

Indication de la toxine botulique en gynécologie

MARTINE FANKHAUSER
Avenue Ruchonnet 41,
1003 Lausanne, Suisse
info@medecinedelafemme.com

Utilisée depuis 1980 pour le traitement du strabisme et du blépharospasme, l'indication de la toxine botulique s'est rapidement étendue à d'autres domaines: torticolis spasmodique, hémispasme facial, crampe de l'écrivain, puis spasmes musculaires dans les domaines gastro-entérologique, urologique, proctologique, et gynécologique.

La toxine botulique entraîne, dès la première injection, une amélioration d'environ 80 % des cas de vaginisme sévère. La qualité de vie et la relation dans le couple sont "métamorphosées". >>>

Le vaginisme, décrit pour la première fois en 1862 par Marion Sims est une contraction spastique, involontaire, réflexe et inconsciente de la musculature du tiers externe du vagin, en réponse à un stimulus imaginaire, anticipé ou suite à un essai de pénétration vaginale. (Tableau 1).

Les vulvodynies sont des douleurs superficielles de la muqueuse vulvaire, siégeant surtout à l'entrée du vagin, souvent très localisées et provoquées (test du cutips); il s'agit souvent d'une brûlure (exclure une vaginite microbienne). Elles sont souvent liées à la dyspareunie, douleur survenant lors des rapports sexuels, sans contraction musculaire (cause psychogène dans 45 % des cas avec une incidence plus importante chez les femmes de moins de 30 ans. Une cause organique est à exclure: hymen résistant, diaphragme vaginal...).

Ces deux entités sont des symptômes, donc mettent en jeu des mécanismes de défense inconscients.

Les thérapies actuelles sont diverses et variées, telles que la thérapie comportementale (l'obstacle psychique est centré sur la peur de l'agression, agression le plus souvent fantasmée), la relaxation, l'éducation sexuelle (connaissance de son corps), la dilatation graduelle vaginale, la physiothérapie périnéale, les lubrifiants, les crèmes anesthésiantes, les anxiolytiques, la chirurgie (excision des sites douloureux)...

■ La toxine botulique: thérapeutique la plus puissante

La toxine botulique (BoNT-A) produite par le *Clostridium botulinum* (bacille anaérobie Gram +) est la plus puissante, c'est une grosse protéine naturelle, une minéralo-protéine, construite d'une chaîne lourde et légère de polypeptides (Poids moléculaire de 150 K. d'actones).

Il existe 7 sérotypes différents: A, B, C1, D, E, F, G. Ils diffèrent par leur action au niveau des récepteurs membranaires, c'est-à-dire la façon dont ils vont cliver les différentes protéines existantes dans la synapse. Le Type A (Botox, Dysport, Xéomin) est le plus utilisé et

donc sera commercialisé, car il est le plus spécifique au niveau thérapeutique et son action est plus longue.

■ Les mécanismes d'action

Les mécanismes d'action de la BoNT sur les terminaisons des motoneurons ont été décrits pour la première fois en 1979 par Simpson, repris en 1988 par Olney et al. et les premières expériences en 1986 par Scott puis Black et Dolly pour traiter le strabisme.

La BoNT atteint les cellules nerveuses grâce à un phénomène d'endocytose. Lors de cette dernière, la BoNT est entourée d'une sphère constituée par la membrane cellulaire. Après son incorporation dans la cellule nerveuse, une modification de la structure moléculaire de la BoNT se réalise avec la libération de la chaîne protéique légère. Cette dernière va empêcher la fusion cellulaire et donc la sécrétion d'acétylcholine. Ainsi, il ne peut y avoir mobilisation calcique et l'acétylcholine reste contenue dans les synapses où elle n'est pas libérée. Ceci a un effet sur l'innervation et la neurotransmission au niveau de la jonction neuromusculaire avec comme conséquence un relâchement musculaire.

La paralysie du muscle induite par la BoNT est due au blocage du relargage de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire présynaptique.

L'inhibition nerveuse n'est pas définitive et se retrouve après un certain laps de temps par des repousses axonales qui reformeront de nouveaux contacts synaptiques. Cette durée d'action (de paralysie) dépend du type de BoNT utilisée et du site musculaire injecté (4 mois à plus d'une année).

■ Une action anti-nociceptive

La BoNT a aussi une action anti-nociceptive, décrite pour la première fois en 2000 par Cui et al. (qui remarque que des injections sous-cutanées de BoNT inhibent la réponse nociceptive). Il conclura en 2002 que la BoNT inhibe le relargage local de neuropeptides dans les neurones sensitifs primaires ce qui diminue

Tableau 1

Classification de Lamont

1 ^{er} degré: contraction légère du muscle bulbo-spongieux, voire du pubo-vaginal.
2 ^e degré: contraction légère des 2 muscles précédents et du pubo-rectal.
3 ^e degré: contraction modérée, soutenue du muscle releveur et élévation des fesses.
4 ^e degré: contraction sévère, soutenue du muscle releveur, élévation des fesses, adduction et retrait du siège.



la sensibilité. L'action a lieu au niveau des synapses sympathiques et parasympathiques.

Plusieurs études relatent cet effet anti-nociceptif et ce, sur diverses pathologies: cystite interstitielle, Sd douloureux myofacial chronique, spasme hémifacial, spasticité, dystonie cervicale...

La vulvodynie est un symptôme complexe, qui souvent engendre une dyspareunie, dont l'étiologie est peu claire. Sont touchés à la fois les mécanismes périphériques et centraux de la douleur. L'effet de la BoNT-A sur la dyspareunie est double:

- Diminution de la douleur par diminution de l'hypermotilité anormale (paralysie du muscle, donc pas de spasme),
- Blocage de la neurotransmission des récepteurs nociceptifs dans la sous-muqueuse du vestibule.

■ Peu d'effets secondaires

Aux doses actuellement utilisées, aucun effet secondaire n'a été relaté à la BoNT-A, si ce n'est un léger état de fatigue générale pour des doses supérieures à 500 Unités (1).

Dès environ 2000, on voit les premiers essais d'utilisation de la toxine botulique en gynécologie, pour contrer le vaginisme et la vulvodynie.

■ Trois études positives

Nous retiendrons trois études récentes utilisant avec succès la toxine botulique:

- Dans la première étude (2), 8 patientes traitées, ont été suivies environ 10 mois +/- 3 mois, et ont reçu 25 U. BoNT A dans 1 ml de solution saline, injections dans les muscles bulbo-spongieux et pubo-vaginal ddc. Cinq patientes groupe contrôle, ont reçu 1 ml de solution saline.

Résultats: Toutes les patientes traitées ont eu des rapports sexuels dès le second jour post-injection, pas de récurrence, pas de seconde injection. Aucune amélioration pour les patientes du groupe contrôle.

- Dans le second travail (3), 24 patientes avec vaginisme modéré à sévère, âgées de 19 à 24 ans, mariées depuis environ 1 an et demi (1 mois à 13 ans), ont été suivies pendant 12 mois (2 à 24 mois). Elles ont reçu 500 UI BoNT A (Dysport) dilué dans 1,5 ml de solution saline, injections dans le muscle pubo-rectal en 3 injections symétriques ddc, sous sédation (midazolam-fentanyl).

Résultats: Aucune complication, aucun effet secondaire n'ont été rapportés.

Chez les contrôles après une semaine:

- 1 patiente a refusé l'examen
- 23 patientes (95,8 %) ont accepté l'examen gynécologique: 18 (75 %) n'ont eu aucune plainte après la première injection, 4 (16,7 %) ne présentent qu'une très légère douleur, 1 patiente n'a plus présenté de douleur après une seconde injection.
- Dans la troisième étude (4), 7 patientes, ont eu des

tests au "cutips" pour déterminer les sites d'injection. Elles ont reçu 20 UI BoNT A dilués dans 1 ml de solution saline, 0,2 à 0,3 cc injectés dans chaque endroit douloureux (vestibule et muscle pubo-vaginal) et une prophylaxie antibiotique 3 jours avant.

Résultats: toutes les patientes ont vu une diminution voir une disparition des douleurs, avec reprise des rapports sexuels et ceux-ci sans dyspareunie (2 patientes avec une seule injection et 5 patientes ont eu recours à une seconde injection).

Il n'y a pas d'effets secondaires.

■ Expérience personnelle

Voici les résultats de mon expérience personnelle en tant que médecin privé, travaillant en clinique privée sur la place de Lausanne et pratiquant cette technique depuis fin 2005:

37 patientes avec un vaginisme sévère (degré 3 de la classification de Lamont), et échec de divers traitements antérieurs, suivies jusqu'à ce jour, ont reçu 100 UI de BoNT A (Botox) diluées dans 10 cc de solution saline, injection de 1 cc au niveau de chaque site douloureux (aiguille 23 Gauge), sous sédation.

Résultats:

- 2 patientes perdues de vue,
- 7 (18,9 %): résultats peu ou pas concluant (2 n'ont pas eu de rapport pour des raisons autres que l'indication initiale à l'injection de toxine botulique, 1 a rompu avec son partenaire, 4 ont nécessité une seconde injection).
- 28 (75,7 %): succès avec une seule injection,
- Pas de complication, pas d'effets secondaires.

En conclusion, tous ces travaux montrent une amélioration d'environ 80 % de la symptomatologie et dès la première injection. La qualité de vie et la relation dans le couple de toutes ces patientes se sont « métamorphosées »!

■ Résultats prometteurs

Les résultats sont très prometteurs. Actuellement, les mécanismes d'action de la BoNT sur la douleur ne sont pas tous élucidés. Quoiqu'il en soit, il n'y a pas d'effet secondaire ou de complication liée aux points d'injection. À noter, un bon profil de sécurité, une seule injection suffit et une amélioration clinique immédiate.

Actuellement, les traitements par la BoNT-A sont considérés comme expérimentaux et sont administrés lors d'études cliniques.

Sont nécessaires des études randomisées, contrôlées, contre placebo et qui pourront révéler l'utilité thérapeutique de la BoNT-A en gynécologie lors de vaginisme et de vulvodynies pour les patientes réfractaires aux traitements conventionnels. Le but étant d'évaluer l'efficacité et la sûreté des injections de la BoNT-A dans le muscle releveur de l'anus et la muqueuse vulvaire. ■

« Tous ces travaux montrent une amélioration de la symptomatologie dès la première injection. »

RÉFÉRENCES

1. Markus Naumann and Joseph Jankovic, *Curr Med Res Opin* 2004 Jul; 20 (7): 981-90, Vol. 20, N° 7, 2004, 981-990.
2. A. Shafik et O. El-Sibai, *Obstet Gynecol*, 2000; 20 (3): 300-302.
3. Shirin Ghazizadeh, MD, and Masoomeh Nikzad, MD, *Obstet Gynecol*, 2004 Nov; 104 (5): 922-5.
4. H. Yoon, WS Chung and BS Shim, *International Journal of Impotence research* (2007) 19, 84-87.