microchirurgicale du nerf facial est le seul traitement curatif du spasme hémifacial primaire et permet la guérison du spasme dans plus de 90 % des cas. Les complications post-opératoires durables restent rares, même si leur gravité potentielle doit toujours être prise en compte dans la décision thérapeutique. La chirurgie devrait donc être proposée aux patients lorsque le handicap pratique ou psychosocial lié au spasme n'est plus contrôlé par les injections de toxine botulique.

MOTS-CLÉS

Spasme hémifacial primaire, Conflit vasculo-nerveux, Décompression vasculaire microchirurgicale

KEYWORDS

Primary hemifacial spasm, Neurovascular conflict, Microvascular decompression

✘ Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.



Bibliographie

1. Sindou M, Keravel Y. Traitement neurochirurgical du spasme hémifacial primaire par décompression vasculaire microchirurgicale. *Neurochirurgie* 2009 ; 55 : 236-47.
2. Lefaucheur JP, Ben Daamer N, Sangla S, Le Guerin C. Diagnosis of primary hemifacial spasm. *Neurochirurgie* 2018 ; 64 : 82-6.
3. Leal PRL, Froment JC, Sindou M. Valeur prédictive de l'IRM pour la détection et la caractérisation de la compression vasculaire dans les syndromes d'hyperactivité des nerfs crâniens (trijumeau et facial). *Neurochirurgie* 2009 ; 55 : 174-80.
4. Campos-Benitez M, Kaufmann AM. Neurovascular compression findings in hemifacial spasm. *J Neurosurg* 2008 ; 109 : 416-20.
5. Sindou M, Mercier P. Microvascular decompression for hemifacial spasm: Outcome on spasm and complications. A review. *Neurochirurgie* 2018 ; 64 : 106-16.
6. Acevedo JC, Sindou M, Fischer C, Vial C. Microvascular decompression for the treatment of hemifacial spasm. Retrospective study of a consecutive series of 75 operated patients--electrophysiologic and anatomical surgical analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997 ; 68 : 260-5.
7. Hongmei S, Songbai X, Xiushuang F et al. Prognostic value of lateral spread response during microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Int Med Research* 2019 : 1-9.

MALADIE DE PARKINSON

Quelles sont les indications des injections de toxine botulique ?



Alexandre Kreisler*

Résumé

La toxine botulique est volontiers proposée face à de nombreux symptômes de la maladie de Parkinson, tels que les dystonies, le bavage, voire les troubles urinaires. Dans d'autres indications, l'intérêt de la toxine botulique doit encore être précisé ; c'est le cas par exemple du tremblement, de l'hyperhidrose, des troubles digestifs et des douleurs non dystoniques. Les injections

sont habituellement proposées après l'échec des traitements par voie orale, voire de la neurochirurgie. Certaines d'entre elles peuvent être effectuées sur la base d'un simple repérage clinique, mais l'utilisation d'une autre méthode (ultrasonographie, électrophysiologie ou endoscopie) est nécessaire dans plusieurs indications.

Abstract

Botulinum toxin therapy in Parkinson's disease

In Parkinson's disease, Botulinum toxin has been used to effectively treat a variety of symptoms, such as dystonia, drooling or urinary dysfunction. Other conditions may also improve with Botulinum toxin injections (tremor, hyperhidrosis, dysphagia, constipation or pain outside dystonia) but further studies are

needed to precise the safety and efficacy. In most cases, Botulinum toxin injections are used when other treatments (such as oral medications or neurosurgery) have failed. The injections may be performed using anatomic (i.e. palpatory and visual) guidance only. However, ultrasonography, electrophysiology or endoscopy are mandatory in some indications.

Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson font figure de bons élèves puisque la majorité d'entre eux répondent sensiblement et durablement aux traitements dopaminergiques. Certains sont cependant plus difficiles à maîtriser. C'est le cas des manifestations dystoniques qui, si elles peuvent un temps s'avérer dopa-sensibles, finissent généralement par devenir gênantes malgré le traitement médicamenteux par voie orale. Cet article traite de la

prise en charge par toxine botulique des dystonies de la maladie de Parkinson, mais aussi d'autres de ses symptômes moteurs ou non moteurs. Cette thématique suscite un intérêt croissant, dont témoigne la parution récente de plusieurs revues de la littérature en langue anglaise [1-3].

INDICATIONS GÉNÉRALES

La toxine botulique est habituellement utilisée face à des symptômes non ou peu dopa-sensibles, chroniques et gênants,

qu'il s'agisse de mouvements anormaux ou de symptômes non moteurs. Les plaintes potentielles du patient sont multiples. Il peut s'agir de répercussions fonctionnelles (telles que des difficultés à la marche), de douleurs (liées à une hypertonie musculaire, à des complications articulaires de la dystonie, à un frottement du pied dans la chaussure, voire d'origine centrale), des difficultés de déglutition ou une gêne d'ordre esthétique et social.

Il convient d'éviter les injections de toxine botulique vis-à-vis des

*Service de neurologie et pathologie du mouvement, CHU de Lille.

dyskinésies de pic de dose de type choréique, pour trois raisons principales :

- l'**analyse sémiologique** (et donc le choix des muscles cibles) est difficile de par le caractère souvent multidirectionnel du mouvement anormal ;
- il existe un **risque d'aggravation** (si on traite par exemple un mouvement en extension d'un segment corporel, on risque de favoriser une flexion de ce même segment) ;
- enfin, le **repérage musculaire** est techniquement malaisé.

Un mauvais rapport bénéfice/risque a été montré dans un petit groupe de patients présentant des dyskinésies cervicales dopa-induites [4].

LES MODALITÉS D'INJECTION

Un repérage dit clinique (fondé sur l'inspection ainsi que sur la palpation de repères musculaires et osseux) peut être utilisé en cas de blépharospasme, de dystonie cervicale ou de bavage (glandes salivaires). Un repérage électrophysiologique (stimulation et/ou détection) ou ultrasonographique peut être employé en cas de mouvement anormal (dystonie ou tremblements) sur tous les segments corporels, à l'exception du visage. L'ultrasonographie peut aussi être utilisée dans le cadre du bavage, même si des données non publiées ne montrent pas de supériorité du repérage ultrasonographique par rapport au repérage clinique. Enfin, un repérage endoscopique est utilisé en cas d'injection dans le tractus urinaire ou digestif.

Dans tous types de mouvement anormal, les muscles injectés ainsi que la posologie de toxine botulique seront déterminés au cas par cas.

LES DYSTONIES

LES DYSTONIES DU MEMBRE INFÉRIEUR

Les dystonies segmentaires ont été rapportées chez 30 % des patients parkinsoniens, mais semblent plus fréquentes (jusqu'à 60 % des patients) en cas de début précoce (avant 40 ans) [5]. Habituellement dopa-sensibles initialement, elles deviennent en règle générale permanentes malgré le traitement dopaminergique. Elles apparaissent rarement de façon précoce et des dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice prolongé peuvent même être inaugurales de la maladie [6].

Les dystonies de membre inférieur (MI) constituent dans notre centre la raison la plus fréquente pour laquelle les patients parkinsoniens sont adressés à la consultation de toxine botulique. La gêne la plus habituelle repose sur une extension du premier orteil, mais il peut aussi s'agir d'une griffe des derniers orteils ou d'un *varus* équin. Le *valgus* du pied et la dystonie de la racine du membre sont plus rares.

D'après notre expérience, l'extension du premier orteil répond le mieux aux injections, avec une durée d'efficacité excédant souvent 4 mois. Une très bonne efficacité sur les douleurs liées à la dystonie a été décrite [6]. En cas de flexion des orteils, l'amélioration peut être obtenue en injectant le long fléchisseur, mais aussi le court fléchisseur des orteils [7]. En pratique, les muscles intrinsèques sont habituellement traités après échec des injections des extrinsèques.

LES DYSTONIES DU MEMBRE SUPÉRIEUR

Plus rares que les dystonies du membre inférieur, elles deviennent gênantes à un stade très avancé de la maladie. Les résultats sont plus mitigés que pour celles du MI [8,9] et les objectifs sont différents : plus qu'un gain fonctionnel, nous visons à atténuer des douleurs, à faciliter l'habillement ou la toilette (en traitant par exemple la flexion de l'avant-bras sur le bras ou l'adduction du bras sur le tronc) ainsi qu'à éviter les phénomènes de macération (en cas de flexion des doigts).

LES DYSTONIES CERVICALES

Les patients parkinsoniens sont rarement adressés en consultation de toxine botulique dans cette indication [8]. Les modalités de prise en charge s'approchent de celles des dystonies cervicales idiopathiques, mais certains phénotypes sont régulièrement observés chez le parkinsonien : antecollis/antecaput d'une part, laterocollis/laterocaput d'autre part. En cas de déplacement sagittal antérieur, il conviendra de vérifier que la posture anormale est bien d'origine dystonique ; on discutera alors de l'injection bilatérale des muscles sterno-cléidomastoïdiens (dont la contraction peut entraîner un antecaput, mais aussi l'association antecollis-retrocaput), des scalènes antérieurs (antecollis) ou des *longus capitis* (antecaput). En cas d'inclinaison latérale, tous les muscles ipsilatéraux à la déviation peuvent être impliqués et le choix des cibles sera fondé sur l'examen clinique (inspection/palpation) et l'électromyogramme (EMG).

■ LA DYSPHONIE SPASMODIQUE

Cette dystonie est exceptionnelle dans la maladie de Parkinson mais peut être inaugurale [10]. L'indication des injections de toxine botulique doit être mesurée, compte tenu du risque de majorer l'hypophonie parkinsonienne. Les injections n'ont pas de spécificité par rapport aux formes idiopathiques d'après notre expérience.

■ LE BLÉPHAROSPASME – « APRAXIE D'OUVERTURE DES PAUPIÈRES » (AOP)

Ce sont des manifestations plutôt tardives. L'AOP peut survenir suite à une stimulation cérébrale profonde [11]. Comme dans les formes idiopathiques, il est admis que le blépharospasme répond mieux que l'apraxie d'ouverture des paupières. Certains auteurs recommandent dans cette indication d'injecter l'orbiculaire des paupières à proximité du bord libre des paupières [12], mais les injections sont souvent douloureuses à cet endroit.

■ LES DYSTONIES DU TRONC

La prévalence des postures anormales dystoniques du tronc n'a pas été évaluée de façon formelle dans la maladie de Parkinson, mais semble très faible. Il peut s'agir d'une inclinaison antérieure (camptocormie) ou latérale (syndrome de la tour de Pise). Sans prendre en compte leur étiologie (dystonique ou non), elles touchent respectivement 3 à 18 % [13] et 2 % des parkinsoniens [14]. Il convient, avant d'envisager les injections de toxine botulique, de vérifier le caractère réductible de la posture anormale, ainsi que son origine dystonique par l'examen clinique et un EMG.

Une imagerie musculaire peut compléter les investigations pour vérifier l'absence d'atrophie des muscles érecteurs du rachis. En effet, d'autres explications qu'une dystonie doivent être envisagées (par exemple une dégénérescence rachidienne, une myopathie ou un trouble proprioceptif).

Le choix des muscles à injecter ne fait pas l'objet d'un consensus. Différents types d'injections ont été proposés, avec des résultats variables [14–23]. On propose la stratégie suivante :

- **en cas de camptocormie** : muscles grands droits, éventuellement associés aux muscles obliques externes, voire muscles psoas ;
- **en cas d'inclinaison latérale** : muscles oblique externe et grand droit ipsilatéraux à la déviation ; d'autres muscles peuvent être envisagés : carré des lombes, oblique interne, ou para-spinaux ipsilatéraux à la déviation.

L'auteur recommande de choisir les muscles en fonction des données EMG et de guider les injections par ultrasonographie.

Les résultats sur la posture anormale semblent moins réguliers que l'amélioration de la douleur ou des sensations de contracture abdominale.

■ LES DYSTONIES OROMANDIBULAIRES (DOM)

Une DOM peut s'exprimer de façon permanente, mais aussi parfois seulement en pic de dose (et devra alors faire l'objet d'une adaptation du traitement dopaminergique plutôt que d'injections de toxine botulique).

Il existe trois grands types de DOM : atteinte des **manducateurs**

(fermeture, ouverture, déviation latérale, propulsion ou rétropropulsion), de la **langue** (par exemple protraction) ou **buccale et péribuccale**.

En cas de dystonie en fermeture, on traitera en première intention les masséters (en seconde intention les temporaux, voire les ptérygoïdiens médians). En cas de dystonie en ouverture, on traitera en première intention les ptérygoïdiens latéraux (en seconde intention les muscles platysma ou les muscles sus-hyoïdiens, mais avec, dans ce dernier cas, un risque important de troubles de déglutition). En cas de déviation latérale, on traitera le ptérygoïdien latéral ou médial (controlatéral à la déviation). La protraction de la linguale peut être traitée par injection du muscle génioglosse. Les masséters, temporaux et platysma, peuvent être injectés sous repérage clinique. Les ptérygoïdiens sont injectés habituellement sous repérage EMG par voie extra-orale. Une approche intra-orale a aussi été décrite pour injecter les ptérygoïdiens latéraux [24]. Les génioglosses et sus-hyoïdiens sont injectés dans l'idéal sous repérage ultrasonographique (Fig. 1). Une revue récente précise les résultats des injections de toxine botulique dans les DOM [25], mais il n'y a pas de publication spécifique à la maladie de Parkinson.

ENRAYAGE CINÉTIQUE

La toxine botulique n'est plus utilisée dans cette indication. Un essai en ouvert basé sur l'injection du triceps sural avait donné des résultats encourageants [26], mais trois études ultérieures en double aveugle, dont une provenant de la même équipe que l'étude princeps,

ont démontré l'inefficacité de la toxine vis-à-vis de l'enrayage cinétique [27-29].

TREMBLEMENTS

Lors de la maladie de Parkinson, le tremblement se manifeste typiquement au repos et n'a pas de répercussions fonctionnelles. Cependant, il est volontiers à l'origine d'un agacement ou d'une gêne sociale. Enfin, il peut comporter une composante d'action et ainsi entraver certaines activités. Compte tenu de l'habituelle efficacité des traitements dopaminergiques et de la stimulation cérébrale profonde sur le tremblement parkinsonien, la toxine botulique est exceptionnellement utilisée. Des résultats favorables ont néanmoins été rapportés au niveau du membre supérieur [30, 31]. Ces études sont fondées sur un enregistrement dit « kinématique » des différentes composantes du tremblement, et l'adaptation de la stratégie d'injection à chaque patient en termes de posologie et de muscles cibles. Le traitement était globalement bien supporté même si un déficit moteur pouvait être observé. Le tremblement de la mâchoire peut aussi être amélioré par des injections de toxine botulique effectuées dans les masséters [32].

L'auteur recommande de ne pas injecter les muscles des doigts dans le tremblement compte tenu du risque de déficit moteur. La pronosupination et la flexion-extension de la main répondent habituellement très bien [33].

BAVAGE

Il s'agit d'un motif de consultation très fréquent, puisque 31 à 86 %

des patients atteints de la maladie de Parkinson présentent un bavage [34, 35]. Le traitement médicamenteux est principalement basé sur l'emploi d'un anticholinergique topique (par exemple l'atropine, l'ipratropium ou le glycopyrronium) ou par voie systémique (comme la scopolamine). Certains agonistes adrénergiques peuvent être proposés, mais sont peu utilisés en France (clonidine ou modafinil) [2]. Parmi les approches non pharmacologiques, la rééducation orthophonique de la déglutition est fréquemment prescrite, alors que la radiothérapie est à éviter (bonne efficacité, mais risque de xérostomie sévère).

Les injections de toxine botulique, tout comme les traitements médicamenteux, ne constituent pas une approche logique puisque

le bavage n'est pas ici la conséquence d'une hypersialorrhée (au contraire, la production de salive est plutôt réduite chez le parkinsonien), mais de l'association d'une déglutition insuffisante à une posture anormale (bouche ouverte, chef et tronc antéfléchis).

Néanmoins, des résultats favorables ont été obtenus avec toutes les toxines testées (abobotulinumtoxin A, incobotulinumtoxin A, onabotulinumtoxin A et rimabotulinumtoxin B). Les résultats sont supérieurs à ceux obtenus contre placebo et la durée d'efficacité est de 3 à 4 mois. Les effets indésirables (sécheresse buccale ou troubles de déglutition) sont habituellement modérés.

En général, on injecte d'emblée les glandes parotides et subman-

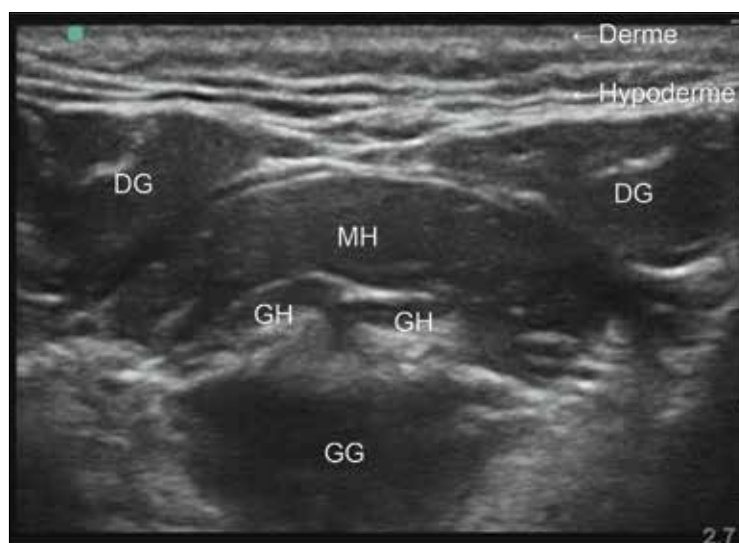


FIGURE 1 - Repérage ultrasonographique des muscles du plancher buccal.

La sonde est placée sous le plancher buccal, environ deux centimètres en arrière du menton ; le faisceau d'ultrasons est orienté vers le haut, dans le plan coronal. L'image est inversée : le tissu cutané est en haut. DG : ventre antérieur du muscle digastrique (l'un des quatre muscles sus-hyoïdiens avec le mylo-hyoïdien, le génio-hyoïdien et le stylo-hyoïdien) ; GG : muscle génio-glosse (le septum lingual n'est pas visible ; les deux moitiés du muscle apparaissent en continuité) ; GH : muscle génio-hyoïdien ; MH : muscle mylo-hyoïdien (le raphé médian n'est pas visible ; les deux moitiés du muscle apparaissent en continuité).

dibulaires de façon bilatérale. Certains injecteurs proposent aussi de traiter les glandes sublinguales. Chez les patients qui présentent des troubles de déglutition avérés, l'auteur conseille de débiter par l'injection des seules glandes parotides. Si l'intérêt d'un repérage échographique n'est pas clairement démontré [36], plusieurs arguments poussent à le recommander [37] : il existe un risque de traverser les parotides et d'injecter à la place les masséters ; les glandes submandibulaires ont pour rapports superficiels l'artère et la veine faciales ainsi que la branche inférieure du nerf facial, et pour rapports profonds le nerf hypoglosse et le nerf lingual.

Un dossier d'autorisation de mise sur le marché a été déposé pour l'incobotulinumtoxin A, sur la base d'une étude européenne randomisée contrôlée, en double aveugle contre placebo, conduite auprès de 184 malades (étude SIAXI, non publiée).

HYPERHIDROSE

Une dyshydrose concerne 64 % des parkinsoniens et est observée notamment en période de sous-dosage en L-dopa, ou en phase de surdosage avec dyskinésies [38]. La toxine botulique dispose d'une autorisation de mise sur le marché avec recommandation de niveau A pour l'hyperhidrose axillaire [39], mais son efficacité n'a pas été évaluée vis-à-vis de l'hyperhidrose de la maladie de Parkinson.

TROUBLES URINAIRES

L'hyperactivité du détrusor est fréquemment à l'origine de signes fonctionnels urinaires lors de la maladie de Parkinson : nycturie (63 % chez l'homme/53 % chez la

femme), urgences mictionnelles (54 %/42 %), voire fuites urinaires (26 %/28 %). Les traitements médicamenteux par voie orale, tels les anticholinergiques, sont irrégulièrement efficaces [40]. Plusieurs essais thérapeutiques ont été effectués dans la maladie de Parkinson avec des injections intra-détrusoriennes d'onabotulinumtoxin A (100 à 200 U) ou d'abobotulinumtoxin A (500 U), avec une méthodologie en ouvert. Leurs résultats mériteraient d'être validés par des études contre placebo sur de plus larges effectifs. Elles ont néanmoins montré une réduction des signes fonctionnels de l'hyperactivité vésicale durant 5 à 9 mois [41-44]. Cependant, ce traitement est peu utilisé en pratique. En effet, il existe un risque de rétention urinaire par paralysie détrusorienne, qui implique la réalisation d'auto-sondages pluriquotidiens. Ceux-ci sont moins bien acceptés par les parkinsoniens que par les patients plus jeunes (par exemple les blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques).

TROUBLES DIGESTIFS

Les troubles digestifs ne constituent pas une indication bien validée aux injections de toxine botulique. De plus, ces injections peuvent poser des difficultés d'ordre technique (repérage endoscopique et anesthésie générale). Néanmoins, les résultats obtenus avec les traitements médicamenteux vis-à-vis des troubles digestifs de la maladie de Parkinson (principalement la dompéridone et les laxatifs) étant souvent décevants, il est intéressant d'évaluer de nouvelles options thérapeutiques.

Quatre types de troubles digestifs

sont susceptibles d'être améliorés par la toxine botulique :

- l'hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage,
- l'achalasie de l'œsophage,
- la gastroparésie,
- et la constipation par défaut de relaxation du muscle puborectal.

L'hypertonie du sphincter supérieur de l'œsophage est à l'origine d'une dysphagie. Le diagnostic est basé sur la vidéofluoroscopie et l'EMG. Il a été proposé de la traiter par injections de toxine botulique dans les muscles crico-pharyngiens. Les injections peuvent être effectuées par voie transcutanée sous repérage EMG. Les résultats concernent de petites séries (dans la maladie de Parkinson, mais aussi chez des patients présentant un autre syndrome parkinsonien dégénératif) et n'étaient pas toujours favorables [45, 46]. Ces injections peuvent être envisagées au long cours, ou comme test thérapeutique avant une myotomie.

L'achalasie de l'œsophage correspond à un défaut de relaxation des muscles de la paroi œsophagienne et du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) après la déglutition, entraînant une dysphagie. Le diagnostic est effectué par manométrie ou vidéofluoroscopie.

Le traitement de première intention est d'ordre chirurgical (cardiomyotomie de Heller ou dilatation pneumatique du SIO), mais plusieurs études (menées en dehors de la maladie de Parkinson) ont montré des résultats favorables des injections endoscopiques de toxine botulique dans le SIO, avec 64 à 82 % de répondeurs [47-50]. Les effets indésirables rapportés comportaient principalement des douleurs thoraciques ou un reflux gastro-œsophagien transitoire.

La gastroparésie est un retard à la vidange gastrique qui entraîne nausées ou ballonnements. Il a aussi été évoqué que le retard du passage de la L-dopa de l'estomac vers l'intestin grêle en atténue la biodisponibilité. Le diagnostic de gastroparésie repose entre autres sur un transit isotopique (temps nécessaire pour vidanger 50 % du contenu gastrique) ou l'utilisation d'une vidéo-capsule endoscopique.

Les études visant à évaluer l'effet d'injections endoscopiques de toxine botulique dans le sphincter du pylore ont porté sur un total de onze patients parkinsoniens. Elles ont montré des résultats favorables sur le temps de vidange gastrique et la symptomatologie clinique, et ce, de façon souvent durable [51, 52]. Un seul patient rapportait des effets indésirables de type d'épigastalgies transitoires.

La constipation du parkinsonien est parfois liée à un défaut de relaxation (voire une contraction paradoxale) du muscle puborectal. Le diagnostic en est manométrique. Les effets d'injections de toxine botulique dans le muscle puborectal sous repérage ultrasonographique dans la maladie de Parkinson ont été évalués dans

deux études en ouvert auprès de 18 patients au total [53, 54]. Le tonus musculaire s'en trouvait diminué et la défécographie améliorée. Un bénéfice clinique était ressenti par la majorité des patients selon Cadeddu et al. [54]. Les alternatives thérapeutiques sont la myotomie et surtout le *biofeedback*. D'autres indications digestives potentielles ne sont pas abordées dans le contexte de la maladie de Parkinson : les spasmes œsophagiens (« *Nutcracker oesophagus* » ou « *Jackhammer oesophagus* »), les fissures anales et l'incontinence par hyperactivité rectale.

DOULEUR

Les bons résultats des injections de toxine botulique quant aux douleurs liées à une dystonie ont été décrits ci-avant. Les effets de la toxine sur les douleurs d'une autre origine (principalement musculo-squelettiques et centrales) lors de la maladie de Parkinson sont méconnus. Bruno et al. [55] rapportent les résultats d'une étude rétrospective conduite auprès de patients atteints d'une maladie de Parkinson (n = 117) ou d'une maladie apparentée (n = 43) et traités par toxine botulique. 51 % des patients étaient traités pour

une douleur, d'origine dystonique (78 %) ou musculo-squelettique (22 %), non soulagée par les traitements antiparkinsoniens, antalgiques ou la stimulation cérébrale profonde. Parmi les patients atteints de maladie de Parkinson, 81 % décrivaient une amélioration de la douleur d'au moins un point sur la CGI, et 53 % de trois points (très forte amélioration). La stratégie d'injection face aux douleurs musculo-squelettiques n'est pas décrite, non plus que les résultats obtenus vis-à-vis de ce type spécifique de douleur. ■

Correspondance

Hôpital Roger Salengro, CHU Lille
59037 Lille cedex
alexandre.kreisler@chru-lille.fr

✱ *L'auteur déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Allergan France SAS, Ipsen France et Merz Pharma France pour des missions de conseil et de formation.*

MOTS-CLÉS

Maladie de Parkinson, Toxine botulique, Dystonie, Tremblement, Bavage, Hyperhydrose, Hyperactivité vésicale, Dysphagie, Constipation.

KEYWORDS

Parkinson's disease, Botulinum toxin, dystonia, tremor, drooling, hyperhidrosis, overactive bladder, dysphagia, constipation



Bibliographie

- Mills R, Bahroo L, Pagan F. An update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015 ; 15 : 511.
- Cardoso F. Botulinum toxin in parkinsonism: The when, how, and which for botulinum toxin injections. *Toxicon* 2018 ; 147 : 107-10.
- Jocson A, Lew M. Use of botulinum toxin in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018.
- Espay AJ, Vaughan JE, Shukla R, Gartner M, Sahay A, Revilla EJ, et al. Botulinum toxin type A for Levodopa-induced cervical dyskinesias in Parkinson's disease: unfavorable risk-benefit ratio. *Mov Disord* 2011 ; 26 : 913-14.
- Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2001 ; 8 : 109-21.
- Bozi M, Bhatia KP. Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 1545-47.
- Rieu I, Degos B, Castelnuovo G et al. Incobotulinum toxin A in Parkinson's disease with foot dystonia: A double blind randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 ; 46 : 9-15.
- Limousin P, Memin B, Pollak P. Treatment of dystonia occurring in parkinsonian syndromes by botulinum toxin. *Eur Neurol* 1997 ; 37 : 66-7.
- Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001 ; 16 : 907-13.
- Papapetropoulos S, Lundy DS, Casiano RR, Singer C. Laryngeal dystonia as a presenting symptom of young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 1670-71.
- Tommasi G, Krack P, Fraix V, Pollak P. Effects of varying subthalamic nucleus stimulation on apraxia of lid opening in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012 ; 259 : 1944-50.
- Krack P, Marion MH. "Apraxia of lid opening," a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. *Mov Disord* 1994 ; 9 : 610-15.
- Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; 87 : 75-85.
- Bonanni L, Thomas A, Varanese S, Scorrano V, Onofrij M. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 2097-2103.
- Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurolog*. 2005 ; 65 : 355-59.
- von Coelln R, Raible A, Gasser T, Asmus F. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 889-92.



Bibliographie

17. Colosimo C, Salvatori FM. Injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 316-17.
18. Fietzek UM, Schroeteler FE, Ceballos-Baumann AO. Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 2027-28.
19. Santamato A, Ranieri M, Panza F et al. Botulinum toxin type A and a rehabilitation program in the treatment of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010 ; 257 : 139-41.
20. Wijemanne S, Jimenez-Shahed J. Improvement in dystonic camptocormia following botulinum toxin injection to the external oblique muscle. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 ; 20 : 1106-07.
21. Tassorelli C, De Icco R, Alfonsi E et al. Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease: a placebo controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 ; 20 : 1140-44.
22. Dupeyron A, Viollet E, Coroian F et al. Botulinum Toxin-A for treatment of Pisa syndrome: A new target muscle. *Parkinsonism Relat Disord* 2015 ; 21 : 669-70.
23. Kataoka H, Sawa N, Ueno S. Identification of a new target muscle for treatment in patients with Parkinson's disease who have lateral trunk flexion? *J Neurol Sci* 2015 ; 358 : 435-39.
24. Moscovich M, Chen ZP, Rodriguez R. Successful treatment of open jaw and jaw deviation dystonia with botulinum toxin using a simple intraoral approach. *J Clin Neurosci* 2015 ; 22 : 594-96.
25. Comella CL. Systematic review of botulinum toxin treatment for oromandibular dystonia. *Toxicol* 2018 ; 147 : 96-9.
26. Giladi N, Gurevich T, Shabtai H, Paleacu D, Simon ES. The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J Neurol* 2001 ; 248 : 572-76.
27. Fernandez HH, Lannon MC, Trieschmann ME, Friedman JH. Botulinum toxin type B for gait freezing in Parkinson's disease. *Med Sci Monit* 2004 ; 10 : CR282-284.
28. Wieler M, Camicioli R, Jones CA, Martin WRW. Botulinum toxin injections do not improve freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2005 ; 65 : 626-28.
29. Gurevich T, Peretz C, Moore O et al. The effect of injecting botulinum toxin type A into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease: a double blind placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 880-83.
30. Rahimi F, Samotus O, Lee J, Jog M. Effective Management of Upper Limb Parkinsonian Tremor by IncobotulinumtoxinA Injections Using Sensor-based Biomechanical Patterns. *Tremor Hyperkinetic Mov* 2015 ; 5.
31. Mittal SO, Machado D, Richardson D et al. Botulinum Toxin in Parkinson Disease Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Customized Injection Approach. *Mayo Clin Proc* 2017 ; 92 : 1359-67.
32. Schneider SA, Edwards MJ, Cordivari C et al. Botulinum toxin A may be efficacious as treatment for jaw tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 ; 21 : 1722-24.
33. Kreisler A, Bouchain B, Dedefbre L, Krystkowiak P. Treatment with botulinum neurotoxin improves activities of daily living and quality of life in patients with upper limb tremor. *Tremor Hyperkinetic Mov* 2019 ; sous presse.
34. Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhoea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 2306-13.
35. Barone P, Antonini A, Colosimo C et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 1641-49.
36. Dogu O, Apaydin D, Sevim S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus "blind" intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004 ; 106 : 93-6.
37. Jost WH. The option of sonographic guidance in Botulinum toxin injection for drooling in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2016 ; 123 : 51-5.
38. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 1459-63.
39. Naumann M, Dressler D, Hallett M et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicol* 2013 ; 67 : 141-52.
40. Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26 Suppl 3 : S42-S80.
41. Giannantoni A, Rossi A, Mearini E et al. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 2009 ; 182 : 1453-57.
42. Giannantoni A, Conte A, Proietti S et al. Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder. *J Urol* 2011 ; 186 : 960-64.
43. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010 ; 16 : 531-34.
44. Anderson RU, Orenberg EK, Glowe P. OnabotulinumtoxinA office treatment for neurogenic bladder incontinence in Parkinson's disease. *Urology* 2014 ; 83 : 22-7.
45. Restivo DA, Palmeri A, Marchese-Ragona R. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysfunction in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1174-75.
46. Alfonsi E, Merto IM, Ponzio M et al. An electrophysiological approach to the diagnosis of neurogenic dysphagia: implications for botulinum toxin treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 54-60.
47. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ et al. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1410-15.
48. Anness V, Bassotti G, Coccia G et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut* 2000 ; 46 : 597-600.
49. Neubrand M, Scheurten C, Schepke M, Sauerbruch T. Long-term results and prognostic factors in the treatment of achalasia with botulinum toxin. *Endoscopy* 2002 ; 34 : 519-23.
50. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
51. Gil RA, Hwynn N, Fabian T, Joseph S, Fernandez HH. Botulinum toxin type A for the treatment of gastroparesis in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 : 285-87.
52. Triadafilopoulos G, Gandhi R, Bartow C. Pilot cohort study of endoscopic botulinum neurotoxin injection in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 ; 44 : 33-7.
53. Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1439-40.
54. Cadeddu F, Bentivoglio AR, Brandara F et al. Outlet type constipation in Parkinson's disease: results of botulinum toxin treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 22 : 997-1003.
55. Bruno VA, Fox SH, Mancini D, Miyasaki JM. Botulinum Toxin Use in Refractory Pain and Other Symptoms in Parkinsonism. *Can J Neurol Sci* 2016 ; 43 : 697-702.

— RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE —

MIGRAINE

Approbation européenne pour Ajovy®

Ajovy® de Teva obtient l'approbation de l'UE proposant aux patients le premier et seul traitement anti-CGRP avec un schéma posologique mensuel et trimestriel, pour la prophylaxie de la **migraine** chez l'adulte.

Le laboratoire a annoncé que la Commission européenne avait accordé une AMM pour la solution injectable Ajovy® (frémanezumab) 225 mg en seringue préremplie pour la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins 4 jours de migraine par mois. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au peptide relié au gène calcitonine (CGRP) et bloque sa liaison avec le récepteur. Ajovy® est le premier traitement anti-CGRP pour la prophylaxie de la migraine approuvé au sein de l'UE et aux États-Unis, conçu spécifiquement pour la prévention de

la migraine et proposant deux options de schéma posologique : mensuel et trimestriel.

Ajovy® a été évalué sur la base de deux essais cliniques pivots de phase III menés chez des patients atteints de migraine invalidante et ayant étudié le frémanezumab en prophylaxie de la migraine chez l'adulte. Lors de ces essais, les patients traités par le frémanezumab ont présenté une réduction significativement plus importante du nombre de jours de migraine par rapport au placebo. Les effets indésirables observés étaient principalement des réactions cutanées légères à modérées et de courte durée autour de la zone d'injection : douleur, induration, rougeur, démangeaisons et éruptions au point d'injection.

✘ *D'après un communiqué de presse du 1^{er} avril 2019 de Teva.*

TROUBLES URINAIRES, ANORECTAUX ET GÉNITO- SEXUELS APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Évaluation et prise en charge



Rebecca Haddad*, Claire Hentzen**, Gérard Amarenco**, Gilberte Robain*

Résumé

Les troubles urinaires sont fréquents à la phase aiguë de l'AVC, mais ont un taux de rémission spontanée important. Leur persistance est associée à un moins bon pronostic fonctionnel. Pendant la phase aiguë, la gestion de la rétention urinaire est indispensable. Lors de la phase chronique, et suivant la typologie des troubles, des mictions programmées, une stimulation du nerf tibial postérieur, des médicaments, voire des auto ou hétéro-sondages en cas de rétention urinaire peuvent être utilisés. Les troubles anorectaux sont également fréquents, associés

à une morbi-mortalité plus importante, mais la rémission de la constipation semble moindre. Leur traitement est symptomatique. Les troubles génito-sexuels sont liés à des barrières physiques, des problèmes spécifiques de fonctionnement sexuel exacerbés par les comorbidités et les médicaments ainsi qu'à des facteurs psychosociaux (stress relationnel, changement d'identité, dépression et anxiété). Leur prise en charge spécifique en fonction de la demande du patient et du couple permet d'améliorer la satisfaction sexuelle.

Abstract

Urinary, bowel and sexual disorders after a stroke. Evaluation and specific management.

Urinary disorders are common in the acute phase of stroke, but have a high rate of spontaneous remission. Their persistence is associated with a poorer functional prognosis. In the acute phase, the management of urinary retention is essential. In chronic phase, and depending on the type of disorder, prompted voiding, posterior tibial nerve stimulation, drugs, intermittent catheterization can be used. Bowel disorders are also common,

but the remission of constipation seems to be less frequent. They are associated with higher morbidity and mortality. Their treatment is symptomatic. Sexual disorders are related to physical barriers, specific sexual functioning problems exacerbated by co-morbidities and medications, and psychosocial factors (relationship stress, identity change, depression and anxiety). Their specific management according to the patient's and couple's request, allows to improve sexual satisfaction.

*Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Rothschild, Paris.

**Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris.

INTRODUCTION

Les troubles urinaires, anorectaux et génito-sexuels sont fréquents après un accident vasculaire cérébral (AVC) impactant la qualité de vie des patients mais aussi la charge des soignants et des aidants. Les troubles urinaires sont secondaires à une anomalie de la phase mictionnelle (dysurie, rétention) et/ou de la continence [incontinence urinaire (IU), hyperactivité vésicale (HAV)] [1], suivant le siège lésionnel de l'AVC, sa diffusion, et d'éventuels accidents antérieurs. Les troubles anorectaux les plus fréquents sont la constipation et l'incontinence fécale (IF) [2, 3]. Les troubles génito-sexuels concernent à la fois le désir, l'initiative, l'érection, la lubrification vaginale et l'orgasme [4]. Même si ces symptômes peuvent directement être imputés aux lésions encéphaliques ou à leurs conséquences, ils peuvent aussi être le fait de comorbidités, nombreuses à l'âge auquel survient généralement l'AVC. Ce terrain (vieillesse, maladies cardio-métaboliques) est associé à l'hypertrophie bénigne de prostate, l'apnée du sommeil (SAS) et par conséquent à une plus forte prévalence d'IU, de nycturie, de dysfonction érectile, etc. Les patients ont donc pour certains déjà ces symptômes avant la survenue de l'AVC mais ceux-ci peuvent se retrouver alors amplifiés.

LES TROUBLES VÉSICO-SPHINCTÉRIENS

■ PHYSIOPATHOLOGIE

En conditions normales, l'activité coordonnée de la vessie et des sphincters urétraux se traduit par un remplissage à basse pression et une vidange volontaire. Cette synergie vésico-sphinctérienne est

permise par un réseau neuronal distribué à travers les voies para, orthosympathiques et somatique. La phase mictionnelle est initiée par une décision consciente, déterminée par la perception d'une plénitude vésicale et d'une évaluation des conditions « sociales » pour réaliser la miction. Pendant le remplissage vésical, les nerfs sympathiques et pudendaux médient la contraction des sphincters lisse (interne) et strié (externe). Leur contraction maintient la continence, tandis que l'inhibition du détrusor (système sympathique) empêche sa contraction et assure une basse pression. Quand il est jugé approprié d'uriner, le centre mictionnel pontique (PMC) est libéré de l'inhibition tonique des centres corticaux et sous-corticaux cérébraux et l'activation-inhibition réciproque des sphincters-détrusor est inversée. En réponse à la stimulation parasymphatique, la contraction du détrusor, accompagnée de la relaxation des sphincters urétraux, entraîne une vidange vésicale rapide et complète (Fig. 1).

En cas de lésion encéphalique supra-pontique, l'inhibition du PMC est supprimée, entraînant des contractions non inhibées du

détrusor, menant à une HAV avec ou sans IU [5]. En cas d'AVC pontique, il semblerait que le *pattern* urodynamique associé soit une hypoactivité du détrusor, pouvant entraîner une rétention urinaire et une dysurie. Quel que soit le niveau lésionnel, la phase **aguë** de l'AVC se caractérise souvent par une rétention (œdème, sidération transitoire des réflexes mictionnels, plus rarement lésion directe des centres activateurs, frontaux, pontique ou cérébelleux).

■ ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRÉSENTATION CLINIQUE

La prévalence estimée est de 57 à 83 % un mois après l'AVC, mais avec une rémission spontanée importante, entre 71 et 80 % à 6 mois [1]. Les symptômes les plus fréquents sont la nycturie, l'HAV (pollakiurie, urgenturie), et l'IU sur urgenturie. La dysurie et la rétention urinaire sont plus rarement rapportées. La persistance de l'IU est en corrélation avec un mauvais pronostic neurologique. Contrairement à la sclérose en plaques ou aux lésions médullaires traumatiques, les complications liées aux troubles urinaires sont rares, ce qui est probablement le fait de plusieurs mécanismes : absence de dyssynergie vésico-sphinctérienne,

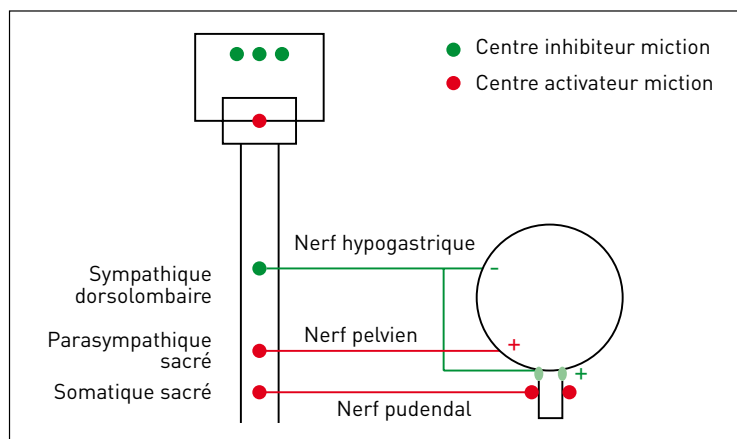


FIGURE 1 - Physiologie du cycle continence/miction.

CATALOGUE MICTIONNEL								
Du ___ / ___ / _____ au ___ / ___ / _____								
Date	Heure	Demande patient (P) / soignant (S)	Besoin Oui (O) / Non (N)	Lieu WC (W) / Bassin (B) / Protection (P)	Volume (en ml)	Fuite Oui (O) / Non (N)	Résidu (Bladder) (en ml)	Nom du soignant (initiales et fonction)

FIGURE 2 - Exemple de grille pour catalogue mictionnel, développé par l'équipe médicale et paramédicale du service de rééducation de l'Hôpital Rothschild, Paris.

typologie urodynamique différente de l'hyperactivité détrusorienne qui est terminale, avec au total un régime de pression intravésical peu élevé et donc non délétère pour le haut appareil.

La persistance de l'IU est en corrélation avec un mauvais pronostic neurologique.

■ ÉVALUATION

L'évaluation est essentiellement clinique.

Interrogatoire : début de l'histoire urologique, présence d'une dysurie, nycturie, HAV, IU et son type (sur urgence, à l'effort, mixte), de troubles anorectaux ou génito-sexuels. **Une attention particulière doit être accordée aux signes et symptômes d'alerte possibles (douleur, infection, hématurie et fièvre) nécessitant une évaluation urologique.** En cas de nycturie, il faut rechercher d'autres signes de SAS afin de proposer un dépistage au patient. L'utilisation de questionnaires de symptômes comme l'USP est une aide pour conduire l'interrogatoire.

Examen clinique : volume prostatique, recherche d'un fécalome, globe vésical, prolapsus ou d'une atrophie vulvo-vaginale.

Effectuer l'évaluation globale des handicaps moteur, sensoriel et cognitif à la recherche d'une incontinence urinaire fonctionnelle, c'est-à-dire l'incapacité du patient à accéder aux toilettes, à se déshabiller, à réaliser les transferts, etc.

Le catalogue mictionnel sur 3 jours est un outil indispensable qui permet d'évaluer la capacité vésicale, d'objectiver la pollakiurie, une polyurie nocturne, de quantifier l'incontinence et d'évaluer une rétention urinaire (Fig. 2).

Le bilan paraclinique n'est pas systématique. En fonction de la clinique et pour dépister des facteurs associés (HBP par exemple), une échographie des reins et de la vessie peut être proposée pour chercher une lithiase, ainsi qu'un ECBU pour détecter une infection urinaire. Le bilan urodynamique est réservé aux cas de rétention urinaire, et permet de s'assurer de la contractilité du détrusor avant de proposer une chirurgie. Il s'adresse également à l'IU résistante au traitement médicamenteux non invasif.

Recherchez une incontinence urinaire fonctionnelle

■ PRISE EN CHARGE

À la phase aiguë, le traitement de la rétention prime. La mise en place d'un régime d'hétérosondage permet de monitorer la reprise des mictions et la pose d'un cathéter sus-pubien peut se discuter en fonction des cas. L'évaluation est multimodale faisant intervenir l'ensemble de l'équipe soignante.

Il est important d'insister auprès des équipes sur les points suivants [6].

À éviter :

- mettre une sonde urinaire systématiquement,
- mettre systématiquement un change complet,
- demander au patient d'uriner dans sa protection.

À faire :

- favoriser l'indépendance du patient,
- préférer les toilettes ou le fauteuil garde-robe au bassin lorsque le lever est autorisé,
- utiliser le moyen adapté (étui pénien, protection).

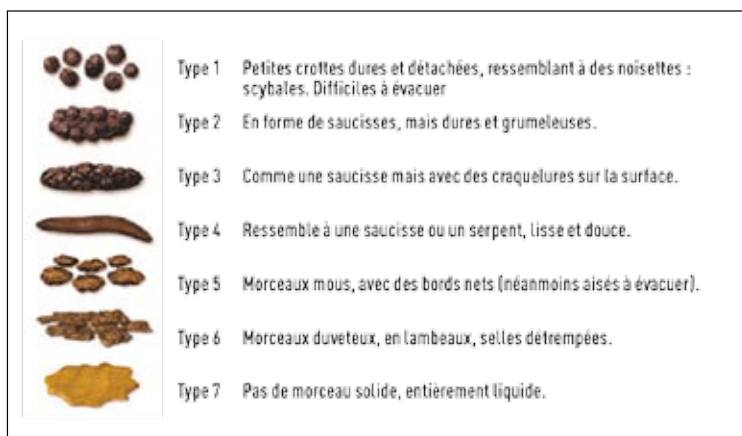


FIGURE 3 - Échelle de Bristol [8].

Concernant l'IU et l'HAV, plusieurs moyens thérapeutiques sont à disposition [1,7]. La rééducation comportementale avec les mictions programmées diminue le nombre d'épisodes d'IU : on propose systématiquement au patient, au moins trois fois par jour, d'aller uriner aux WC. Un renforcement positif et une autonomisation progressive sont conseillés.

La stimulation du nerf tibial postérieur est non invasive, se réalise 20 minutes par jour à heure fixe, à l'hôpital ou à domicile, par le patient ou son aidant, avec une efficacité sur l'IU et la qualité de vie.

Les médicaments (anticholinergiques et agonistes bêta-3 adrénergiques) sont peu étudiés dans l'AVC et devront être proposés en cas d'échec des premières mesures. Mieux vaut privilégier les anticholinergiques ne passant pas la barrière hémato-encéphalique comme le chlorure de trospium, tout en sachant que l'ensemble de ces traitements sont peu ou mal évalués sur le plan cognitif (solifénacine, féso-térodine) et que tous augmentent la charge anticholinergique.

En cas de dysurie et de rétention urinaire, les mesures habituelles restent valables : traitement d'une constipation et alpha-bloquant

chez l'homme (attention au risque d'hypotension orthostatique). Les sympathicomimétiques ne sont pas indiqués. L'auto-sondage ou les hétérosondages sont à préférer au sondage à demeure, afin de limiter le risque infectieux et de lésion urétrale [1]. Une prise en charge spécialisée neuro-urologique est indiquée en cas de rétention urinaire persistante, afin de discuter d'un test à l'endoprothèse.

LES TROUBLES ANORECTAUX

■ PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie ano-rectale est similaire à celle de l'appareil vésico-sphinctérien, avec un cycle stockage/vidange impliquant les mêmes structures somatiques et autonomes, sans omettre le rôle du système nerveux entérique, dont on connaît l'importance dans le dialogue (« *cross-talk* ») cerveau-intestin.

■ ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRÉSENTATION CLINIQUE

L'incidence de la constipation varie de 33 à 55 % au stade aigu et de 27 à 79 % en phase chronique. Elle est associée à une augmentation

de la morbi-mortalité (comme l'IF), de la durée d'hospitalisation et à un moins bon pronostic fonctionnel [2,3]. La prévalence de l'IF varie de 30 % en phase aiguë, à 15 % en phase chronique.

■ ÉVALUATION

Là encore, l'évaluation est essentiellement clinique.

Interrogatoire : début de l'histoire ano-rectale, présence d'une constipation de transit ou terminale (dyschésie anorectale avec difficultés à exonérer, sensation de vidange rectale incomplète, etc.), présence d'une IF active (urgence défécatoire) ou passive, ainsi que sa fréquence et son importance. Une attention particulière doit être accordée aux signes d'alerte (rectorragies, AEG ou encore antécédents personnels ou familiaux de cancer colique) nécessitant une évaluation par le gastro-entérologue. L'utilisation de l'échelle de Bristol (Fig. 3) est une aide diagnostique et permet de préciser aux patients et à l'équipe l'objectif du traitement (selles Bristol 4).

Examen clinique : tonus anal, présence d'un fécalome, d'une stase stercorale, d'hémorroïdes, d'une rectorragie ou d'un méléna.

Le bilan paraclinique n'est pas systématique. Une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) pourra être réalisé en cas de doute diagnostique, notamment en cas d'IF sans fécalome palpé.

■ PRISE EN CHARGE

L'équipe soignante est en première ligne et **il est important d'insister sur les points suivants** [6] :

- Noter le transit intestinal pour dépister précocement une constipation.

Une attention particulière doit être accordée aux signes d'alerte (rectorragies, AEG, ou encore antécédents personnels ou familiaux de cancer colique) nécessitant une évaluation par le gastro-entérologue.

• Favoriser l'intimité en ayant recours à du matériel (paravent, fauteuil garde-robe mobile).

Concernant la constipation, les options ne diffèrent pas de celles offertes aux patients non-neurologiques [9].

Les mesures diététiques peuvent être proposées en première intention :

- eau gazeuse ou riche en magnésium,
- boisson glacée le matin,
- son d'avoine,
- gélules de rhubarbe,
- surélévation des pieds lors de la défécation,
- massages abdominaux.

S'il y a constipation de transit, des laxatifs osmotiques (macrogol) ou de lest (psyllium) en évitant les laxatifs lubrifiants en cas de troubles de la déglutition (huile de paraffine) seront proposés.

En cas de constipation terminale, des suppositoires facilitateurs de l'exonération (glycérine, suppositoires effervescents de bicarbonate de sodium de potassium tartrate acide) ou des laxatifs stimulants seront proposés.

L'IF est généralement secondaire à une constipation, il suffit de la traiter pour rendre les patients continents. Si le patient a une IF active, la stimulation du nerf tibial

postérieur ainsi que la rééducation périnéale peuvent être proposées. La vidange rectale complète systématique est prescrite (suppositoires) pour éviter les fuites lors de certaines circonstances.

En cas d'IF passive malgré le traitement de la constipation, la vidange rectale complète systématique, la rééducation périnéale et d'éventuels ralentisseurs du transit en cas de selles liquides sans constipation, des obturateurs anaux ressemblant à des tampons périodiques adaptés à l'anus seront prescrits.

LES TROUBLES GÉNITO-SEXUELS

■ PHYSIOPATHOLOGIE

Les problèmes génito-sexuels sont identifiés à trois niveaux : primaire (dommages neurologiques ou vasculaires directs), secondaire (incapacités physiques générales) et tertiaire (problèmes psychosociaux et émotionnels) [10].

L'association de la dysfonction érectile aux complications vasculaires ou neurologiques est bien documentée chez l'homme [4]. Les obstacles physiques à l'activité sexuelle comprennent la douleur générale et les restrictions de mobilité affectant le confort et le positionnement, et/ou des domaines spécifiques du fonctionnement sexuel (désir, excitation, orgasme) et de la douleur génitale [10].

Enfin, les modifications de la libido après un AVC sont associées à une attitude générale à l'égard de la sexualité comme étant sans importance, à l'anxiété liée à la performance sexuelle et à la peur d'un nouvel AVC. Les récits des partenaires indiquent que le changement sexuel dans la relation avait moins à voir avec la perte des domaines physiques de la fonction

sexuelle (excitation, érection et orgasme), qu'avec le contexte global de la relation elle-même, y compris le changement de rôle et d'identité, et les sentiments de perte et de deuil. Ces changements ont un impact profond sur l'estime de soi et, par conséquent, sur la confiance et le fonctionnement sexuel. La dépression, fréquente après un AVC, est fortement corrélée au dysfonctionnement sexuel [10].

■ ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRÉSENTATION CLINIQUE

Il existe une prévalence importante des troubles sexuels que ce soit chez l'homme ou chez la femme concernant à la fois le désir, l'initiative, l'érection, la lubrification vaginale et l'orgasme [4]. Près de 68 % des patients déclarent une baisse d'activité sexuelle et 32 % rapportent sa cessation, sans différence significative entre les hommes et les femmes. En plus de la diminution de l'activité sexuelle, les patients signalent également une baisse de la satisfaction sexuelle. Ces troubles sont fréquents non seulement chez les patients, mais aussi chez leur conjoint [10].

■ ÉVALUATION

L'adoption d'une approche systématique, comme le modèle PLISSIT (Permission, information limitée, suggestions spécifiques et thérapie intensive), fournit un outil d'évaluation et de gestion des préoccupations sexuelles des patients. Plusieurs questionnaires, non spécifiques de l'AVC, sont disponibles pour guider l'interrogatoire : l'IIEF pour l'homme et le FSFI pour la femme.

■ PRISE EN CHARGE

De façon générale, le traitement de l'IU et la prise en charge des troubles anorectaux précèdent le

GROSSESSE

Rappel du bon usage du modafinil en cas de grossesse

Une revue des données portant sur l'exposition au modafinil pendant la grossesse a été initiée en février 2019 par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) qui siège à l'Agence européenne des médicaments (EMA). Dans ce contexte, l'ANSM tient à rappeler que le modafinil n'est recommandé ni chez les femmes enceintes, ni chez celles qui sont en âge de procréer et n'utiliseraient pas de contraception efficace.

Les médicaments à base de modafinil sont indiqués chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive lorsqu'elle est associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie (perte du tonus musculaire).

Lors de sa dernière réunion mensuelle, le PRAC a engagé une évaluation concernant le risque potentiel pour le fœtus en cas d'exposition au modafinil pendant la grossesse. Cette analyse a été initiée à la suite de la réception des résultats d'une étude observationnelle réalisée aux États-Unis.

L'ANSM tient à souligner que les données disponibles à ce stade sur le risque potentiel pour le fœtus ne permettent

ni d'infirmier, ni de confirmer ce risque.

Dans l'attente des conclusions européennes, qui feront l'objet d'une communication par l'ANSM dès qu'elles seront connues, l'ANSM rappelle les points suivants :

- Le modafinil n'est pas recommandé :
 - au cours de la grossesse,
 - ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
- L'efficacité de la contraception orale pouvant être diminuée par le modafinil, des méthodes contraceptives alternatives ou associées sont recommandées chez les patientes traitées.
- Une contraception alternative ou complémentaire de la pilule doit être poursuivie pendant 2 mois après l'arrêt d'un traitement par modafinil.
- Les médicaments à base de modafinil sont soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, aux services spécialisés en neurologie et aux centres du sommeil.

✱ D'après le point d'information de l'ANSM du 26/02/2019.

DOULEUR

Antalgiques opioïdes : état des lieux de la consommation en France

La prévention des risques liés aux antalgiques opioïdes est une préoccupation majeure des autorités de santé. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et des produits de santé publie un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France, s'inscrivant ainsi dans une démarche de surveillance globale de l'utilisation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur.

En 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a augmenté ; cela s'inscrit dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur de part, notamment, des plans ministériels de lutte contre la douleur ayant été mis en place depuis 1998.

En parallèle, l'ANSM observe une augmentation du mésusage, ainsi que des intoxications et des décès liés à

l'utilisation des antalgiques opioïdes, qu'ils soient faibles (tramadol, codéine, poudre d'opium) ou forts (morphine, oxycodone, fentanyl). Cependant, la situation n'est pas comparable avec celle observée aux États-Unis et au Canada.

L'enjeu pour les autorités sanitaires françaises consiste à sécuriser au mieux l'utilisation des antalgiques opioïdes sans restreindre leur accès aux patients qui en ont besoin. En France, l'ANSM mène régulièrement des actions visant à contrôler l'encadrement de ces médicaments en termes de conditions de prescription et de délivrance, d'interdiction de publicité auprès du grand public, d'informations à destination des professionnels de santé. Elle surveille attentivement la consommation des antalgiques opioïdes et des risques associés.

Les principaux enseignements du rapport :

- D'après les données de l'Assurance maladie, près de 10 millions de Français ont eu une prescription d'antalgiques opioïdes en 2015. En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol, puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol. Viennent ensuite la morphine, premier antalgique opioïde fort, l'oxycodone, à présent pratiquement autant consommé que la morphine, puis le fentanyl transdermique et transmuqueux à action rapide.
- Entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150 % (patients ayant eu au moins une prescription dans l'année). L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque l'augmentation la plus importante.
- La consommation globale des opioïdes faibles est restée relativement stable. Le retrait du dextropropoxyphène en 2011 a été accompagné de l'augmentation de la consommation des autres opioïdes faibles et en particulier du tramadol. Il devient l'antalgique opioïde le plus consommé

(forts et faibles confondus) avec une augmentation de plus de 68 % entre 2006 et 2017.

- Les opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur et restent moins consommés que les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS). Cependant, la consommation des antalgiques opioïdes peut s'accompagner de complications graves. Cette problématique touche principalement des patients qui consomment un antalgique opioïde pour soulager une douleur, et qui développent une dépendance primaire à leur traitement, et parfois le détournement de son indication initiale. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2000 et 2017 passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 146 %, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine.

✱ D'après le point d'information de l'ANSM du 20/02/2019.

— ACTUALITÉ —

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Un nouveau médicament bientôt disponible ?

Un essai clinique de phase IIa apporte les premières données d'efficacité du firibastat chez des sujets hypertendus par rapport au placebo. Ce médicament est le chef de file d'une nouvelle classe d'antihypertenseurs qui cible le système rénine-angiotensine cérébral. Les résultats, parus dans *The Journal of Hypertension*, ont permis de lancer la phase IIb aux États-Unis.

Jusque 30 % des patients ne répondent pas, ou insuffisamment, aux traitements antihypertenseurs actuellement disponibles. Pour y remédier, des approches interventionnelles et de nouvelles cibles thérapeutiques liées à la physiopathologie de la maladie sont à l'étude.

Le firibastat s'oppose à tous ces mécanismes en inhibant spécifiquement l'aminopeptidase A, une enzyme présente dans le cerveau qui produit l'angiotensine III. Ce médicament, pris par voie orale, devient actif dans le cerveau après avoir franchi la barrière hématoencéphalique. Sa sécurité d'emploi a déjà été testée chez des sujets sains dans deux études cliniques de phase I. Les résultats de l'étude de phase IIa qui viennent de paraître confirment les données de sécurité et apportent les premiers éléments d'efficacité. Cette étude a inclus 34 patients ayant une pression artérielle ambulatoire

diurne comprise entre 135/85 mmHg et 170/105 mmHg. Ils étaient âgés en moyenne de 57 ans (73 % d'hommes) et non obèses (IMC moyen 26,8 kg/m²). La moitié d'entre eux a reçu le firibastat pendant 4 semaines puis le placebo pendant 4 autres semaines, et l'autre moitié a reçu le traitement dans l'ordre inverse : placebo puis firibastat.

Les résultats attestent d'un meilleur contrôle de la pression artérielle systolique (PAS) sous firibastat après 4 semaines avec une baisse de la PAS de -4,7 mmHg en moyenne contre +0,1 mmHg sous placebo. Néanmoins cette différence n'est pas statistiquement significative. Le firibastat est un agent antihypertenseur et non un hypotenseur ce qui signifie qu'il peut agir sur une hypertension, mais n'aura aucun effet sur une tension normale. Ce qui semble se confirmer d'ailleurs dans cet essai, car la baisse de la PAS ambulatoire a atteint -9,4 mmHg en cas de fortes hypertensions au moment de l'inclusion alors que le bénéfice était moins marqué pour des PAS basales plus faibles. Les auteurs ont par ailleurs vérifié la tolérance à ce médicament et constaté qu'il n'interférait pas avec le système rénine-angiotensine systémique, contrôlé lui par l'angiotensine II.

✱ D'après un communiqué de presse de l'Inserm, du 12 avril 2019.

LES BIOSIMILAIRES EN NEUROLOGIE

État des lieux



Nicolas Collongues*,**

Les biothérapies, et notamment les anticorps monoclonaux, arrivent à grands pas en neurologie. Leur coût élevé a incité la mise en place de biosimilaires permettant d'ouvrir le marché à la concurrence et

faire ainsi baisser les coûts. Le Truxima® et le Rixathon® sont déjà utilisés dans diverses pathologies auto-immunes en neurologie, et de nombreux autres biosimilaires sont également en développement.

Résumé

Les biosimilaires sont des biothérapies, c'est-à-dire des traitements utilisant une source biologique pour leur production. Ils sont des copies des biothérapies de référence et ont accès au marché dès que le brevet de ces derniers est arrivé à échéance. En ouvrant le marché à la concurrence, ils permettent de diminuer les coûts et faciliter l'accès aux soins. Le qualificatif de générique n'est pas approprié pour ces molécules, car ce terme est réservé aux molécules de synthèse chimique. Le développement clinique des biosimilaires est allégé par rapport aux

molécules princeps et comprend en plus de l'analyse pharmacologique, de bioéquivalence et de toxicité, une étude de phase 1 et de phase 3 sur au moins 100 patients pendant au moins 6 mois. En neurologie, seuls l'interféron B-1a et le rituximab ont été biosimilarisés, indiquant une utilisation essentiellement dans les maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques. Plusieurs brevets arrivent bientôt à échéance, laissant présager l'apparition dans un avenir proche de biosimilaires du tocilizumab, du natalizumab, de l'alemtuzumab et du bevacizumab.

Abstract

Biosimilar medicines in neurology

Biosimilars are biotherapies, defined by treatments using a biological source for their production. They are copies of the reference biotherapies and have access to the market as soon as their patent has expired. By opening the competition, they allow to reduce the costs and to facilitate the access to the care. The qualifier of generic is not appropriate for these molecules because this term is reserved for the molecules of chemical synthesis. The clinical development of biosimilars is reduced

compared to the original molecules and includes in addition to the pharmacological analysis of bioequivalence and toxicity a phase 1 and phase 3 study in at least 100 patients for at least 6 months. In neurology, only interferon B-1a and rituximab have been biosimilarized referring to treatment of autoimmune diseases including multiple sclerosis. Several patents will be expired in the next years, suggesting that tocilizumab, natalizumab, alemtuzumab and bevacizumab, will be biosimilars in a near future.

QU'EST-CE QU'UNE BIOTHÉRAPIE ?

La définition d'une biothérapie répond à l'adage « *le procédé fait*

le produit ». En effet, une biothérapie est une substance active biologique produite à partir d'une source biologique, ou qui en est extraite. Les biotechnologies utilisées pour sa production sont complexes et variées, selon que l'on utilise du matériel cellulaire,

génétique ou tissulaire. Les biothérapies utilisées en médecine sont illustrées dans la *Figure 1*. Elles représentent actuellement environ 200 médicaments commercialisés dans le monde, surtout des vaccins, et plus de 800 en cours de développement

*Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, département de neurologie, Strasbourg.
**Centre d'investigation clinique, INSERM U1434, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg.

comprenant principalement des anticorps monoclonaux. Dans le domaine de la neurologie, l'ensemble des approches de la *Figure 1* sont utilisées ou sont en cours de développement, à l'exception des vaccins qui ont une application réduite, limitée essentiellement à la maladie d'Alzheimer pour lutter contre le dépôt des plaques amyloïdes.

QU'EST-CE QU'UN BIOSIMILAIRE ?

Le biosimilaire est une biothérapie de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'une biothérapie de référence [1].

Cette copie est autorisée sur le marché après l'échéance du brevet d'un biomédicament de référence. L'intérêt du biosimilaire est d'ordre économique, puisqu'il introduit de la concurrence entraînant une diminution des prix et *in fine* un meilleur accès aux soins.

Compte tenu de sa méthode de production, le biosimilaire ne peut être considéré comme un générique, terme réservé aux substances dites « chimiques ». Une comparaison des génériques et des biosimilaires est détaillée dans le *Tableau 1*.

Le biosimilaire est à différencier de la molécule bio-identique qui correspond à une même biothérapie commercialisée sous plusieurs noms par une ou plusieurs firmes différentes (ex : Mabthera® et Rituxan® qui sont tous les deux du rituximab). Il est également à distinguer de la molécule bio-supérieure, qui appartient à une même classe de biothérapie tout

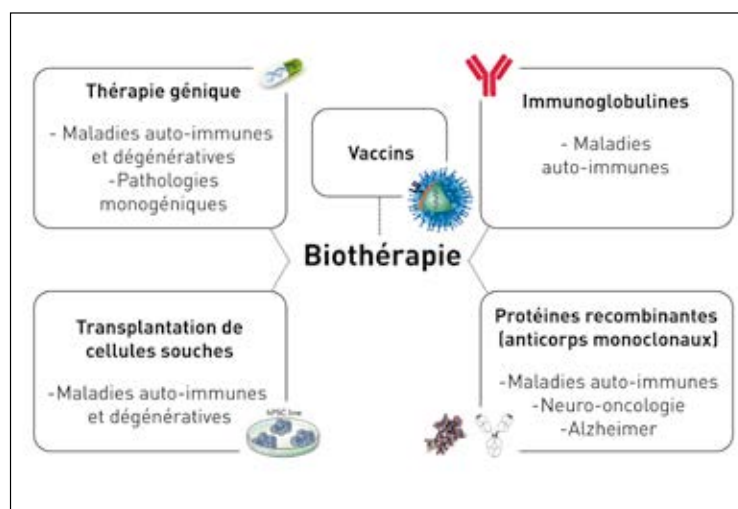


FIGURE 1 - Biothérapies utilisées en médecine.

TABLEAU 1 - DIFFÉRENCES ENTRE GÉNÉRIQUE ET BIOSIMILAIRE.

	Médicament générique	Médicament biosimilaire (Protéines et glycanes complexes)
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille et poids relativement faible (ex : aspirine 21 atomes, 180 Da)	Macromolécules : grande taille, poids élevé (Ac monoclonal 25 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure 3D hétérogène complexe comportant des modifications post-traductionnelles
Durée de développement	Courte (1 à 3 ans)	Longue (plus de 5 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier préclinique comportant des études pharmacodynamie et de toxicologie, notamment sur l'immunogénicité intrinsèque et la néo-antigénicité.

en y apportant une amélioration (ex : le satralizumab est du tocilizumab bénéficiant de la technologie « antibody recycling technology » lui conférant une demi-vie plus longue).

Sur le plan réglementaire, les biosimilaires ont été initialement mis à disposition en Europe par l'European Medicines Agency (EMA) dès 2006 pour des médicaments de structure bien connue, et simples

d'analyse telles que l'hormone de croissance, le G-CSF et l'érythropoïétine [2]. Il faudra attendre 2015 pour que la *Food and Drug Administration* (FDA) autorise aux États-Unis la commercialisation du biosimilaire d'un facteur de croissance [3].

En Europe, le biosimilaire possède la même dénomination commune internationale (DCI) et le même résumé des caractéristiques du produit (RCP) que le biomédicament de référence.

Son développement clinique est allégé et comprend :

1. Une étude pharmacologique de bioéquivalence et de toxicité.
2. Une étude de phase 1 et de phase 3 comprenant des données de tolérance *versus* biomédicament de référence sur au moins 100 patients pendant au moins 6 mois.
3. Une possibilité d'extension d'AMM à d'autres indications s'il est démontré une unicité des mécanismes d'action du produit dans les différentes pathologies.

Par ailleurs, toute commercialisation de biosimilaire fait l'objet d'un plan de gestion des risques comme avec n'importe quelle molécule.

PEUT-ON PASSER D'UNE BIOTHÉRAPIE DE RÉFÉRENCE À UN BIOSIMILAIRE ?

La question de l'interchangeabilité d'une biothérapie de référence vers un biosimilaire reste encore débattue à l'heure actuelle. De façon générale, l'Agence nationale de sécurité des produits de santé (ANSM) indique que tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques doit être évité [4]. Cependant, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée si l'on respecte les conditions suivantes :

1. Un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence vers médicament biosimilaire) et donner son accord.

2. Il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement.
3. Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

QUELS BIOSIMILAIRES EN NEUROLOGIE ?

Les principales biothérapies utilisées régulièrement en neurologie sont illustrées dans la *Figure 2*. Parmi celles-ci, seuls les interférons β-1a et le rituximab ont été biosimilarisés. En revanche, compte tenu de la date d'échéance des brevets de ces molécules, il est constaté que le tocilizumab, le natalizumab, l'alemtuzumab et le bevacizumab pourraient bientôt laisser la place à une formule biosimilarisée (*Tab. 2*).

De plus, l'acétate de glatiramère, qui est un mélange lyophilisé stérile de polypeptides synthétiques utilisé dans la sclérose en plaques

(SEP), est classé par l'EMA comme traitement complexe non biologique au même titre que les liposomes ou les carbohydrates de fer [5].

LE RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 ayant une action immunosuppressive sur le lymphocyte B. Le rituximab est largement utilisé hors AMM dans des pathologies neurologiques (*Fig. 2*).

Il est désormais distribué sous plusieurs noms qui sont autant de biosimilaires du Mabthera® comme le Truxima® et le Rixathon® en France, mais aussi le Riximyo®, Blitzima®, Rituzena® ou Ritemvia® dans d'autres pays. Tous ces produits bénéficient de la même AMM que le Mabthera® qui se limite au lymphome non hodgkinien, la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde, la polyangéite microscopique et la maladie de Wegener. L'utilisation de ces biosimilaires a permis de faire des économies conséquentes, faisant passer le prix du rituximab de 1318 euros les 500 mg pour le Mabthera® à 622 euros pour le Truxima®.

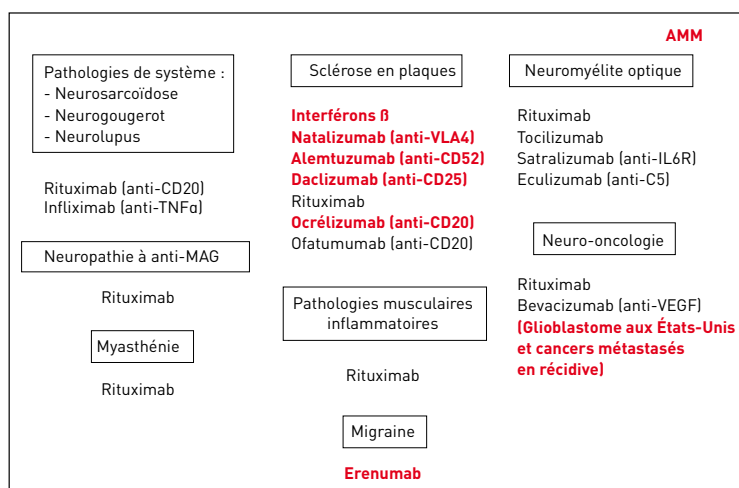


FIGURE 2 - Biothérapies utilisées en neurologie.

TABLEAU 2 - DATE D'EXPIRATION DES BREVETS DES ANTICORPS MONOCLONAUX UTILISÉS EN NEUROLOGIE.

Nom commercial	Substance active	Ligand	Indications principales	Date d'expiration du brevet
Avastin	Bevacizumab	VEGF	Cancers (sein, colorectal métastatique, bronchique non à petites cellules, rein avancé et/ou métastatique)	2022
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	CD52	LLC-B et SEP-RR	2021
Enbrel	Etanercept	TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde, psoriasis	2015
Humira	Adalimumab	TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn	2018
Mabthera	Rituximab	CD20	LNH, LLC, polyarthrite rhumatoïde, polyangéite microscopique, maladie de Wegener	2013
Remicade	Infliximab	TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis	2015
RoActemra	Tocilizumab	IL-6R	Polyarthrite rhumatoïde	2017
Simponi	Golimumab	TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde	2024
Tysabri	Natalizumab	Intégrine $\alpha 4$	SEP-RR	2015

Légende : VEGF : vascular endothelial growth factor ; CD : cluster de différenciation ; TNF : tumor necrosis factor ; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; LLC-B : leucémie lymphoïde chronique B ; SEP-RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente ; LNH : lymphome non hodgkinien.

■ L'INTERFÉRON β -1A

L'interféron β -1a est une glycoprotéine recombinante à fonction immuno-modulatrice utilisée dans la SEP. Le développement du biosimilaire Cinnovex® (CinnaGen, Iran) *versus* Avonex® a fait l'objet de publications régulières, montrant une tolérance et une efficacité équivalente [6]. Son introduction sur le marché permettra une baisse du coût annuel de 4 515 dollars contre 2 410 dollars à l'heure actuelle. Il répondra surtout à une problématique d'accès aux soins dans les pays où le système de santé ne permet pas l'accès aux molécules innovantes souvent très coûteuses.

le marché à la concurrence et faire ainsi baisser les coûts. Ceux-ci ne sont en revanche disponibles sur le marché qu'après expiration des brevets des biothérapies de référence. Le Truxima® et le Rixathon® sont déjà utilisés dans diverses pathologies auto-immunes en neurologie et de nombreux autres biosimilaires sont également en développement. Dans un futur proche, le tocilizumab, le natalizumab, l'alemtuzumab et le bevacizumab pourraient laisser la place à une formule biosimilarisée. ■

Correspondance

Dr Nicolas Collongues
Tél. : +33 388128733
Fax : +33 388116099
nicolas.collongues@chru-strasbourg.fr
Centre d'investigation clinique, Inserm U1434, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

✱ L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec Biogen Idec, Almirall, Novartis, Merck Serono, LFB, Teva Pharma, Sanofi-Genzyme, Roche, et est un membre du comité éditorial du journal de la Ligue française contre la sclérose en plaques.

MOTS-CLÉS

Biothérapie, Biosimilaire, Rituximab, Générique, Anticorps monoclonal, Interféron



Bibliographie

1. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. EMA/CHMP/437/04 Rev 1.
2. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0190147.
3. Hakim A, Ross JS. Obstacles to the Adoption of Biosimilars for Chronic Diseases. *JAMA* 2017 ; 317 : 2163-64.
4. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. État

des lieux sur les médicaments biosimilaires.

5. Annovazzi P, Bertolotto A, Brescia Morra V et al. A Comprehensive Review on Copemyt®. *Neurol Ther* 2017 ; 6 : 161-73.

6. Nafissi S, Azimi A, Amini-Harandi A et al. Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: a double blind randomized clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 ; 114 : 986-9.

5th EUROPEAN STROKE ORGANISATION CONFERENCE

22-24 mai 2019 - Milan, Italie

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.eso-conference.org

4^e JOURNÉES DE NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE

19-21 juin 2019 - Nancy

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.snclf.net

5th CONGRESS OF THE EUROPEAN ACADEMY OF NEUROLOGY

29 juin-2 juillet 2019 - Oslo, Norvège

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.ean.org

ALZHEIMER'S ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE

14-18 juillet 2019 - Los Angeles, Etats-Unis

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.alz.org/aaic

35th CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

11-13 septembre 2019 - Stockholm, Suède

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.ectrims-congress.eu

INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS

22-26 septembre 2019 - Nice

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.mdscongress.org

19th EUROPEAN CONGRESS OF NEUROSURGERY

24-28 septembre 2019 - Dublin, Irlande

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.eans2019.com

LES JOURNÉES FRANÇAISES DE L'ÉPILEPSIE

7-10 octobre 2019 - Paris

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.jfe-congres.fr

ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE

19-23 octobre 2019 - Chicago, Etats-Unis

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.sfn.org

LE CONGRÈS DU SOMMEIL

21-23 novembre 2019 - Lille

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.lecongresdusommeil.com

12th CLINICAL TRIALS ON ALZHEIMER'S DISEASE (CTAD)

4-7 décembre 2019 - San Diego, Etats-Unis

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : www.ctad-alzheimer.com

• DATE LIMITE DE SOUMISSION DES ABSTRACTS :

17 juin 2019

21^e RENCONTRES DE NEUROLOGIES

16-18 décembre 2019 - Paris

• RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTION

Site : <https://www.rencontresdeneurologies.fr>

VOUS RECHERCHEZ UN MÉDECIN, OU UN REMPLAÇANT POUR COMPLÉTER VOTRE ÉQUIPE MÉDICALE ?

Contactez nos services pour une diffusion maximale
de votre petite annonce dans la revue et sur les sites associés

Votre contact : Claire Voncken Tél. : 01 49 29 29 20 - Mail : cvoncken@expressiongroupe.fr
ou connectez-vous sur la rubrique "petites annonces" de nos sites :

NEUROLOGIES.FR

OFFRES-SANTÉ