



HAL
open science

Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées

Marine Médina

► **To cite this version:**

Marine Médina. Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01068753

HAL Id: dumas-01068753

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01068753>

Submitted on 26 Sep 2014

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R. des SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n° 72

THÈSE
Pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 Juin 2014 par

Marine MEDINA

Née le 7 Novembre 1985, à Evreux

**UTILISATION DE LA TOXINE BOTULIQUE
DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SPASTICITÉ
DES PATIENTS ÂGÉS**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Véronique CRESSOT

Rapporteur

Madame le Professeur Muriel RAINFRAY

Membres du jury

Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL

Président

Madame le Professeur Muriel RAINFRAY

Rapporteur et juge

Madame le Professeur Nathalie SALLES

Juge

Madame le Docteur Sophie ROULEAUD

Juge

Madame le Docteur Véronique CRESSOT

Directeur

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury

A Monsieur le Professeur Patrick DEHAIL

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de service de Médecine Physique et de Réadaptation

Hôpital Tastet Girard - CHU de Bordeaux Pellegrin

Vous avez accepté de présider ce jury de thèse et je vous remercie de cet honneur.

Ceci représente pour moi le moyen de vous remercier du temps consacré dès mes premières années de médecine à partager vos connaissances et nous enseigner la clinique.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma Directrice de Thèse

A Madame le Docteur Véronique CRESSOT

Praticien Hospitalier en Gériatrie, responsable d'une unité de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique, Hôpital Xavier Arnoz - CHU de Bordeaux

Vous avez accepté de m'encadrer pour cette thèse, de l'analyser avec un œil critique pour valoriser ce travail de fin d'étude.

C'était pour moi un plaisir et un honneur de faire ce travail avec vous.

Tout au long de mes études de médecine, vous m'avez donné le goût pour la Gériatrie en me transmettant l'humanité que requiert notre spécialité.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux Membres du Jury

A Madame le Professeur Muriel Rainfray

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du Pôle de Gériatologie Clinique du CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Votre présence dans ce jury me fait honneur.

Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mon plus grand respect.

A Madame le Professeur Nathalie Salles

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

*Responsable de Unité de médecine gériatrique (secteur Nord) de l'hôpital Xavier Arnoz et
l'équipe mobile de gériatrie - CHU de Bordeaux*

Vous avez accepté de juger mon travail et je vous en remercie.

Soyez assurée de ma plus vive reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie Rouleaud

*Praticien Hospitalier en Médecine Physique et de Réadaptation, responsable du service de
Médecine Physique et Rééducation, Hôpital Hauterive – CH de Pau*

Tu as accepté d'être là en ce jour important, et je ne pourrai jamais assez te remercier de juger ce travail.

Ton soutien et ta disponibilité dans mon cursus ont été permanents. J'ai pour toi une profonde admiration pour le travail que tu accomplis, pour ton dévouement et pour ton humanité.

Tu représentes un modèle tant sur le plan professionnel que personnel.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes Maîtres qui m'ont formé,

Professeur Maïté Longy-Boursier, Professeur Jean Guérin, Professeur Isabelle Bourdel-Marchasson, Docteur Arnaud Descamps, Docteur Joanne Jenn.

Mes remerciements vont également à :

Sophie Duc (chef de clinique à l'Hôpital Xavier Arnoz – CHU de Bordeaux) pour ces conseils dans la réalisation de mon travail.

Edouard Forcade pour son aide si précieuse dans la réalisation des statistiques.

Marie-Pierre Hulusi et Laurent Delahaye (groupe Allergan) pour leur aide dans la documentation et la recherche bibliographique.

A ma famille,

A mes parents, Papa et Maman, je ne pourrai jamais assez vous remercier pour vos sacrifices, votre disponibilité permanente et votre soutien sans faille depuis toujours. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A Céline et David, merci pour votre soutien durant ces longues années d'étude et votre écoute qui m'ont permis aussi de penser à d'autres choses.

Une pensée pour mon oncle Mario, merci de continuer à me transmettre ta passion et ta vision de la Médecine.

A mes grands-parents, pour vos encouragements et votre soutien.

Une pensée affectueuse pour la famille Forcade : merci de votre présence réconfortante et de votre soutien.

A Edouard,

Ton amour et ton soutien permanents sont une force incroyable au quotidien. Tu m'as aidé et encouragé pendant la rédaction de cette thèse, avec toujours cet œil critique mais tellement juste.

Merci de me faire partager cette expérience unique que nous vivons actuellement entre la France et les Etats-Unis.

A mes amis,

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

A Cathy, Pascaline, Marie, Anne-Sophie, soutien indéfectible dans toutes les situations et ce depuis de nombreuses années, je ne pourrai jamais assez vous remercier de vous avoir à mes côtés.

A Manon, Gaëlle, Sophie, Romain, Antoine B, Antoine D, Badou, Vincent, Laurent, merci d'être là et de votre belle amitié.

A Marion, fidèle depuis de nombreuses années et ce malgré la distance, merci de préserver notre belle et profonde amitié.

A toutes les autres personnes que j'ai rencontré durant mon internat et par la suite : Charles et Cyrielle, Anne, Marie H, Léa, Clémence, Hubert et Magalie, Cécile G, Laurie, Jean-Bastien, Alex, Cécile B, Pauline, Caroline et Marco, Nicolas et Kéti, Elias et Charlotte, Kiko et Guillaume, Béa et Jean François... et ceux que j'oublie sûrement : un grand merci.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES	9
INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : Rappels sur la spasticité et la toxine botulique chez la personne âgée	14
1. La spasticité chez la personne âgée	14
1.1. Physiopathologie et aspects cliniques.....	14
1.1.1. La voie pyramidale	14
1.1.2. Le réflexe tonique d'étirement.....	16
1.2. Étiologies chez la personne âgée et évaluation de la spasticité	19
1.2.1. Étiologies et histoire naturelle de la spasticité	19
1.2.2. Moyens d'évaluation de la spasticité	23
1.3. Moyens d'intervention : traitements disponibles	28
1.3.1. Traitements médicamenteux anti-spastiques	28
1.3.2. Traitement par Baclofène en intra-thécal.....	30
1.3.3. La neurolyse chimique.....	31
1.3.4. Les traitements chirurgicaux.....	32
2. La toxine botulique.....	33
2.1. Histoire et origine de la toxine.....	33
2.1.1. De la bactérie aux neurotoxines.....	33
2.1.2. La toxine botulique	35
2.2. Mécanisme d'action de la toxine	37
2.2.1. Mécanisme d'action moléculaire	37
2.2.2. Mécanisme d'action cellulaire	39
2.2.3. Explication de la réversibilité de l'effet de la toxine botulique ..	40
2.3. Molécules disponibles et produit pharmaceutique	41
2.3.1. Propriétés pharmacocinétiques	41
2.3.2. Toxicité du produit	42

3. Utilisation de la toxine botulique	44
3.1. Modalités d'administration et techniques d'injection	44
3.2. Pharmacovigilance.....	47
3.2.1. Précautions d'emploi et contre-indications	47
3.2.2. Effets indésirables	48
3.3 Indications	50
3.3.1. Le blépharospasme.....	52
3.3.2. L'hémispasme facial	52
3.3.3. Le torticolis spasmodique	53
3.3.4. L'hyperhidrose axillaire sévère.....	53
3.3.5. La spasticité	54
3.3.6. L'hyperactivité dérusorienne neurologique.....	55
4. Particularités chez la personne âgée	57
4.1. Particularités cliniques de la personne âgée	57
4.1.1. Sarcopénie et vieillissement musculaire	57
4.1.2. Dénutrition	61
4.1.3. Insuffisance rénale chronique	64
4.2. Particularités pharmacologiques de la personne âgée	66
4.2.1. Iatrogénie et poly-médication	67
4.2.2. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	69
4.3. Toxine botulique chez la personne âgée.....	71

DEUXIEME PARTIE : Etude de l'utilisation de la toxine botulique dans l'hypertonie spastique chez la personne âgée 75

1. Objectifs de l'étude.....	75
2. Matériels et méthodes.....	75
2.1. Type et lieu d'étude	75
2.2. Population.....	76
2.2.1. Critères d'inclusion.....	76
2.2.2. Critères d'exclusion	76
2.3. Recueil de données	76
2.3.1. Données du patient	77
2.3.2. Caractéristiques de la spasticité	77

2.3.3. Indication du traitement et traitement associés	78
2.3.4. Série d'injection	78
2.3.5. Suivi et évaluation à 1 mois	78
2.4. Analyse statistique	79
3. Résultats	80
3.1. Caractéristiques de la population	80
3.1.1. Effectif	80
3.1.2. Sexe	80
3.1.3. Age	80
3.1.4. Lieu de vie	80
3.1.5. Autres caractéristiques du patient	81
3.2. Indications et description clinique	82
3.2.1. Caractéristiques de la spasticité	82
3.2.2. Description clinique	83
3.2.3. Indications du traitement et traitements associés	85
3.3. Type de toxine, doses injectées et nombre de séances	86
3.3.1. Résultats globaux	86
3.3.2. Nombre de séances	87
3.3.3. Doses injectées par muscle et par toxine	89
3.4. Suivi, efficacité des injections et effets secondaires	91
3.4.1. Suivi	91
3.4.2. Bénéfice des injections	92
3.4.3. Effets secondaires	96
3.5. Traitements associés	96
4. Discussion.....	98
CONCLUSION.....	104
BIBLIOGRAPHIE	106
ANNEXES.....	113
SERMENT D'HIPPOCRATE	123

INTRODUCTION

La spasticité est une des composantes du syndrome pyramidal, associée à un déficit moteur et une perte de sélectivité du mouvement.

La spasticité se traduit cliniquement par deux signes :

- l'augmentation proprement dite du réflexe d'étirement, c'est à dire une contraction musculaire réflexe exagérée, déclenchée par l'étirement vif
- l'hypertonie musculaire qui est la résistance élastique caractéristique à l'étirement continu du muscle.

La spasticité, principalement secondaire aux accidents vasculaires cérébraux chez la personne âgée, a le plus souvent un retentissement péjoratif sur la motricité et l'appareil locomoteur. Le rôle sur la détérioration de la qualité de vie est également majeur.

C'est le retentissement sur la fonction ou le confort du patient qui justifie une approche du symptôme lui-même, indépendamment de la cause.

La spasticité est le seul symptôme à l'heure actuelle accessible directement à un traitement. Il existe de nombreuses thérapeutiques pharmacologiques ou chirurgicales visant à réduire la spasticité. Parmi les traitements, la toxine botulique, provenant d'une bactérie, *Clostridium botulinum*, agit en bloquant la transmission neuro-musculaire, entraînant alors une relaxation musculaire. Depuis 2009, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Produit de la Santé (AFSSAPS) (1) recommande l'utilisation de la toxine botulique en traitement de première intention dans le traitement de la spasticité focalisée ou multi-focalisée chez l'adulte. Les résultats en terme d'efficacité et de tolérance chez l'adulte en font un traitement de première intention.

Du fait de la fragilité du sujet âgé, de la mauvaise tolérance des traitements médicamenteux, de la difficulté d'accès au traitement chirurgical, la toxine botulique paraît avoir un intérêt certain dans la spasticité et son retentissement sur la qualité de vie. Cependant peu d'études cliniques se sont intéressées à l'utilisation de la toxine botulique dans une population exclusivement gériatrique.

Nous développerons successivement des rappels sur la spasticité et la place de la toxine botulique dans le cadre de la prise en charge des personnes âgées, avant de développer notre étude sur les modalités d'utilisation de la toxine botulique, son efficacité et sa tolérance dans la spasticité de la personne âgée de plus de 70 ans.

PREMIERE PARTIE : Rappels sur la spasticité et la toxine botulique chez la personne âgée

1. La spasticité chez la personne âgée

1.1. Physiopathologie et aspects cliniques (2)(3)

D'après la définition de Lance en 1980, la spasticité est un trouble moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe myotatique d'étirement, et par une augmentation des réflexes ostéotendineux, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement dans le cadre d'un syndrome pyramidal.

1.1.1. La voie pyramidale

Le faisceau pyramidal est constitué par les axones des neurones du cortex moteur qui se réunissent en regard des centres semi-ovales, descendent via le genou et le bras postérieur de la capsule interne au niveau du tronc cérébral. A ce niveau, 85% des fibres décussent en regard des pyramides bulbaires puis descendent le long de la moelle épinière occupant la partie dorsale du cordon latéral.

15 à 20% des fibres ne croisent pas au niveau du bulbe et forment le faisceau pyramidal direct occupant le cordon ventral.

Le terme utilisé en français, syndrome pyramidal, semble précis mais il est souvent assimilé à une seule lésion de la voie motrice cortico-spinale.

On entend par syndrome pyramidal une lésion de la voie cortico-spinale éventuellement associée à une lésion des autres voies descendantes qui cheminent avec le faisceau pyramidal proprement dit : faisceaux rubro-, réticulo-, tecto-, vestibulo-, olivo-spinal.

Le terme utilisé plus couramment en anglais « upper motor neuron syndrom » est, de fait, moins ambigu.

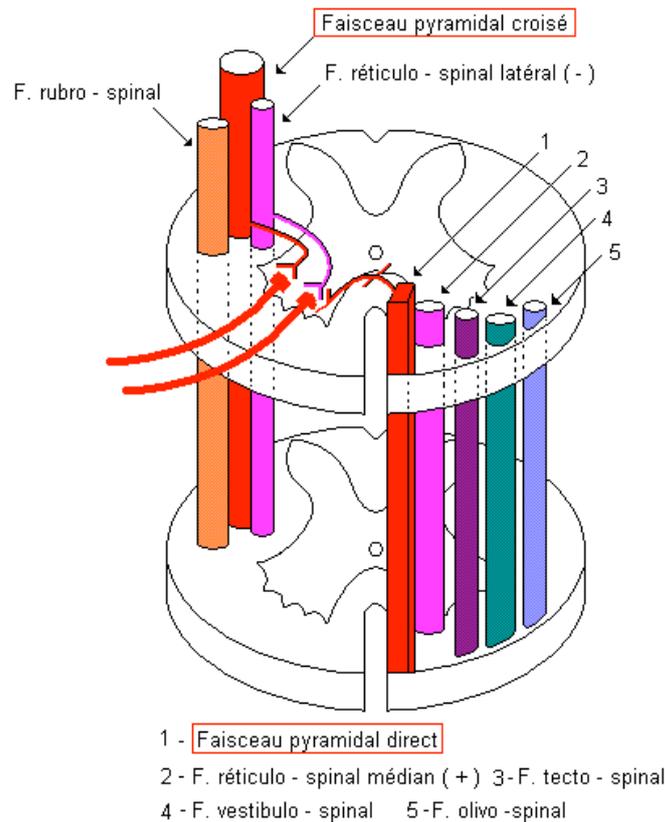


Figure 1 : Les voies motrices pyramidales et extra-pyramidales dans la moelle épinière (polycopié Dr. Bertrand Boutillier et Pr. Gérard Outrequin).

Les lésions associées d'autres voies descendantes jouent un rôle majeur. Lors d'une atteinte sous-bulbaire (chez le blessé médullaire par exemple), les autres voies descendantes sont systématiquement lésées.

En cas de lésion sus-bulbaire, les neurones à l'origine de ces voies descendantes ne sont plus activés par le cortex. Ainsi, la non-facilitation par le cortex d'un faisceau inhibiteur (faisceau réticulo-spinal dorsal) est très impliquée dans le tonus des patients présentant une lésion cérébrale.

Ceci explique que la sémiologie clinique de la spasticité soit différente chez les patients cérébro- ou médullo-lésés.

De manière générale, le syndrome pyramidal englobe des signes dits « négatifs » et des signes dits « positifs ».

Le déficit moteur, qu'il soit partiel ou complet, constitue le signe « négatif ».

Les signes dits « positifs » regroupent l'hypertonie spastique, les syncinésies, les réflexes ostéotendineux (ROT) vifs, diffus, polycinétiques, l'exagération d'autres réflexes

polysynaptiques (réflexes cutané-abdominaux, réflexe cutané plantaire, signe de Hoffman...).

L'hypertonie spastique est définie par une hypertonie élastique (comme un ressort), avec une augmentation vitesse dépendante de la résistance, on parle de résistance en « lame de canif ».

L'hypertonie spastique est le seul symptôme du syndrome pyramidal accessible directement à un traitement.

1.1.2. Le réflexe tonique d'étirement

L'hyperexcitabilité du réflexe tonique d'étirement est l'une des conséquences d'une lésion du faisceau pyramidal.

La spasticité étant consécutive à des modifications intéressant principalement les circuits réflexes spinaux, il existerait néanmoins une contribution périphérique à l'hypertonie spastique comme l'ont évoqué initialement Dietz et Berger en 1984.

Cette relation causale est retrouvée dans une étude sur l'histopathologie du muscle spastique chez des patients hémiparétiques. Lorsque la spasticité est clairement et sûrement diagnostiquée, il est retrouvé une atrophie musculaire concernant surtout les fibres de type 2 (fibres blanches, rapides ou phasiques, peu vascularisées, ayant un rôle dans la régularisation des mouvements actifs), et une prédominance des fibres de type 1 (fibres rouges, lentes dites fibres toniques, richement vascularisées, ayant un rôle dans la résistance à l'étirement et le contrôle postural) Par ailleurs, il existe un raccourcissement du muscle spastique avec diminution du nombre de sarcomères.

La relation entre les modifications des propriétés du muscle et la spasticité est discutable.

Les arguments en faveur d'une relation causale sont d'une part, l'exagération des ROT qui intervient avant l'augmentation progressive du tonus musculaire apparaissant après plusieurs semaines. D'autre part, les modifications des propriétés des muscles surviennent de façon concomitante à l'apparition de l'hypertonie musculaire.

L'argument plaidant en défaveur de cette relation causale est la disparition de la spasticité des membres inférieurs après l'injection intrathécale de drogues n'ayant aucune action sur le muscle lui-même.

La spasticité est donc principalement liée à des modifications des nombreux circuits contrôlant le réflexe d'étirement appelé également réflexe myotatique.

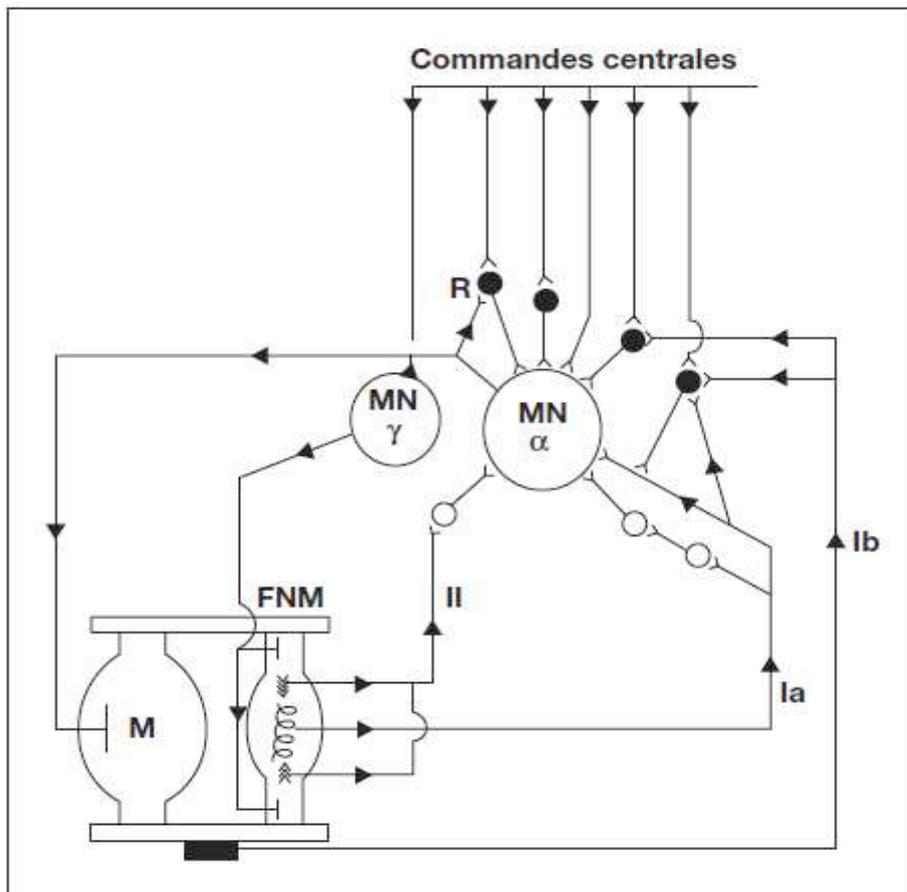


Figure 2 : Les mécanismes de contrôle du réflexe myotatique. In Marque et Brassat, Revue Neurologique 2012 (3).

Le réflexe myotatique met en jeu un arc réflexe qui comporte 5 éléments :

- récepteur : ce sont les fuseaux neuro-musculaires (FNM). Ils jouent le rôle de récepteurs capables de détecter l'étirement du muscle et le convertir en stimulus. On en distingue 2 types : les récepteurs primaires (ou fibres intra-fusales à sac nucléaire) et les récepteurs secondaires (ou fibres intrafusales à chaîne nucléaire). La différence de ces fibres est dans leur fonctionnement : les récepteurs primaires sont sensibles à l'allongement du muscle et à la vitesse d'allongement, alors que les récepteurs secondaires n'interviennent que dans l'encodage du degré d'allongement.

- voie afférente : ce sont les fibres sensibles qui partent du FNM. Il existe 2 types de fibres : fibres Ia prenant naissance à partir des récepteurs primaires et secondaires, fibres II prenant naissance à partir des récepteurs secondaires seulement.

Les fibres Ib constituent la voie afférente d'un autre réflexe médullaire : le réflexe tendineux, avec comme organe récepteur : l'organe de Golgi (récepteur tendineux).

- centre d'intégration : c'est le motoneurone alpha qui se trouve dans la corne antérieure du segment médullaire, correspondant au muscle étiré.

- voie efférente : ce sont les fibres myélinisées et de grand diamètre qui correspondent aux axones des motoneurones alpha.

- effecteur : c'est le même muscle qui a été étiré au départ.

On considère que l'apparition de la spasticité est la conséquence de la libération ou de la dérégulation de l'activité des circuits réflexes spinaux à la suite d'une lésion supra-spinale.

Deux mécanismes jouent un rôle dans l'apparition de la spasticité :

- Diminution des contrôles inhibiteurs du réflexe myotatique

- Inhibition réciproque di-synaptique Ia : les circuits de l'inhibition réciproque sont impliqués dans le relâchement des muscles antagonistes aux muscles contractés. Une diminution de cette inhibition réciproque sur les fléchisseurs du pied a été observée chez les patients spastiques.

- Inhibition présynaptique Ia : l'inhibition présynaptique est un mécanisme qui permet au système nerveux central (SNC) de contrôler les boucles d'activation. La diminution de l'inhibition présynaptique des fibres Ia pourrait donc être responsable d'une hyperactivation du réflexe myotatique. Ce mécanisme a été principalement démontré chez le patient spastique médullaire.

- Autre mécanisme : la dépression post-activation ou dépression homo-synaptique qui est très diminuée chez le patient hémiplegique vasculaire, la paralysie et l'absence d'activité entraînent une modification de la libération des neurotransmetteurs.

- Inhibition récurrente de Renshaw :

Elle est transmise par les cellules de Renshaw localisées dans la corne ventrale de la moelle épinière où elles reçoivent des collatérales excitatrices des axones des motoneurones et se projettent aussi bien sur les motoneurones que sur les collatérales des afférences Ia.

Chez le patient spastique spinal, il a été retrouvé une diminution de l'inhibition réciproque de Renshaw.

- Inhibition autogénique Ib :

Elle est déclenchée par l'activation des organes tendineux de Golgi. Chez le sujet spastique hémiplégique, il a été montré une diminution de cette inhibition, et plutôt une augmentation de la facilitation.

- Augmentation du contrôle facilitateur

- Excitation des circuits du groupe II : il est retrouvé une augmentation de cette excitation chez le patient spastique d'origine encéphalique et spinale.

La spasticité s'inscrit donc dans un processus global impliquant le déficit moteur et l'adaptation plastique cérébrale et spinale à ce déficit, l'immobilisation musculaire qui en découle et les modifications périphériques musculaires qu'entraîne cette sous-utilisation musculaire.

1.2. Étiologies chez la personne âgée et évaluation de la spasticité

1.2.1. Étiologies et histoire naturelle de la spasticité

La spasticité est fréquente lors de diverses lésions du SNC, atteignant l'encéphale ou la moelle épinière.

Les pathologies les plus couramment en cause chez la personne âgée sont les accidents vasculaires cérébraux, les démences mixtes avec participation vasculaire, les lésions médullaires, les scléroses en plaque (pour une moindre part).

1.2.1.1. Accident vasculaire cérébral ischémique - hémorragique

Le plus souvent après un AVC, la paralysie est dite flasque au début : absence de ROT et absence d'hypertonie à la mobilisation. Cette période dure de quelques jours à plusieurs semaines.

Les ROT réapparaissent ensuite progressivement pour devenir exagérés par rapport au côté sain. Ils sont alors vifs dès le 5^e jour, polycinétiques et diffusés.

L'hypertonie musculaire est souvent un peu retardée par rapport à l'exagération des réflexes, en général entre le 4^e et le 10^e jour, et peut déjà menacer la posture. Habituellement elle prédomine sur les muscles fléchisseurs au membre supérieur (rotateurs internes de bras, fléchisseurs de coude, pronateurs, fléchisseurs de poignet, fléchisseurs de doigts), et sur les extenseurs au membre inférieur ou muscles anti-gravidiqes (fessiers, quadriceps, triceps).

L'apparition de la spasticité ne permet pas de prédire la récupération motrice. Elle peut même empêcher l'expression d'une motricité émergente.

La spasticité varie au cours du temps chez un même patient, en fonction de facteurs extrinsèques (froid/chaud), ou intrinsèques (stress, fatigue, sommeil).

Elle est également aggravée par toute épine irritative (épisode infectieux, escarres, états douloureux (lithiases vésicales), fécalome...) qu'il conviendra naturellement de traiter pour leur propre compte.

Son évolution naturelle se fait vers une aggravation de la symptomatologie du fait du déséquilibre postural qu'elle engendre entre les muscles hypertoniques et paralysés.

Il est fondamental de savoir si la spasticité est gênante, et dans quelle mesure, avant toute approche thérapeutique.

L'hyperactivité du quadriceps peut être considérée comme gênante si elle empêche le déverrouillage du genou à la marche ou dans les escaliers malgré l'existence d'une commande volontaire sur les fléchisseurs du genou. Tout comme l'hyperactivité du triceps induisant un équin à la marche malgré l'existence d'une commande volontaire sur les releveurs de pied.

1.2.1.2. Démence mixte à prédominance vasculaire (4)(5)

La plupart des études épidémiologiques ont défini la démence mixte comme la coexistence de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire. L'existence d'une maladie cérébrovasculaire associée diminue significativement les performances cognitives des patients atteints de maladie d'Alzheimer, au moins aux stades les plus précoces.

La démence vasculaire est évoquée devant plusieurs critères diagnostiques :

- un syndrome cognitivo-comportemental : avec un syndrome dysexécutif, des troubles de mémoire de profil « sous-cortico-frontal », des troubles de l'humeur (dépression, apathie, labilité émotionnelle) ; associé à des troubles moteurs tels une marche à petits pas, dysarthrie, dysphagie, syndrome parkinsonien, ainsi qu'à des troubles sphinctériens.
- une histoire d'AVC avec des signes focaux et/ou un syndrome supra-bulbaire à l'examen clinique
- une relation temporelle entre l'installation du syndrome démentiel et l'AVC ou une aggravation en marches d'escalier
- l'existence de facteurs de risque vasculaires (HTA, diabète, fibrillation auriculaire, tabac)
- la présence de lésions d'origine vasculaire à l'imagerie cérébrale.

Le diagnostic de démence mixte doit être évoqué dans 2 circonstances :

- lorsqu'un malade chez lequel le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été fait, a un AVC qui aggrave son état intellectuel
- lors de l'aggravation progressive de la démence survenue après un AVC.

Très peu d'études ont analysé les particularités cliniques des démences mixtes. Il a été montré que les patients atteints de démence mixte avaient une dysthymie, une dépression, des signes focaux moteurs ou sensoriels et une instabilité de la marche beaucoup plus importants que ceux de la maladie d'Alzheimer, mais sans prédiction de la rapidité de progression de la démence.

1.2.1.3. Blessé médullaire

À la phase initiale des lésions complètes, l'automatisme du segment médullaire sous-lésionnel est aboli (choc spinal).

En cas de lésions motrices incomplètes, on retrouve fréquemment un automatisme précoce mais aussi une hyper-réflexivité cutanée (signe de Babinski et/ou triple retrait, voire réflexes toniques de masse et/ou asymétriques).

Dans les semaines qui suivent, le « choc spinal » s'atténue et laisse apparaître un début de réflexivité, initialement au niveau des segments sacrés (réflexes anal et bulbo-caverneux). Il apparaît par la suite le réflexe cutané plantaire (réflexe de Babinski) précédant les réflexes tendineux « pyramidaux » et l'hypertonie spastique de repos prédominante sur les muscles anti-gravidiques.

Cette évolution spontanée est plus longue dans les lésions cervicales et lombaires que dans les lésions thoraciques.

Dans la qualité de vie du blessé médullaire, le rôle du facteur « spastique » est difficilement dissociable des autres éléments symptomatiques comme la douleur, qui contribuent à influencer la vie quotidienne.

La spasticité « à problème » est définie habituellement par les blessés comme celle qui est à l'origine de douleurs et/ou qui limite les activités de la vie quotidienne. La spasticité en extension des membres inférieurs est souvent plus utile notamment pour l'habillage alors que la spasticité en flexion constitue plus une gêne lors des transferts ou également pour la manipulation du fauteuil roulant.

1.2.1.4. Sclérose en plaque

L'évolution de la maladie est variable d'un sujet à l'autre. Cette variabilité concerne la localisation de l'atteinte neurologique mais aussi le profil évolutif.

On distingue ainsi les formes rémittentes qui évoluent par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles, mais sans progression du handicap entre les séquelles ; les formes progressives d'emblée avec une évolution du handicap sans poussée individualisable mais avec parfois des phases de plateau ; des formes secondairement progressives ; et enfin des formes progressives avec poussée.

L'atteinte des voies pyramidales est fréquente mais avec des expressions variables selon les formes évolutives. On considère qu'après 5 ans d'évolution, des signes pyramidaux sont retrouvés dans 85% des cas.

Les premiers signes sont marqués par une faiblesse musculaire à l'effort avec une fatigabilité excessive. Ensuite vont apparaître des déficits moteurs souvent asymétriques, s'accompagnant d'une spasticité plus ou moins invalidante.

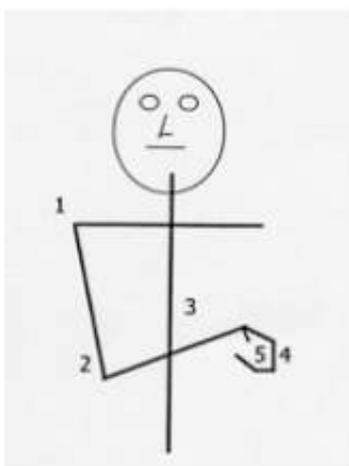
Le traitement de la spasticité devra tenir compte du handicap global bien sûr, mais aussi de la qualité de la fonction motrice sous-jacente. La spasticité peut effectivement masquer un déficit musculaire massif, elle doit donc parfois être respectée, en raison de l'aide qu'elle peut apporter à la déambulation et notamment aux transferts, par exemple lors des transferts avec un verrouillage du genou par un quadriceps spastique.

À côté des traitements symptomatiques, il est important de souligner l'influence des traitements de fond sur la spasticité, qui peuvent stabiliser ou diminuer l'évolution de la spasticité.

1.2.2. Moyens d'évaluation de la spasticité (2)(6)

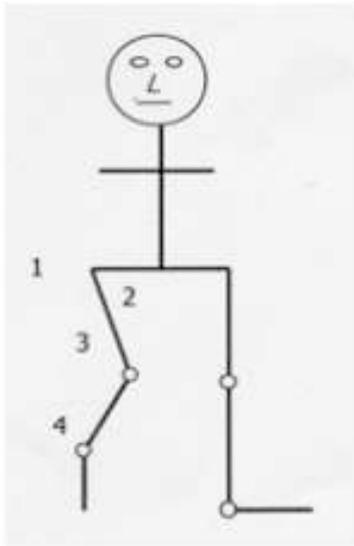
L'évaluation de la spasticité est une évaluation globale qui dépasse le cadre seul de l'évaluation du tonus musculaire.

Au membre supérieur et inférieur, les muscles les plus souvent concernés sont représentés dans les figures suivantes.



- 1: adduction épaule
- 2: fléchisseurs coude
- 3: fléchisseurs poignet
- 4: fléchisseurs doigts
- 5: fléchisseurs pouce

Figure 3 : Atteintes les plus fréquentes au membre supérieur (7).



- 1: Fléchisseurs hanche
- 2: Extenseur genoux
- 3: fléchisseurs genoux
- 4: fléchisseurs plantaire pied

Figure 4 : Atteintes les plus fréquentes au membre inférieur (7).

1.2.2.1 Evaluation analytique du tonus musculaire

Elle peut être réalisée par :

- L'échelle d'Ashworth représente le gold-standard. Néanmoins sa reproductibilité n'a été étudiée qu'au niveau des fléchisseurs du coude et elle n'est satisfaisante que pour un même examinateur.

La forme « modifiée » (Modified Ashworth Scale ou MAS) (cf annexe 1) est la plus utilisée et permet d'améliorer sa sensibilité. Sa spécificité reste limitée car évalue autant les contractures et les rétractions musculo-tendineuses que le tonus musculaire.

- L'échelle de Tardieu (cf annexe 2) : plus sélective puisqu'elle spécifie la posture et tient compte de la vitesse d'étirement. Elle présente une meilleure reproductibilité inter-examinateur.

- L'échelle d'Owestry : repose sur l'idée que la spasticité constitue une gêne fonctionnelle primordiale lors du mouvement. Cette échelle n'a pas fait l'objet d'une étude de validation.

- La fréquence des spasmes : les réflexes de flexion représentent plus une gêne fonctionnelle par leur nombre et leur circonstance d'apparition que par leur intensité.

Le score de fréquence des spasmes quantifie le nombre de spasmes par heure alors que le score de Penn quantifie le nombre de spasmes par jour.

- La goniométrie : la mesure des amplitudes articulaires au repos et au cours du mouvement est un élément fondamental de l'évaluation des patients spastiques. Au repos à vitesse lente, elle évalue au moins en partie les phénomènes de contractures et de rétractions musculotendineuses, leur caractère fixé ou réversible. Au cours du mouvement, elle objective le déficit moteur et les phénomènes de contraction des antagonistes.
- L'évaluation mécanique : par des tests d'évaluation comme le pendulum test. Ce test consiste en une évaluation de la résistance à la chute passive du membre. Mais ce test n'est réalisable qu'au niveau du genou ou du coude. Sa reproductibilité est peu satisfaisante et il nécessite une forte participation du patient qui doit pouvoir se relâcher complètement.
- L'évaluation électrophysiologique : permet d'étudier chez le sujet sain et chez le sujet spastique, l'arc réflexe myotatique ainsi que ses nombreux systèmes de contrôle, excitateurs ou inhibiteurs. La plupart de ces méthodes d'exploration sont du domaine de la recherche.

1.2.2.2. Evaluation des déficiences motrices et des limitations d'activité

La spasticité au sens large du terme entraîne une gêne fonctionnelle motrice pour le patient. Après mise en place d'un traitement, il faut vérifier que ce traitement améliore la déficience motrice, mais également la limitation fonctionnelle.

Au membre supérieur, les épreuves les plus utilisées et de façon non exhaustive pour évaluer la préhension sont :

- le Box and Block test : mesure la capacité à transférer le plus de cubes possible, en une minute, d'un compartiment d'une boîte au compartiment adjacent. Il s'agit d'une prise relativement grossière d'un déplacement et d'un lâcher.
- Motor Activity Log : étudie la fonction et la qualité des mouvements du membre supérieur lors d'activités de la vie quotidienne. 26 activités réalisées dans la semaine précédente sont auto-évaluées de manière quantitative (score de 0 à 5) et qualitative (score de 0 à 5) par le patient. Cette échelle est utilisée dans les études évaluant la contrainte induite.
- Frenchay Arm Test (FAT) (cf annexe 3) : Le malade est impliqué dans cinq tâches successives, uni ou bi-manuelles. Ce test mesure l'approche et la préhension de façon simple et reproductible. Mais il n'est utilisable que pour des patients ayant une bonne

récupération de la commande volontaire. L'examineur note simplement le nombre d'épreuves réalisées avec succès (de 0/5 à 5/5).

- le Nine Hole Peg Test (ou test des 9 chevilles) : Ce test a été validé pour la SEP, et de manière générale n'est utilisable que pour les personnes ayant des déficits partiels modérés. Le patient doit placer 9 chevilles en bois dans des trous. L'examineur chronomètre le temps du démarrage à la fin de la tâche. La normale est de 18 secondes pour les 9 chevilles.

Au niveau de la marche, les échelles validées de marche sont multiples. On citera :

- le up and go test : évalue principalement l'équilibre dynamique. Le patient est assis sur une chaise à 3 mètres d'un mur. L'examineur évalue l'équilibre assis, le transfert assis-debout, l'équilibre debout avant la marche puis à la marche, et lors du demi-tour pour venir se rasseoir sur la chaise. On cote l'épreuve de 1 à 5 : 1 pour les sujets ne présentant aucun signe d'instabilité ; 5 traduisant un risque permanent de chute durant le test. L'épreuve peut-être chronométrée.

Les scores intermédiaires correspondent à une lenteur d'exécution, à des hésitations, ou à la mise en jeu de mouvements des bras ou du tronc, à une marche ébrieuse ou encore trébuchante.

1.2.2.3. Evaluation de la douleur

Il est nécessaire là aussi de pouvoir bénéficier d'échelles d'évaluation validées : principalement l'échelle numérique (EN) de la douleur où le patient attribue un chiffre en fonction de l'intensité de sa douleur, 0 étant l'absence de douleur, 10 étant la douleur maximale imaginable.

Il existe d'autres échelles :

- l'échelle verbale simple, fondée sur le choix d'un adjectif pour définir la douleur
- le questionnaire Saint-Antoine adapté et traduit en français du Mac Gill Pain Questionnaire, où le vocabulaire de la douleur a une certaine valeur d'orientation diagnostique pour faciliter la reconnaissance de certains douleurs (par exemple douleurs neurogènes) et permet d'apprécier le retentissement affectif de la douleur, mais questionnaire long et souvent difficilement applicable.

Depuis 2009, une échelle d'hétéro-évaluation de la douleur, chez les patients adultes non communicants, est validée. Il s'agit de l'Echelle d'Observation Comportementale modifiée (EOC), proposée par F. Boureau en 1993, modifiée par l'ajout d'un item prenant en compte un comportement agressif ou de mutisme (*cf* annexe 4).

1.2.2.4. Echelles d'incapacité

Parmi les principales échelles d'incapacité, il existe :

- L'index de Barthel (*cf* annexe 5) : est fiable, sensible et reproductible. Il comporte 10 items (relatant, appareil par appareil, les activités de la vie quotidienne), chacun étant coté de 0 (activité impossible), 5, 10 ou 15 (pour seulement deux d'entre eux). Le score final correspond à la somme des numéros obtenus par chaque item. Un score de 100 équivaut à une indépendance complète.
- La Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF) (*cf* annexe 6) : évalue le patient sur les soins personnels, la mobilité, les transferts, la locomotion, la communication, la conscience du monde extérieure. Elle attribue un score de 1 (aide totale) à 7 (indépendance complète).

Ces échelles sont les outils le plus souvent utilisés en gériatrie. Néanmoins elles sont trop globales pour mesurer les effets des traitements, notamment dans la spasticité.

Chez les patients plus lourdement invalidés, le traitement a pour objectif de faciliter le nursing. Il existe des échelles que l'on peut proposer aux patients et accompagnants permettant d'évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie du patient :

- Disability Assessment Scale : échelle de perception subjective d'amélioration fonctionnelle où le patient et/ou son entourage attribue une note de -4 : aggravation sévère, à +4 : amélioration très importante, 0 étant l'absence de changement.

1.3. Moyens d'intervention : traitements disponibles (1)(2)

1.3.1. Traitements médicamenteux anti-spastiques

C'est l'analyse du retentissement fonctionnel d'une spasticité diffuse qui justifie un traitement.

Avant toute instauration d'un traitement oral, il conviendra de rechercher et de traiter toute épine irritative, facteur d'aggravation de la spasticité : infection urinaire, lithiase vésicale, escarre, ongle incarné, fracture, luxation, ostéome...

Parmi les principaux traitements, deux molécules ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité évaluée par le score d'Ashworth.

1.3.1.1. Le Baclofène (Lioresal®) : antispastique de première intention ?

Il s'agit d'un analogue structurel du GABA (Acide Gamma Amino-Butyrique). Cette stimulation GABAergique entraîne une augmentation d'inhibition pré-synaptique à l'origine d'une réduction de l'activité des réflexes mono- et poly-synaptiques.

Il existe de grandes variations inter-individuelles du métabolisme du baclofène après absorption orale. Sa demi-vie est de 2 à 6 heures, son excrétion est urinaire.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'effet sédatif, l'asthénie, les nausées, les sensations vertigineuses. L'abaissement du seuil épileptogène en fait un produit difficile à utiliser chez des patients cérébro-lésés.

L'efficacité thérapeutique antispastique est avérée dans les traumatismes médullaires et la sclérose en plaques. Dans les accidents vasculaires cérébraux, l'intérêt du Baclofène apparaît moins important, en raison principalement d'effets secondaires plus fréquents.

La dose habituelle per os recommandée chez le sujet adulte est de 1 mg/kg/jour en trois prises, soit environ 90 mg/jour, avec une dose maximale de 120 mg/jour.

1.3.1.2. La tizanidine (Sirdalud®)

La tizanidine est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques. Il agit en bloquant la libération présynaptique d'acides aminés excitateurs des interneurons spinaux et en potentialisant l'action de la glycine, neuromédiateur inhibiteur.

La tizanidine régule donc les réflexes d'étirement tonique et les réflexes polysynaptiques.

La tizanidine fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : elle est recommandée en cas d'inefficacité, d'effet indésirable ou de contre-indication au Baclofène (Accord professionnel). Son efficacité est comparable au Baclofène.

Son métabolisme est hépatique, son élimination urinaire, sa demi-vie est de 3 à 5 heures.

Les effets secondaires sont dominés par la sécheresse buccale et la sédation.

Des altérations des fonctions hépatiques ayant été décrites, il est conseillé une surveillance hépatique.

Le traitement est débuté à des doses de 2 à 4 mg le soir au coucher, avec une augmentation progressive sans dépasser la dose maximale recommandée de 36 mg/jour.

Ces 2 types de traitement ne sont pas recommandés en première intention après un AVC récent en raison de leur efficacité insuffisante et des effets indésirables. Ils sont recommandés dans la sclérose en plaques, en dehors des poussées, et les spasticités d'origine médullaire en première intention (grade B).

D'autres molécules comme le Dantrolène (Dantrium®), antispastique d'action périphérique, ont une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais l'ancienneté des études et leurs niveaux de preuve insuffisants ne permettent pas de les recommander sur les données de la littérature.

Certains traitements, n'ayant pas l'AMM, sont utilisés en pratique courante. C'est le cas des benzodiazépines (clonazépam, tetrazépam, diazépam) qui ont une action GABAergique. Cependant aucune preuve ne permet de les recommander sur les données de la littérature, et par ailleurs leurs effets secondaires sont des facteurs limitant : sédation, confusion, risque de syndrome de sevrage...

1.3.2. Traitement par Baclofène en intra-thécal

Le traitement de la spasticité par injection intra-thécale de Baclofène s'est développé à partir des années 1984.

L'administration de Baclofène par voie intra-thécale permet d'obtenir un effet sur les récepteurs GABA B spinaux plus important que celui observé par la voie orale, en raison d'un mauvais passage de la barrière hémato-méningée.

C'est donc un traitement efficace de la spasticité et peut être recommandé notamment chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques (grade A).

Ce traitement peut être proposé en cas de spasticité gênant les postures, le nursing, le repos, lorsque la spasticité interfère avec l'autonomie voire la marche, lorsqu'elle est responsable de douleurs (Accord professionnel).

Il n'est pas obligatoire que le patient ait reçu du Baclofène per os avant ce type de traitement.

Les 2 méthodes de ce traitement consistent en :

- des injections intra-thécales en bolus de Baclofène soit par ponction lombaire, soit par site implantable (pompe)
- des perfusions continues intra-thécales de Baclofène soit par implantation d'un cathéter introduit en intra-thécal (niveau L1), soit par site implantable.

La présence de matériel d'ostéosynthèse au niveau du rachis, de même que la présence d'escarres ne sont pas des contre-indications formelles (Accord professionnel).

Un voire plusieurs tests de pré-implantation (simple injection par ponction lombaire ou site d'accès provisoire) doivent être effectués auparavant.

Le médecin qui fait l'injection doit évaluer son efficacité dans les 3 à 4 heures suivantes (Accord professionnel).

La dose test habituelle recommandée est de 50 µg, la dose maximale pour un test est de 150 µg, à atteindre en 3 jours. La dose de stabilisation du patient peut aller de 20 à 1500 µg.

Les risques propres à l'injection intra-thécale de Baclofène sont les risques de surdosage (troubles de la vigilance et respiratoires). Une surveillance doit être faite dans les 3 heures suivant le test.

La pose d'une pompe, la surveillance et le suivi doivent se faire par une équipe médico-chirurgicale spécialisée.

1.3.3. La neurolyse chimique

La neurolyse est une destruction chimique du nerf réalisée par un agent chimique (alcool, phénol) injecté soit au contact du nerf sans traumatisme de celui-ci (injection périneurale) soit au point moteur conduisant alors à un bloc neuromusculaire moteur pur.

Cette technique peut être proposée comme une alternative aux traitements médicamenteux dans la spasticité focalisée, lorsque l'hypertonie spastique entraîne un retentissement.

La neurolyse à l'alcool n'est indiquée que devant une spasticité marquée et durable, responsable d'un retentissement notable.

Les techniques de repérage, incluant l'échographie, permettent une injection au plus près du nerf. L'effet est prolongé parfois au delà de 6 mois.

Grâce aux techniques de repérage, les complications sont rares : hypoesthésie, douleur persistante, déficit moteur marqué. Cependant, la douleur lors de l'injection, bien que brève, est souvent très intense.

Ce geste est souvent précédé d'un test d'évaluation par la réalisation d'un bloc transitoire aux anesthésiques locaux (Naropéine, Lidocaine...). Ce bloc transitoire permet d'évaluer la part de la spasticité dans la genèse du trouble moteur, de faire la part de ce qui revient réellement au trouble de la commande voire à d'éventuelles déformations ou rétractions. Il permet d'anticiper ce que sera l'effet du bloc neurolytique.

Ces neurolyses chimiques restent peu documentées dans la littérature, où l'on ne retrouve que de rares et anciennes études. Elles sont aujourd'hui concurrencées par les injections de toxines botuliques, mais gardent une place certaine chez les patients les plus fragiles.

L'alcool éthylique a l'avantage d'être peu onéreux et fournit des résultats intéressants en cas de spasticité étendue à plusieurs muscles du territoire d'un même nerf ; la toxine botulique est particulièrement adaptée aux spasticités localisées à un territoire, moins bien systématisées ou n'intéressant qu'un seul muscle. Néanmoins ces deux techniques peuvent être couplées chez un même patient, notamment chez le patient hémiplegique.

1.3.4. Les traitements chirurgicaux

Le choix chirurgical est déterminé en tenant compte des impératifs fonctionnels et de la répartition topographique de la spasticité.

Parmi les traitements neuro-chirurgicaux, il existe :

- La neurotomie : consiste en une section quantitative à 4/5^e destinée à réduire les afférences proprioceptives en conservant un contingent moteur suffisant. L'évaluation quantitative de la section est suivie par monitoring électromyogramme (EMG) peropératoire.

Aucune immobilisation postopératoire n'est nécessaire.

- La radicotomie postérieure (section des racines postérieures) : elle permet d'atteindre des cibles multi-segmentaires et bilatérales (adducteurs de hanche, ischio-jambiers, triceps suraux) à partir d'un même site opératoire.

Sur le plan orthopédique, les gestes chirurgicaux les plus fréquents sont les ténotomies d'allongement. Par exemple un geste sur les tendons fléchisseurs du poignet et des doigts a pour objectif d'obtenir un poignet à 0°, doigts en rectitude.

Les objectifs principaux du traitement orthopédique sont l'amélioration fonctionnelle et hygiénique.

Quelque soit le type de traitement envisagé, il est important de souligner le rôle complémentaire de la rééducation.

Une prise en charge kinésithérapique et ergothérapique est indispensable.

L'objectif de la kinésithérapie chez le patient spastique est triple : inhiber la réponse motrice spastique spontanée ou lors d'une amorce de mouvement volontaire, favoriser la récupération motrice analytique, prévenir la survenue de complications tels les rétractions musculo-tendineuses. Certains auteurs préconisent la réalisation d'orthèses à visée antalgique et pour certains, allant dans le sens d'un gain d'amplitude.

2. La toxine botulique

2.1. Histoire et origine de la toxine (8)

Le botulisme est une affection nerveuse, le plus souvent d'origine alimentaire, qui se traduit par des paralysies flasques.

Les intoxications alimentaires sont connues depuis l'antiquité, et le terme botulisme a pour origine le mot latin, *botulus*, désignant une saucisse.

La nature bactérienne de cette affection ainsi que la toxine botulique ont été identifiés à la fin du XIX^{ème} siècle. Van Ermengen isola pour la première fois en 1897 une bactérie anaérobie toxigène d'un jambon, et de l'intestin et de la rate sur trois victimes.

2.1.1. De la bactérie aux neurotoxines

2.1.1.1. Habitat

La bactérie *Clostridium botulinum* est très répandue dans l'environnement. Grâce aux spores qui sont résistantes aux conditions extrêmes (chaleur, sécheresse, radiation, agents chimiques), cette bactérie est capable de survivre pendant de très longues périodes.

L'habitat principal de *Clostridium botulinum* est le sol, et également les sédiments marins et d'eau douce.

Les différents groupes de *Clostridium botulinum* n'ont pas une répartition géographique identique.

2.1.1.2. Clostridium neurotoxinogènes

Les neurotoxines botuliques, désignées A, B, C1, D, E, F et G selon leurs propriétés antigéniques, sont produites par diverses espèces de *Clostridium*.

Les bactéries appartenant à ce genre sont des bacilles gram positif, anaérobies stricts et sporulés.

Sa température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°, la température minimale est, quant à elle, de 10°.

2.1.1.3. Pouvoir pathogène

Le botulisme humain est principalement dû aux neurotoxines A, B, et E, exceptionnellement aux types C et F. La maladie engendrée par cette bactérie se manifeste chez l'homme sous trois grandes formes cliniques :

- l'intoxication botulique ou botulisme alimentaire, survient après ingestion de toxines préformées dans un aliment contaminé, le bacille botulique étant incapable de se multiplier dans l'organisme.

C'est la forme la plus connue de la maladie, et l'une des plus fréquentes.

L'incubation de la toxine est généralement de 12 à 36 heures. Les symptômes débutent le plus souvent par des troubles oculaires (défaut d'accommodation, diplopie, ptose), puis s'installent des dysfonctionnements du système nerveux autonome tels que sécheresse de la bouche et des yeux, mydriase, difficultés de déglutition, constipation...

Les signes digestifs (nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées) sont présents dans à peu près 50% des cas, au tout début de l'affection, puis disparaissent.

Les formes les plus graves se traduisent par une faiblesse généralisée à type de paralysie flasque, avec des difficultés respiratoires. Le décès peut survenir par insuffisance respiratoire.

- la toxi-infection botulique ou botulisme infantile se manifeste chez des enfants de quinze jours à six mois.

Alors que les spores sont inoffensives chez l'adulte, l'ingestion de spores chez l'enfant entraîne une multiplication bactérienne et une production de toxine dans le tube digestif, du fait d'une flore digestive incomplètement constituée ou incomplètement fonctionnelle, permettant l'implantation de *Clostridium* neurotoxino-gène.

La clinique débute par une constipation, suivie secondairement d'une hypotonie, d'une perte de tenue de la tête et de difficultés d'alimentation.

A noter que cette toxi-infection botulique peut survenir chez l'adulte ayant des facteurs prédisposants tels une chirurgie intestinale, longue antibiothérapie, inflammation chronique ou lésions chroniques de la muqueuse intestinale.

- le botulisme par blessure est la forme la plus rare. Les types A et B en sont responsables. Les plaies peuvent être colonisées par du *Clostridium botulinum* et provoquer l'apparition

d'un botulisme. Ce mode de contamination est analogue à celui du tétanos, bien que beaucoup moins fréquent.

Le botulisme par blessure est en recrudescence aux USA chez les toxicomanes, soit par utilisation de matériel contaminé, soit par présence de spores de *Clostridium botulinum* dans les drogues.

2.1.2. La toxine botulique

2.1.2.1. Origine et structure (9)

Les neurotoxines botuliques sont sécrétées par la bactérie *Clostridium botulinum* en phase de croissance.

Elles sont en partie endocellulaires et passent dans le milieu extérieur durant la lyse de la bactérie. Cette lyse se produit spontanément au cours du vieillissement cellulaire.

Les neurotoxines sont sécrétées sous forme d'une mono chaîne polypeptidique inactive, appelée protoxine, activées par des enzymes protéolytiques.

Les neurotoxines, une fois activées, sont des protéines bicaténaires, d'environ 1300 acides aminés, d'un poids moléculaire de 150 kiloDaltons (kDa). Elles sont constituées de trois domaines (figure 5) : un domaine catalytique (extrémité NH₂), un domaine de translocation et un sous-domaine de liaison (extrémité COOH).

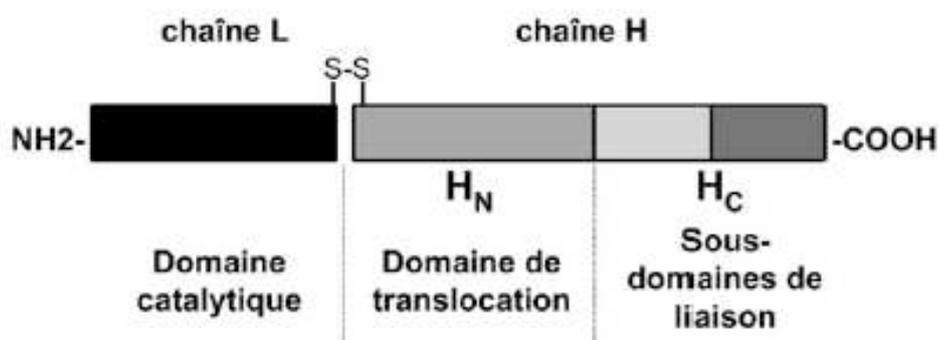


Figure 5 : Structure fonctionnelle de la neurotoxine botulique. *In* Poulain et Humeau, Annales de Réadaptation et de Médecine Physique 2003 (10).

Pour être activée, la protéine doit être scindée en deux sous-unités (H et L) par une protéase sécrétée par la bactérie, ou également par l'action de la trypsine. Ce clivage intervient au

niveau de l'extrémité NH₂ terminale de la protéine (domaine catalytique). La forme active ainsi générée se compose d'une chaîne lourde, nommée H, d'environ 100 kDa, et d'une chaîne légère, L, d'environ 50 kDa, reliées entre-elles par un pont disulfure.

La rupture de cette liaison, par la chaleur, entraîne la séparation des 2 chaînes lourde et légère, inactivant ainsi la toxine botulique puisque l'action pharmacologique de celle-ci requiert la présence des 2 chaînes associées.

La toxicité résulte donc de l'association de H et L.

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

Pour schématiser, on peut retenir que la chaîne lourde est responsable de la spécificité de chaque sérotype, la chaîne légère étant elle responsable de l'action pharmacologique proprement dite de la toxine botulique.

Les neurotoxines botuliques sont associées à d'autres protéines non toxiques, inactives, comme la protéine non toxique non hémagglutinine (NTNH) ou la protéine ayant une activité hémagglutinante (HA). L'objectif est de former des complexes de poids moléculaire plus importants (300 à 900 Kda). Les protéines non toxiques ont pour rôle de protéger la neurotoxine de l'environnement hostile du tube digestif, permettant son absorption systémique.

C'est la raison pour laquelle la toxine botulique est employée en thérapeutique et non la neurotoxine.

2.1.2.2. Stabilité

Les toxines botuliques sont thermolabiles, détruites en quinze minutes à 80°, en dix minutes à 100°. Elles sont sensibles aux oxydants : eau de javel, permanganate de potassium, peroxyde d'hydrogène, et à la lumière.

Elles pourraient être inactivées par une exposition solaire de une à deux heures, par l'air et l'obscurité en douze heures.

La chloration, utilisée pour le traitement des eaux potables, détruirait 84% des toxines en vingt minutes.

Les toxines sont stables à 4°, ainsi qu'à un pH légèrement acide (6,5).

2.2. Mécanisme d'action de la toxine (11)(2)

2.2.1. Mécanisme d'action moléculaire

La toxine botulique agit au niveau périphérique en bloquant la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice à la jonction neuro-musculaire. Ce mécanisme provoque une dégénérescence de la terminaison nerveuse. Il en résulte une paralysie périphérique.

Il faut noter que la toxine n'agit que sur la libération du neuromédiateur sans affecter les autres modes de libération, que sont le transport membranaire et la libération calcique dépendante.

Que la toxine soit ingérée ou injectée en périphérie, son action reste limitée au système nerveux périphérique par le fait qu'elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée.

Le mode d'action de la toxine dépend de quatre étapes majeures, à savoir :

- la liaison de la neurotoxine à des co-récepteurs présents sur les terminaisons nerveuses, au niveau de la membrane pré-synaptique
- l'internalisation de la neurotoxine dans les terminaisons
- la translocation de sa chaîne légère dans le cytosol
- le blocage intraneuronal de la libération de neurotransmetteur.

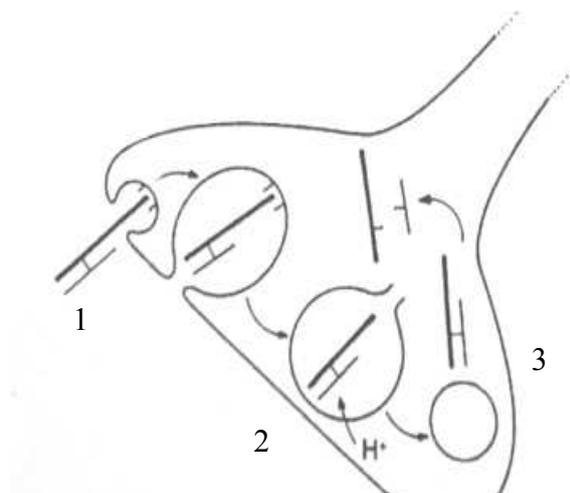
Ces étapes impliquent les grands domaines fonctionnels des neurotoxines.

2.2.1.1. Liaison toxine-membrane présynaptique

Cette étape est assurée par la chaîne lourde qui se fixe sélectivement et de façon irréversible sur des récepteurs de la membrane synaptique du motoneurone, via des gangliosides permettant la liaison de la toxine à la membrane.

2.2.1.2. Internalisation

L'internalisation de la toxine botulique est un phénomène complexe mettant en jeu son endocytose à partir de sa liaison au récepteur membranaire présynaptique.



1/ toxine botulique encapsulée dans un endosome qui migre dans le cytoplasme du neurone

2/ acidification du contenu de l'endosome via pompe à proton intramembranaire

3/ passage transmembranaire grâce à l'acidification puis arrivée de la toxine botulique dans le cytoplasme neuronal.

Figure 6 : Internalisation de la toxine botulique. *In* Ranoux et Gury, Solal 2002 (9).

2.2.1.3. Inhibition de l'exocytose de l'acétylcholine

Seule la chaîne légère intervient à ce niveau. Le fait qu'elle soit une métalloprotéase implique que sa ou ses cibles soient une protéine.

La protéine cible varie selon son sérotype. Le processus d'exocytose des vésicules présynaptiques implique deux protéines situées sur la membrane présynaptique : la SNAP-25 et la syntaxine, ainsi qu'une protéine enchâssée dans la membrane vésiculaire, la synaptobrevine ou VAMP. Elles s'associent pour former le complexe SNARE qui a un rôle essentiel dans la libération du neuromédiateur.

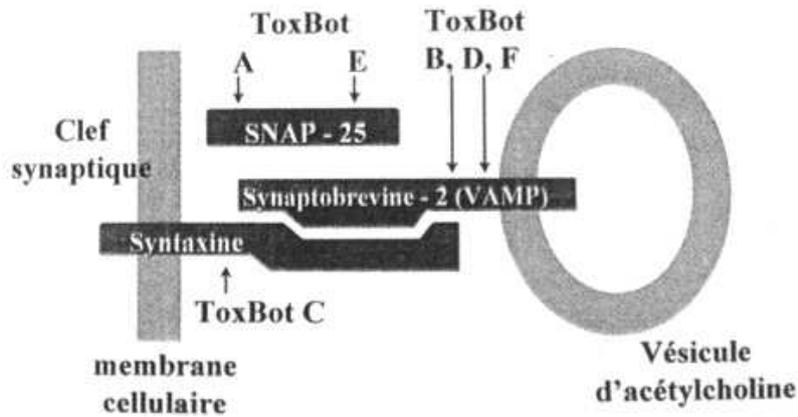


Figure 7 : Cibles protéiques des différentes toxines botuliques. *In* Ranoux et Gury, Solal 2002 (9).

L'hydrolyse, en réalisant un clivage de ces protéines (hydrolyse de la SNAP 25 par la toxine A, et hydrolyse de VAMP par la toxine B), empêche la fusion de la vésicule synaptique avec la membrane présynaptique, et empêche la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Cette inhibition ne met pas en cause le flux calcique potentiellement dépendant.

2.2.1.4. Autres mécanismes en cause

La durée d'action de la toxine botulique, de l'ordre de plusieurs semaines, est incompatible avec l'hypothèse d'un mécanisme d'action unique ne mettant en jeu que le clivage des SNARE.

Le mécanisme moléculaire principal de l'inhibition de la neurotransmission par la toxine botulique est une attaque protéolytique de protéines synaptiques impliquées dans l'arrimage ou la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique des terminaisons axonales. Cette action semble renforcée par l'activation de transglutaminases neuronales ainsi que par l'effet inhibiteur propre des peptides résultant du clivage des SNARE sur la libération des neurotransmetteurs.

2.2.2. Mécanisme d'action cellulaire (9)

Au niveau cellulaire, le blocage de la libération d'acétylcholine est responsable du relâchement et de l'atrophie des fibres musculaires striées. La toxine, au niveau des muscles

hyperactifs, entraîne donc une faiblesse musculaire locale. Cet effet est à l'origine de son utilisation thérapeutique.

Jusqu'à présent aucun argument clinique suffisamment convaincant n'a pu être mis en évidence pour expliquer autrement l'action thérapeutique de la toxine botulique. En effet, l'amélioration clinique observée reste principalement corrélée au degré de faiblesse musculaire provoquée par son injection locale. Il est toutefois vraisemblable que, en plus de cet effet local, pourraient intervenir des mécanismes d'action supplémentaires, voire alternatifs.

2.2.3. Explication de la réversibilité de l'effet de la toxine botulique

Bien que la jonction neuromusculaire soit inactivée de façon permanente et définitive, elle n'est pas détruite. Il en est donc de même pour les terminaisons synaptiques.

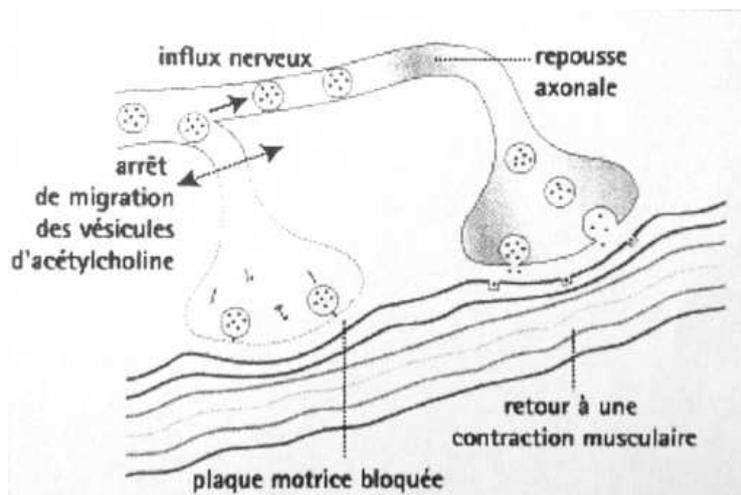


Figure 8 : Schéma de la repousse axonale. *In* Ranoux et Gury, Solal 2002 (9).

Du fait de la paralysie nerveuse, des modifications anatomiques surviennent : il s'agit d'un bourgeonnement des terminaisons nerveuses axonales, dans un délai de 2 jours. Elles donnent naissance à de nouvelles synapses, une à deux semaines après l'injection, atteignant un maximum en cinq à dix semaines.

D'autre part les fibres musculaires cholinergiques sont capables d'exprimer de nouveaux récepteurs cholinergiques sur la membrane en extrasynaptique.

Ces phénomènes expliquent la réversibilité d'action de la toxine, nécessitant la répétition des injections.

2.3. Molécules disponibles et produit pharmaceutique (9)

Il existe à l'heure actuelle quatre spécialités de toxine botulique présentant une AMM en France. Il s'agit de trois toxines botuliques de type A : BOTOX®, DYSPORT®, XEOMIN® et d'une toxine botulique de type B : NEUROBLOC®.

Bien que les spécialités Botox®, Dysport® ou Xéomin® possèdent les mêmes indications, elles présentent la particularité d'être dosées en unités différentes : unité Allergan pour Botox®, unité Speywood pour Dysport®, unités DL50 pour Xéomin®. Ces unités ne sont pas équivalentes, d'où l'intérêt d'une grande prudence lors du passage d'une spécialité à l'autre.

En terme de bioéquivalence, une étude récente réalisée en 2008 a permis de montrer un rapport DYSPORT®/BOTOX® de 1,57/1 ce qui revient à dire que 157 mU DYSPORT® sont équivalents à 100 mU BOTOX® (les ratios 3/1 évoqués en 2002 par Ranoux sont donc trop importants).

Les unités de toxine botulique sont exprimées en mouse unit (mU). Par définition, une mouse unit (allergan ou speywood) correspond à la quantité de toxine qui, administrée par voie intrapéritonéale, est capable de tuer 50% d'un groupe de dix-huit à vingt souris. Cette définition est celle de la dose létale 50 (DL50) de la toxine botulique.

2.3.1. Propriétés pharmacocinétiques

La toxine synthétisée par la bactérie se fixe rapidement et solidement aux muscles et, lors d'injections locales dans un groupe musculaire donné, continue à agir sur une période prolongée. On peut donc penser qu'après une infiltration spécifique de doses très faibles, très peu de produit passe dans la circulation sanguine et produit un effet systémique. La toxine est rapidement éliminée de la circulation pour se fixer sur les fibres nerveuses terminales et autres sites cellulaires.

Le produit est métabolisé par des protéases et excrété dans les urines rapidement. Des études cinétiques sur des rats et des lapins ont été réalisées en marquant la toxine avec l'iode 125. La radioactivité locale décline rapidement de telle façon que seulement 5 % de la radioactivité persiste après 24 heures. La radioactivité n'apparaît pas au-delà de 10 millimètres du chemin de l'aiguille. On ne retrouve dans les urines que 7 % du produit intact.

Ces médicaments ne semblent pas pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique et, de ce fait agir au niveau central. Des études menées avec de la toxine non purifiée sur des souris ont montré que seule l'injection de doses massives est à l'origine de la présence de toxine résiduelle dans la circulation sanguine, avec passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

L'effet de la toxine botulique apparaît classiquement en deux à quatre semaines après l'injection, même s'il peut être plus précoce (jusqu'à 48h post injection). Cette propriété est caractéristique du produit. En effet, la liaison de la toxine aux muscles a été mise en évidence dans les 30 minutes suivant l'injection.

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

2.3.2. Toxicité du produit

Les neurotoxines botuliques sont les toxines les plus puissantes existantes. Après injection, la dose létale est comprise entre 0,1 et 1 µg. Il a été montré qu'un gramme de toxine, disséminé et inhalé, pourrait tuer plus d'un million de personnes.

La toxicité dépend des différents paramètres que sont la voie d'administration et l'animal infecté : les toxines sont moins efficaces par voie orale, et la souris et le cobaye sont les deux espèces animales les plus sensibles.

2.3.2.1. Toxicité aiguë

La dose létale n'a jamais été exprimée chez l'homme mais en supposant que celui-ci soit aussi sensible à la toxine que le singe, et en extrapolant les résultats des différentes études antérieures sur la dose létale 50 chez le singe ou la souris, la DL50 pour un homme de 70 kg,

par voie intramusculaire, serait comprise entre 2100 et 2800 mU Allergan, 6200 et 8400 mU Speywood.

Or l'AMM limite la dose maximale de toxine injectée chez l'homme par voie intramusculaire à 360 mU Allergan et 1600 mU Speywood.

2.3.2.2. Toxicité à long terme

On distingue :

- Toxicité au niveau du point d'injection

La toxicité à long terme de la toxine botulique est encore assez mal connue. Après des injections répétées, des fibroses ont été recensées. Des atrophies musculaires locales ont été mises en évidence.

- Toxicité immunologique

Le principal effet secondaire à long terme de la toxine botulique est l'apparition d'une réaction immunologique par production d'anticorps antitoxine A. Assez rapidement après le début de l'utilisation de la toxine botulique, des cas de patients devenus résistants ont été corrélés à la présence d'anticorps antitoxine A dans leur sérum. Cette hypothèse a été confirmée par l'efficacité de la toxine B chez ces patients résistants à la toxine A et possédant des anticorps anti-A.

La fréquence de cet effet est de 3 à 10%. Plusieurs facteurs de risque ont été démontrés :

- une injection de plus de 100 mU Allergan ou de 300 mU Speywood par séance
- un intervalle de moins de 3 mois entre deux injections
- la technique de booster, c'est à dire la réinjection d'une dose de rappel deux à trois semaines après la première, et de l'emploi d'une toxine à faible activité intrinsèque, c'est à dire à fort pouvoir antigénique (le Dysport® serait plus immunogène que le Botox®).

En cas de suspicion d'une telle réaction immunologique (lors de l'inefficacité du traitement), les anticorps antitoxine peuvent être dosés par la méthode ELISA. Un test clinique consistant à injecter 120 mU de DYSPORT ou 40 mU BOTOX dans le pédicel, est plus facilement réalisable. Si une diminution du potentiel d'action musculaire (4 semaines après l'injection), une atrophie, une faiblesse musculaire ou d'autres signes sont observés à l'EMG, la présence d'anticorps est peu probable.

3. Utilisation de la toxine botulique

3.1. Modalités d'administration et techniques d'injection (1)(9)

La toxine botulique est utilisée par injection intra-musculaire.

Les techniques d'injection sont très opérateur-dépendant. Le repérage anatomique seul est déconseillé (Accord professionnel). Parmi les techniques de repérage, l'électrostimulation est celle qui paraît la plus recommandée (Accord professionnel). Le repérage échographique est un complément utile pour repérer des muscles inaccessibles à la stimulation ou non stimulables, et est indolore.

L'inconfort lié à l'injection peut être réduit par l'utilisation d'anesthésiques locaux de surface (EMLA® patch) et des aiguilles de petit calibre. L'injection d'anesthésiques locaux peut également être utile. D'autres techniques comme pincer la peau et le muscle sous-jacent, introduire lentement l'aiguille de manière oblique, injecter lentement la solution, peuvent aussi réduire la sensation d'inconfort.

L'injection d'un patient sous antiagrégant plaquettaire est possible. Comme pour toute injection intra-musculaire, il n'est pas recommandé d'injecter un patient sous anticoagulant à dose efficace.

Une surveillance immédiate après le geste n'est pas nécessaire. Aucune complication, en dehors de douleurs au point d'injection, n'a été rapportée dans les suites immédiates d'une injection.

Une traçabilité du produit injecté, du numéro de lot, de la dose totale et de la dose par muscle, ainsi que de la dilution est fortement recommandée.

Les spécialités de toxine disponibles en France contiennent 50, 100 ou 200 U Botox®, 300 ou 500 U Dysport®, 50 ou 100 U Xéomin® par conditionnement.

Les toxines se présentent sous forme d'un lyophilisat. Elles doivent être reconstituées avant emploi au moyen d'un solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9%), en suivant des tables de dilution (tableau 1 et tableau 2)

Tableau 1 : Tableau de dilution pour BOTOX® 100U et XEOMIN® 100U (Vidal©).

Solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%)	Dose obtenue (unités par 0,1 mL)
0,5 mL	20 U
1 mL	10 U
2 mL	5 U
4 mL	2,5 U
8 mL	1,25 U

Tableau 2 : Tableau de dilution pour DYSPORT 500U (Vidal©).

Solvant ajouté (solution injectable de Chlorure de sodium 0,9%)	Dose obtenue (unités par 0,1 mL)
1 mL	50 U
2 mL	25 U
2,5 mL	20 U
3 mL	16 U
4 mL	12 U

Lors de la reconstitution, il est important de ne pas agiter fortement la solution, et de ne pas introduire de bulles d'air qui sont susceptibles de diminuer l'activité biologique de la toxine botulique.

Une fois reconstituées, les deux solutions doivent être conservées au réfrigérateur entre +2° et +8° et utilisées dans un délai de quatre heures à température ambiante.

Les doses recommandées par muscle diffèrent entre les recommandations de l'AFSSAPS et celles du Vidal©.

A titre d'exemple, l'AFSSAPS proposent 3 doses maximales dans 3 différents groupes de muscles selon leur taille.

Tableau 3 : Doses recommandées par muscle entre Botox® et Dysport® (AFSSAPS) (1).

	Botox® Unités Allergan	Dysport® Unités Speywood
Muscles de grande taille type : triceps sural	400	1 000
Muscles de taille moyenne type : fléchisseur radial du carpe	100	300
Muscles de petite taille type : interosseux	20	50

En comparaison aux mêmes muscles, le Vidal© propose des doses plus faibles (tableau 4).

Tableau 4 : Doses recommandées par muscle entre Botox®, Dysport® et Xeomin® (Vidal©).

	BOTOX® unités Allergan	DYSPORT® unités Speywood	XEOMIN unités DL50
Soléaire	50 à 200 U ; 2 à 4 sites	250-750 U ; 1 à 2 sites	
Gastrocnémien chefs médial et latéral	50 à 200 U ; 2 à 4 sites	250-750 U ; 1 à 2 sites	
Grand palmaire (<i>flexor carpi radialis</i>)	15 à 60 U ; 1 à 2 sites	150 U ; 1 site	25-100 U ; 1 à 2 sites
Adducteur du pouce	20 U ; 1 à 2 sites	Non communiqué	5-30 U ; 1 site
Long fléchisseur propre du pouce	20 U ; 1 à 2 sites	Non communiqué	10-50 U ; 1 site

A noter que Xéomin ne possède actuellement l'AMM que pour le blépharospasme, le torticolis spasmodique et la spasticité des membres supérieurs avec flexion du poignet après un accident vasculaire cérébral.

La dose totale préconisée par séance d'injection ne doit pas dépasser 360 U Allergan pour Botox®, 1500 U Speywood pour Dysport® ou 400 U pour Xéomin®, répartie entre les différents muscles sélectionnés.

Les doses totales maximales recommandées par l'AFSSAPS sont plus élevées concernant le Botox® : 500 U Allergan contre 360 U (données Vidal©), et Dysport® : 1500 U Speywood contre 1000 U (données Vidal©).

Lors de la première injection, il est recommandé chez des patients ayant des comorbidités ou une masse musculaire moins importante, d'utiliser des doses initiales plus faibles.

Il est recommandé d'évaluer en consultation les résultats de l'injection avec le patient entre 3 et 6 semaines après la première injection. Toute injection ultérieure sera également suivie d'une évaluation.

La répétition des injections se justifie par l'effet transitoire de la toxine. L'indication du renouvellement des injections, avec un délai minimum de trois mois entre chaque injection, sera évaluée en fonction des bénéfices et de la tolérance, avec nouvelle discussion des doses et du choix des muscles. La répétition des injections est possible tant que les effets bénéfiques sont observés après chaque injection.

3.2. Pharmacovigilance

3.2.1. Précautions d'emploi et contre-indications (Vidal©)

3.2.1.1. Précautions d'emploi

Les toxines botuliques doivent être administrées par des médecins spécialistes ayant l'expérience du traitement indiqué.

Un intervalle minimum est à respecter entre deux injections du fait de la survenue possible d'une réaction immunitaire. Les anticorps sont susceptibles de réduire l'efficacité du traitement, d'où la nécessité, par mesure de prudence, d'un délai minimum de 3 mois entre deux séances.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, ces spécialités sont à employer avec prudence chez les personnes présentant des troubles de la coagulation, et, chez les patients recevant un traitement par anticoagulant.

Dans le cas d'un tel traitement, celui-ci sera arrêté quelques jours avant l'injection, de façon à avoir un INR inférieur à 1,5. La correction de l'INR ne sera réalisée qu'après avoir pesé le rapport bénéfice/risque de la suspension du traitement, en fonction de la pathologie nécessitant le traitement anticoagulant.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients en insuffisance hépatique ou rénale chronique. Cependant les caractéristiques pharmacodynamiques n'indiquent pas de nécessité d'adaptation de la dose.

Concernant la personne âgée de plus de 70 ans, il est conseillé de recourir à des posologies de toxine botulique inférieures aux doses standard, mais aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle quant à la dose à administrer.

3.2.1.2. Contre indications

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

- les maladies de la jonction musculaire (myasthénies et syndrome de Lambert-Eaton)
- l'hypersensibilité à la toxine botulique ou à l'un de ses excipients
- les infections ou inflammation aux sites d'injection

Les contre-indications relatives de la toxine botulique sont :

- l'association avec les aminosides ou les curares par risque de potentialisation de l'effet de la toxine
- l'association avec d'autres médicaments tels que les polymyxines, tétracyclines, lincomycines et des myorelaxants.

3.2.2. Effets indésirables (Vidal©)

Les effets indésirables peuvent être classés selon qu'ils sont considérés comme dépendants ou indépendants du site d'injection.

3.2.2.1. Indépendants du site d'injection

On distingue :

- Effets indésirables locaux :

Ces effets sont le plus souvent liés à la diffusion du médicament aux muscles voisins du site injecté, notamment en cas d'infiltration profonde ou mal orientée. Ces effets sont transitoires et disparaissent en deux à quatre semaines. Ils peuvent être limités en diminuant le volume injecté : plus le volume d'injection est faible, moins il y a de sensation de pression et moins la

toxine botulinique de type A diffuse dans les muscles injectés. Cela permet de réduire les effets sur les muscles avoisinants lorsque des groupes de petits muscles sont injectés (9).

Des troubles du système immunitaire tels que des réactions allergiques, des éruptions cutanées, un érythème, un prurit, un psoriasis et des urticaires ont été rapportés. En outre, des douleurs, des brûlures, hématomes, oedèmes locaux aux points d'injection sont toujours possibles, quelles que soient la localisation et l'indication.

- Effets indésirables généraux :

Les complications systémiques sont exceptionnelles (asthénie prononcée, faiblesse musculaire). Des syndromes pseudo-grippaux dans les 48 heures suivant l'injection ainsi que des syndrome botulique-like ont principalement été recensés.

Peu de cas de syndrome botulique-like ont été décrits dans la littérature. La symptomatologie est marquée par une faiblesse musculaire généralisée, une perte d'autonomie, des troubles de la déglutition, dans les suites d'une injection de toxine botulique.

3.2.2.2. Dépendants du site d'injection

Dans le traitement du blépharospasme et du spasme hémifacial ont été rapportés les manifestations suivantes : ptosis partiel ou complet, transitoire, d'une durée de 6 à 8 semaines, diplopie transitoire, sécheresse oculaire, larmoiement, œdème palpébral, photophobie, kératite, paralysie faciale (12).

Dans le traitement du torticolis spasmodique, particulièrement en cas d'injection du sterno-cléido-mastoïdien, peuvent apparaître une dysphagie, parfois sévère, avec possibilité de fausses routes pendant 2 à 4 semaines et risque de pneumopathie d'inhalation, une dysphonie, une diminution de la force des muscles du cou (12).

Dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des douleurs aux points d'injection, des douleurs des membres injectés, des ecchymoses, des faiblesses musculaires avec risque de chutes. Moins fréquemment ont été rapportés des arthralgies, une asthénie, une hémorragie, une hyperesthésie, une dépression, une dermatite, des céphalées, des nausées, une insomnie, un prurit, une éruption cutanée (9)(12).

Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, une augmentation de la transpiration autre qu'axillaire a été rapportée chez 4,5% des patients dans le mois suivant l'injection. Cet effet disparaît chez 30% des patients dans les 4 mois suivant l'injection (12).

Dans le traitement de l'hyperactivité détroisurienne neurologique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'infection du tractus urinaire et la rétention urinaire (12).

3.3 Indications (13)(14)(15)

La toxine botulique est destinée au traitement des pathologies focales lorsque les thérapeutiques conventionnelles (médicaments et physiothérapie) ont été inactives ou insuffisamment actives.

Depuis son utilisation princeps, les indications de la toxine botulique se sont élargies (tableau 5), tout particulièrement dans le domaine de l'urologie.

La toxine botulique de type A présente une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le muscle strié chez l'adulte pour le traitement des troubles de l'oculomotricité (strabisme, paralysie oculomotrice récente, myopathie thyroïdienne récente), du blépharospasme, de l'hémispasme facial, du torticolis spasmodique, de l'hyperhidrose axillaire sévère, de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs, et tout récemment pour le traitement de l'hyperactivité détroisurienne neurologique.

Tableau 5 : Applications clinique de la toxine botulique selon Jankovic (13).

<p>Dystonies focales</p>	<p>Blépharospasme Dystonies oro-mandibulaires Torticolis spasmodique Dystonie laryngée (dysphonie spasmodique) Dystonie des membres Crampes taches dépendantes Autres dystonies focales</p>
<p>Autres mouvements involontaires</p>	<p>Hémispasme facial Tremblements des membres, tête, voix Myoclonies vélopalatines Tics Nystagmus Myokimies</p>
<p>Autres contractions inappropriées</p>	<p>Spasticité Contractions musculaires douloureuses Strabisme Bruxisme et syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire Bégaiement Céphalées de tension / Migraines Contractures paravertébrales lombaires Radiculopathies avec contractures musculaires Syndrome douloureux myofacial Achalasie (contracture du sphincter bas-oesophagien) Contracture du muscle constricteur inférieur du pharynx Contracture du sphincter d'Oddi Vessie spastique, dyssynergie vésico-sphinctérienne Anisme - Vaginisme</p>
<p>Autres applications</p>	<p>Ptosis thérapeutique Hyperlacrymation Hypersialorrhée Hyperhidrose Fissure anale Constipation Cosmétologie (rides, asymétrie faciale) Tennis Elbow</p>

3.3.1. Le blépharospasme

Le blépharospasme est une forme localisée de dystonie consistant en des contractions involontaires toniques et spasmodiques des muscles orbiculaires des paupières, sourciliers et intersourciliers, entraînant la fermeture complète ou partielle des paupières, durable (de quelques secondes à minutes) et intense. Il peut être associé à une contracture des muscles de la partie inférieure du visage et de la mâchoire, réalisant un syndrome de Meige.

En général le blépharospasme atteint les adultes de 50 à 70 ans, avec une prédominance féminine.

Cette pathologie peut rendre le patient fonctionnellement aveugle, provoquant un handicap professionnel et personnel.

Les traitements médicaux classiques (anticholinergique) sont d'un bénéfice modéré et seulement chez 30% des patients. Leurs effets secondaires sont fréquents (modification de l'humeur, syndrome confusionnel, troubles mnésiques, sécheresse buccale, constipation, troubles de la miction...). Les médicaments gabaergiques et les benzodiazépines peuvent être également utilisés dans cette pathologie, mais leurs effets systémiques limitent leur utilisation. Les traitements chirurgicaux reposent sur une myomectomie orbiculaire et la section de certaines branches du nerf facial. Malgré ces traitements, une récurrence survient souvent.

Le blépharospasme est la première dystonie à avoir bénéficié de l'utilisation de la toxine botulique, dès 1985. Depuis les années 1990, la toxine est fréquemment utilisée en première intention. Des études ouvertes démontrent une amélioration fonctionnelle dans 90% des cas après l'injection de toxine botulique. L'effet dure entre 3 et 4 mois. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont : sécheresse oculaire (7,5%), ptosis (5 à 10%), faiblesse musculaire de l'hémiface (8,5%) et diplopie (inférieure à 5%). Tous ces effets sont locaux, transitoires et spontanément régressifs.

3.3.2. L'hémispasme facial

L'hémispasme facial est une affection périphérique non dystonique qui est la conséquence d'une hyperexcitabilité de la VII^e paire crânienne. Elle se caractérise par des contractures involontaires, brèves, rapides et unilatérales de la face dans les régions innervées par le nerf facial (front, sourcils, paupières, commissure labiale). Elle débute par des contractions tonico-cloniques de l'orbiculaire de l'œil, puis s'étend progressivement aux muscles faciaux

inférieurs (muscle zygomatique, orbiculaire des lèvres, muscle de la houppe du menton et peauciers du cou).

Cette affection chronique débute entre 50 et 70 ans, avec une prédominance féminine.

Il existe de nombreuses études ouvertes retrouvant un taux d'efficacité de la toxine botulique de 76% à 100%. La durée de l'effet est entre 3 et 4 mois. Les principaux effets secondaires sont : sécheresse oculaire (7 à 18%), ptosis (3 à 23%), fatigue faciale (17 à 96%), larmoiement (5%) et diplopie (1 à 6%).

3.3.3. Le torticolis spasmodique

La dystonie cervicale, également appelée torticolis spasmodique, est une dystonie caractérisée par la contraction anormale et involontaire de certains muscles du cou entraînant une déviation anormale de la tête. Cette déviation peut être tonique et/ou clonique.

Le torticolis spasmodique atteint aussi bien les hommes que les femmes, de n'importe quelle tranche d'âge, mais il est plus fréquent après 50 ans. Il touche 3 personnes sur 100 000 et représente la dystonie focale la plus fréquente chez l'adulte.

La toxine botulique de type A est devenue le traitement de première intention. Les effets secondaires les plus fréquents sont : faiblesse musculaire du cou (12,5%), dysphagie (10%), sécheresse buccale (10%), dysphonie et douleur locale.

La toxine botulique B est utilisée principalement lors d'une résistance à la toxine de type A. Son efficacité est bonne, au prix néanmoins d'effets secondaires plus importants (dysphagie, sécheresse buccale).

Aucune étude ne permet pour l'instant de déterminer de manière précise la place de chaque toxine botulique.

3.3.4. L'hyperhidrose axillaire sévère

Très souvent essentielle, l'hyperhidrose focale est de mécanisme physiopathologique inconnu, et peut représenter une pathologie invalidante (socialement, professionnellement), pouvant générer des complications infectieuses, des irritations, des pathologies dermatologiques, etc.

L'injection de toxine botulique au niveau du creux axillaire constitue le traitement de troisième intention pour l'hyperhidrose axillaire sévère, après les antitranspirants et les traitements topiques à base de sels d'aluminium.

La chirurgie est utilisée en dernier recours ou en complément des injections de toxine botulique A en cas d'échec du traitement.

La durée moyenne d'action de ce traitement est d'environ 7 mois, en général moins d'un an. Aucune complication sévère liée à l'injection de toxine botulique A n'a été rapportée, d'autant plus que les possibles complications sont transitoires, et disparaissent avec l'effet du traitement.

3.3.5. La spasticité

La définition de la spasticité communément admise et reprise, a été donnée par Lance en 1980 : « la spasticité est un désordre moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement, associé souvent à une exagération des réflexes tendineux, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement, dans le cadre d'un syndrome pyramidal ».

La spasticité est donc identifiée cliniquement comme la résistance passive à l'étirement d'un muscle, résistance augmentant avec la vitesse d'étirement. Elle peut être associée à des mouvements involontaires, stéréotypés de flexion ou d'extension des membres, des spasmes, et est parfois douloureuse.

C'est une des trois composantes du syndrome pyramidal qui inclut également le déficit moteur et la perte de sélectivité du mouvement.

La spasticité est actuellement le seul symptôme accessible aux thérapeutiques pharmacologiques, chirurgicales ou physiques.

Les indications initiales de la toxine botulique étaient réservées à la spasticité du membre supérieur de l'adulte et au pied équin de l'enfant. Ces indications ont été élargies dans un deuxième temps au vu des données de la littérature.

Les principales études, chez l'adulte, concernent le patient cérébrolésé. Ces études essentiellement menées auprès de patient hémiplésiques après accident vasculaire cérébral, concordent sur l'efficacité de la toxine botulique à réduire l'hypertonie musculaire et

augmenter les amplitudes articulaires. Sur le plan du retentissement fonctionnel, quelques études ouvertes ont montré une amélioration fonctionnelle (16).

Chez les patients traumatisés crâniens, bien que l'origine de la spasticité soit multifactorielle, la toxine botulique trouve sa place dans l'arsenal thérapeutique. Elle est fréquemment utilisée, malgré l'absence d'études contrôlées, avec une amélioration de la spasticité. Le gain fonctionnel est moins décrit.

On retrouve peu d'études dans la littérature chez les patients traumatisés médullaires. La toxine botulique permet néanmoins une réduction de la spasticité.

Chez les patients porteurs d'une SEP, la toxine botulique est utilisée pour diminuer la spasticité aux membres supérieurs et inférieurs (adducteurs le plus souvent) et améliorer le confort et l'hygiène. Peu d'études se sont intéressées aux patients présentant encore des capacités de marche.

3.3.6. L'hyperactivité détrusorienne neurologique

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie comme « l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ». Elle est observée fréquemment en cas d'atteinte neurologique centrale, notamment en cas de lésions médullaires et de sclérose en plaques.

Elle est responsable d'une incontinence urinaire parfois associée à une impériosité mictionnelle ou « urgenturie ». Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie du patient avec impact sur la fonction sexuelle, ses activités sociales et familiales. De plus, elle peut être à l'origine de complications engageant le pronostic vital.

La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie.

L'autosondage permet d'obtenir une vidange régulière complète et volontaire de la vessie. Le traitement pharmacologique (anticholinergiques en première intention) lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage.

Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le recours à la chirurgie urologique devient nécessaire (entérocystoplastie notamment).

La toxine botulique de type A intradétrusorienne à l'aide d'un cystoscope a montré son efficacité dans la prise en charge de l'incontinence urinaire par HDN non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients ayant une sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

La toxine botulique de type A est donc un traitement de 2^{ème} intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques.

C'est un traitement symptomatique, réversible, à effet prolongé (sur 9 mois en moyenne) de l'incontinence urinaire.

Parmi les effets indésirables fréquents liés à l'injection de toxine botulique, on retrouve des infections du tractus urinaire, rétention urinaire, faiblesse musculaire, hématurie, dysurie, hyperréflexie autonome, fatigue.

L'alternative chirurgicale peut aussi être envisagée mais avec des effets irréversibles et une morbi-mortalité à prendre en considération, notamment chez les patients ayant une SEP.

4. Particularités chez la personne âgée

4.1. Particularités cliniques de la personne âgée

La population âgée est très hétérogène en raison d'un vieillissement physiologique différentiel et de l'existence ou non de pathologies sous-jacentes. Certaines particularités comme la sarcopénie dans le cadre du vieillissement musculaire, la dénutrition et le faible poids corporel, l'insuffisance rénale du sujet âgé sont à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique du patient âgé et de la tolérance.

Nous ne détaillerons pas les pathologies démentielles du sujet âgé, mais tout trouble cognitif (déficit mnésique, aphasie, apraxie, atteinte des fonctions exécutives) altère les capacités d'acquisition d'information ou de réalisation de certaines tâches et rend donc difficile certains traitements par exemple une prise en charge en kinésithérapie.

4.1.1. Sarcopénie et vieillissement musculaire

La définition initiale de la sarcopénie proposée par I. Rosenberg en 1997 est une « perte progressive et inéluctable de la masse musculaire squelettique avec l'avancée de l'âge ».

Cette définition a évolué après le rapport de l'EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) (17) en 2010 : « perte de la masse musculaire progressive et généralisée associée à une diminution de la force musculaire et/ou une diminution des performances physiques », comme décrit dans le tableau 6.

Tableau 6 : Stades de la sarcopénie d'après le concept du groupe EWGSOP (17).

Stade	Masse musculaire	Force musculaire		Performance
Pré-sarcopénie	↓			
Sarcopénie	↓	↓	ou	↓
Sarcopénie sévère	↓	↓	et	↓

L'utilisation de deux critères dans la définition de la sarcopénie repose sur le fait que la force musculaire ne dépend pas uniquement de la masse musculaire et n'a pas de relation linéaire avec elle.

Sa prévalence est élevée, entre 10 et 24% de la population âgée de 65 à 70 ans, et jusqu'à plus de 30% après 80 ans.

La sarcopénie se définit par un index de masse musculaire (IMM) (masse musculaire appendiculaire (kg) / taille² (m²)) inférieur à au moins deux écarts-type par rapport à celui d'une population de référence plus jeune. Néanmoins ce seuil ne tient pas compte de la performance musculaire et de la perte de la masse musculaire associées aux conséquences fonctionnelles (chutes, état de dépendance).

La mesure de la masse musculaire se fait en pratique principalement par absorptiométrie bi-phosphonique à rayons X nommée DXA en anglais (Dual energy X-ray absorptiometry) ou analyse par impédance bioélectrique.

La sarcopénie est associée à des modifications du tissu musculaire, notamment une réduction et une atrophie des fibres de type II, les fibres de type I étant relativement épargnées.

Il existe plusieurs mécanismes qui peuvent être impliqués dans l'apparition et la progression de la sarcopénie (18).

Parmi les principaux mécanismes, on retient :

- La *modification des unités motrices* : s'explique par une réduction de 25 à 50% du nombre de motoneurones- α (MN- α) associée au vieillissement. Les MN de petite taille, mieux préservés que les MN de grande taille, vont continuer à innervier les fibres de type I. La perte des MN- α de grande taille est compensée, pendant un certain temps, par un phénomène de bourgeonnement où les MN de petite taille vont prendre en charge les fibres musculaires orphelines de type II, qui prendront des caractéristiques de type I. Cependant ce phénomène de bourgeonnement a des limites et ces nouvelles unités motrices finiront par être perdues. A partir d'un certain seuil, cette perte aura des conséquences fonctionnelles.
- L'*inactivité* : est considérée comme un facteur étiologique du phénomène sarcopénique. Cependant, on ne sait pas dans quelle mesure l'inactivité est la conséquence des modifications neuro-musculaires ou si elle contribue à ces changements.
- La *dérégulation de la synthèse protéique* : est un élément central du phénomène sarcopénique. La séquestration splanchnique détourne les acides aminés vers le foie ou les intestins. D'autre part, l'insulino-résistance, augmentant avec l'âge, joue un rôle défavorable en augmentant la protéolyse des protéines musculaires. La diminution des

hormones anaboliques (testostérone, axe GH-IGF1, DHEA) contribue également à ce trouble. Enfin l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires chez la personne âgée stimule le processus protéolytique.

- L'*apoptose* contribue également à la sarcopénie.

D'autres mécanismes interviendraient dans la sarcopénie, comme la malnutrition, l'anorexie ou la diminution du taux de vitamine D, fréquentes chez les personnes âgées.

La vitamine D agit sur les capacités fonctionnelles du tissu musculaire et sur la synthèse protéique, et il existe une corrélation entre le taux de 25-hydroxy vitamine D (25-OHD) et la perte de force musculaire.

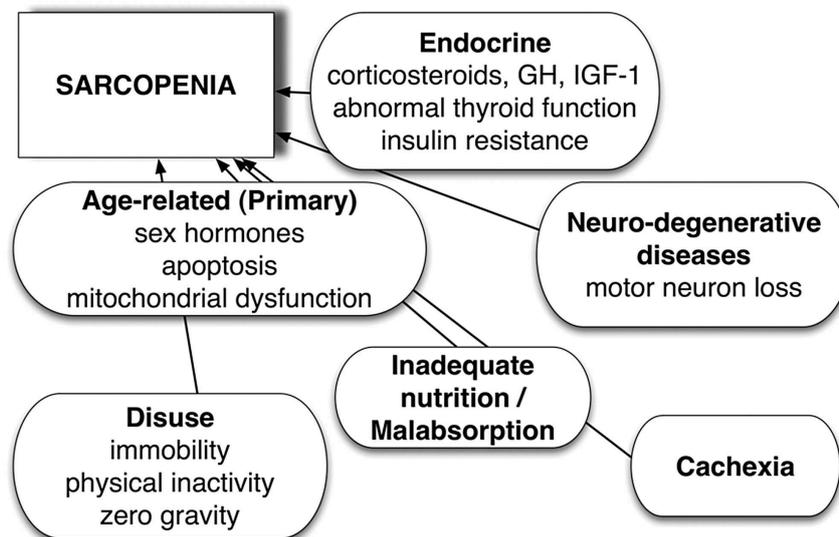


Figure 10 : Mécanismes de la sarcopénie. In Cruz-Jentoft *et al*, Age and Ageing 2010 (17).

Ces modifications du tissu musculaire vont retentir sur la performance et la force musculaire. C'est surtout la force musculaire isocinétique, concentrique et des membres inférieurs qui est initialement touchée.

Le seuil de tolérance de la perte fonctionnelle varie en fonction des individus et de la tâche fonctionnelle.

L'étude de Janssen *et al* (19) a montré qu'un IMM inférieur à 8,5 chez les hommes ou inférieur à 5,75 chez les femmes était corrélé à un niveau plus élevé d'incapacité fonctionnelle.

L'étude de Lauretani *et al* (20) a proposé une méthode plus simple, montrant qu'une force de préhension inférieure à 30 kg pour les hommes ou 20 kg pour les femmes permet d'identifier les personnes âgées ayant une vitesse de marche ou des capacités locomotrices moindres (marche, transferts assis-debout), associées donc à une dégradation des capacités fonctionnelles.

En pratique, le groupe EWSGOP propose un algorithme (Figure 11) pour l'identification de la sarcopénie chez les personnes âgées, avec un cut-off de la vitesse de marche à 0,8m/s pour identifier le risque de sarcopénie.

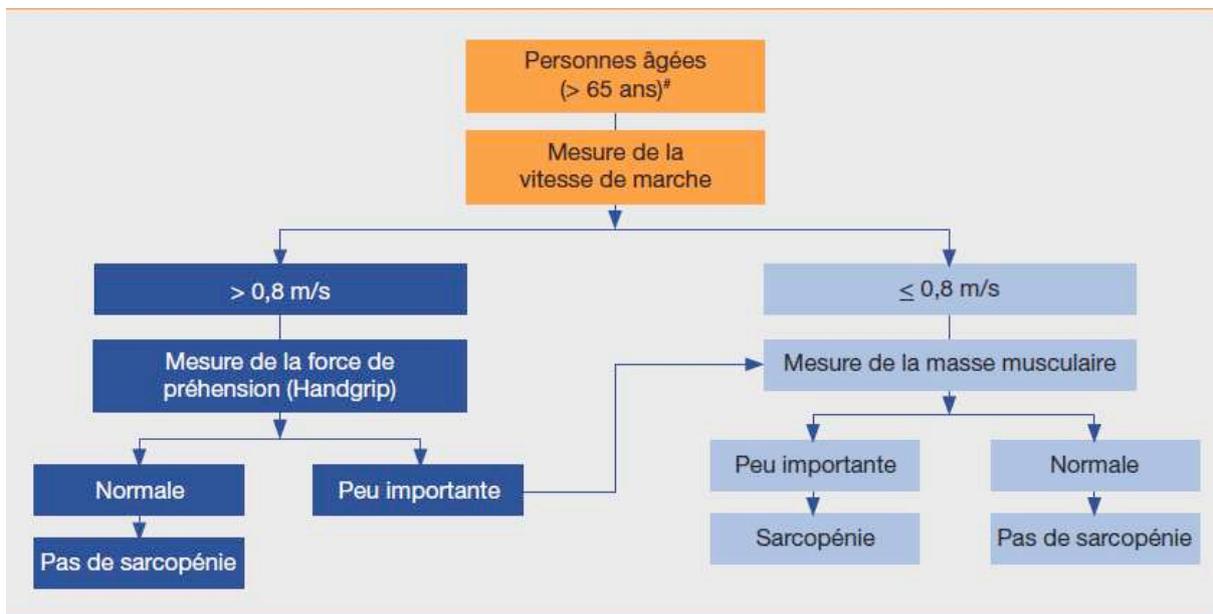


Figure 11 : Traduction de l'algorithme proposé par le groupe EWGSOP pour l'identification de la sarcopénie chez la personne âgée (Abbott Nutrition©).

La sarcopénie est donc corrélée à une augmentation de l'incapacité fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne (montée de marches d'escalier, marche, transferts), à une augmentation du risque de chute, à un syndrome de fragilité et de dépendance.

Le renforcement musculaire reste essentiel pour lutter contre la sarcopénie. Tous les types de renforcement musculaire sont appropriés, à condition de les adapter au patient. En moyenne, trois séances par semaine pendant 12 semaines permettent d'obtenir le gain de force maximale. Au-delà de 12 semaines de renforcement musculaire, la personne âgée ne va plus gagner en force musculaire mais va maintenir la puissance musculaire en continuant les exercices.

Bien que les conséquences sur les activités de la vie quotidienne ne soient pas clairement détaillées, le renforcement musculaire améliore la force et la puissance musculaire, améliore légèrement la vitesse de marche et le temps de transfert assis-debout, et réduit le risque de chute.

Parmi les autres thérapeutiques disponibles, il existe la testostérone, l'hormone de croissance (GH) ou encore la vitamine D mais leurs effets ne semblent pas directement associés à une amélioration de la force ou de la puissance musculaire.

4.1.2. Dénutrition (21)(22)

La dénutrition concerne environ 4 % de la population âgée vivant à domicile, au moins 30 à 40 % des patients âgés hospitalisés et 20 à 40 % des sujets âgés institutionnalisés.

La dénutrition est associée à un risque élevé de mortalité. Ce taux de mortalité augmente avec un amaigrissement récent (perte de poids supérieure à 10%), une baisse du taux d'albumine, et l'importance du handicap.

Elle entraîne un retentissement important sur l'augmentation de la fréquence et de la gravité des infections (respiratoires ou urinaires) ou des escarres, sur l'état de santé mentale (dépression, apathie), sur l'état musculaire (diminution des performances motrices avec risques de chutes, troubles de la marche), et sur l'état osseux (facteur de risque d'ostéoporose).

Parmi les principaux facteurs de risque de dénutrition (Tableau 7), on retrouve les troubles de la déglutition liés à des pathologies sous-jacentes (démence, AVC, maladie de Parkinson...), les pathologies bucco-dentaires (caries, pathologies parodontales), les troubles mentaux (dépression, état démentiel, syndrome confusionnel), toute pathologie aiguë entraînant un état hypercatabolique, les escarres, les médicaments.

Tableau 7 : Facteurs de risque de dénutrition. Extrait des Synthèses de Recommandations Professionnelles de l'HAS 2007 (21).

Psycho-socio-environnementales	Toute affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique	Traitements médicamenteux au long cours
<ul style="list-style-type: none"> • Isolement social • Deuil • Difficultés financières • Maltraitance • Hospitalisation • Changement des habitudes de vie : entrée en institution 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Douleur • Pathologie infectieuse • Fracture entraînant une impotence fonctionnelle • Intervention chirurgicale ▲ Constipation sévère • Escarres 	<ul style="list-style-type: none"> • Polymédication • Médicaments entraînant une sécheresse de la bouche, une dysgueusie, des troubles digestifs, une anorexie, une somnolence, etc. • Corticoïdes au long cours
Troubles bucco-dentaires	Régimes restrictifs	Syndromes démentiels et autres troubles neurologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Trouble de la mastication • Mauvais état dentaire • Appareillage mal adapté • Sécheresse de la bouche • Candidose oro-pharyngée • Dysgueusie 	<ul style="list-style-type: none"> • Sans sel • Amaigrissant • Diabétique • Hypocholestérolémiant • Sans résidu au long cours 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie d'Alzheimer • Autres démences • Syndrome confusionnel • Troubles de la vigilance • Syndrome parkinsonien
Troubles de la déglutition	Dépendance pour les actes de la vie quotidienne	Troubles psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie ORL • Pathologie neurologique dégénérative ou vasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépendance pour l'alimentation • Dépendance pour la mobilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndromes dépressifs • Troubles du comportement

Parmi les outils de dépistage de dénutrition en EHPAD, le Mini Nutritional Assessment (MNA) permet le diagnostic de dénutrition.

Le MNA® a été développé dans les années 1990 et est un outil validé de dépistage nutritionnel pour la personne âgée de plus de 70 ans atteinte de dénutrition ou à risque de dénutrition. Initialement composé de 18 questions, ce test de dépistage se compose désormais de 6 questions (MNA® Short-Form) et simplifie le processus de dépistage. Le MNA® Short-Form (MNA® SF) (Figure 12) est un outil validé, facile et rapide à utiliser en pratique courante (23).

D'après l'étude de Inschlag et al présentée au congrès de l'EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) en 2011, le MNA® SF est plus sensible que l'utilisation seule de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) dans le dépistage précoce de dénutrition ou des situations à risque de dénutrition chez les patients âgés institutionnalisés.

Dépistage	
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? 0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation	<input type="checkbox"/>
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>
C Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg/m ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Score de dépistage (sous-total max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: risque de malnutrition 0-7 points: malnutrition avérée	
Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	

Figure 12 : Extrait du Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA SF®) (23).

Pour les patients en institution, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de peser les patients à l'entrée puis 1 fois par mois. Il est recommandé d'augmenter la fréquence de pesée pour les patients hospitalisés en court-séjour (1 fois par semaine) ou en soins de suite et de réadaptation (1 fois toutes les 2 semaines).

Pour le calcul de l'IMC, on essaye d'obtenir, si possible, une mesure de la taille en position debout, à l'aide d'une toise. Si la station debout est impossible ou si le malade présente des troubles de la statique (cyphose dorsale, etc.), il est recommandé d'utiliser la taille déclarée ou les formules de Chumlea qui permettent d'estimer la taille à partir de la mesure de la hauteur talon-genou :

- Femme : $T \text{ (cm)} = 84,88 - 0,24 \times \text{âge (années)} + 1,83 \times \text{hauteur talon-genou (cm)}$
- Homme : $T \text{ (cm)} = 64,19 - 0,04 \times \text{âge (années)} + 2,03 \times \text{hauteur talon-genou (cm)}$

L'évaluation biologique n'est jamais nécessaire pour le dépistage de dénutrition. Elle est utile pour l'enquête étiologique (souvent guidée par le dépistage) et pour le pronostic.

L'hypo-albuminémie n'est pas spécifique de la dénutrition. Elle peut être observée dans de nombreuses situations pathologiques indépendantes de l'état nutritionnel, en particulier en présence d'un syndrome inflammatoire. Il est donc recommandé d'interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte du dosage de la CRP.

L'HAS a établi des critères diagnostiques de dénutrition (Tableau 8). Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou plusieurs critères.

Tableau 8 : Critères diagnostiques de dénutrition. Extrait de la Synthèse des Recommandations Professionnelles de l'HAS 2007 (21).

Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids : $\geq 5\%$ en 1 mois, ou $\geq 10\%$ en 6 mois • Indice de masse corporelle : IMC < 21 • Albuminémie ¹ < 35 g/l • MNA global < 17 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois • IMC < 18 • Albuminémie < 30 g/l

1. Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive.

La prise en charge nutritionnelle de la personne âgée consiste en un traitement préventif d'une part (adapter l'alimentation au patient, contrôler son traitement médicamenteux, favoriser l'aide au repas), et d'autre part, si nécessaire, la mise en place d'un soutien nutritionnel oral assorti d'un projet thérapeutique.

4.1.3. Insuffisance rénale chronique (24)(25)(26)

Le vieillissement rénal se traduit par des modifications anatomiques telles une diminution du poids des reins (cortex) et une diminution du nombre de glomérules.

Les modifications fonctionnelles engendrées par le vieillissement sont une diminution du flux sanguin rénal (10% par décade à partir de 40 ans), une diminution de la filtration glomérulaire avec une importante variabilité inter-individuelle, une diminution de la sécrétion et réabsorption tubulaires.

Les facteurs de risque vasculaire sont au premier plan dans la diminution de la fonction rénale avec l'âge. L'hypertension artérielle (HTA), même traitée, favorise la néphroangiosclérose et les localisations rénales de l'athérome. Le diabète de type 2 s'il n'est pas toujours responsable de glomérulosclérose, est souvent associé à une HTA et favorise l'athérome rénal. Celui-ci est

responsable de plus de 50 % des IRC de l'adulte de plus de 65 ans (sténoses des artères rénales ou embolies de cholestérol).

Les médicaments fréquemment prescrits chez les sujets âgés ont également un rôle propre sur la vascularisation rénale (vasodilatateurs, IEC, diurétiques), l'autorégulation de la filtration glomérulaire (IEC, sartans) ou une toxicité directe sur la médullaire rénale (AINS).

Chez les sujets âgés considérés comme sains c'est à dire indemnes de toute pathologie et ne prenant pas de médicaments, la filtration glomérulaire diminue progressivement pour atteindre une valeur pour la clairance de la créatinine de 80 mL/min à 80 ans, ce qui n'entraîne aucun retentissement fonctionnel.

L'insuffisance rénale chronique se définit par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73m² évoluant depuis plus de 3 mois. Dans l'étude épidémiologique française des 3Cités, la prévalence du DFG inférieure à 60ml/mn/1,73m² est de 13 % en moyenne chez les sujets de plus de 65 ans.

Différents stades d'insuffisance rénale chronique (IRC) sont définis en fonction de la baisse du DFG :

- 30<DFG<60 ml/mn/1.73m² : IRC modérée,
- 15<DFG<30 ml/mn/1.73m² : IRC sévère,
- DFG<15 ml/mn/1.73m² : IRC terminale.

La baisse de la filtration glomérulaire inférieure à 45 ml/mn est un critère de fragilité. Selon l'étude de Roderick et al, un DFG inférieur à 45ml/mn est aussi associé à un plus fort taux d'anémie, surtout chez les hommes, de chutes, de perte d'autonomie, de dépression et de limitation dans l'activité physique.

Les sujets âgés ayant donc une fonction rénale estimée par la mesure du DFG inférieure à 45 ml/mn remplissent tous les critères de fragilité et doivent être considérés comme des sujets fragiles surtout s'ils sont soumis à une poly-médication.

L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) doit être calculée de façon systématique chez le sujet âgé, soit à partir de la formule de Cockcroft et Gault, soit à partir de la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease).

La formule de Cockcroft et Gault intégrant le poids, l'âge et le sexe du sujet a été surtout validée dans des populations sélectionnées (patients suivis en néphrologie) et chez peu de sujets âgés.

Formule de Cockcroft et Gault :

Clairance créatinine (mL/min) chez

- l'homme = $1,23 \times \text{poids en kg} \times (140 - \text{âge} / \text{créatinine en } \mu\text{mol/L})$
- la femme = $1,04 \times \text{poids en kg} \times (140 - \text{âge} / \text{créatinine en } \mu\text{mol/L})$

Cette formule a été supplantée par la formule MDRD dont les avantages sont d'avoir été testée en population générale et de ne pas utiliser le poids qui est un élément moins fiable chez les sujets âgés du fait des modifications de la composition corporelle.

Formule MDRD (formule simplifiée chez l'homme) :

$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2) = 175 \times (\text{créatinine en mg/dl})^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ (x 0,742 si femme).

En pratique les études d'adaptation de doses thérapeutiques ont été établies, pour la plupart, à partir de la formule de Cockcroft (Vidal), et il reste donc sage de continuer à employer cette formule dans l'adaptation des doses de médicaments à élimination rénale.

La posologie des médicaments à élimination rénale (Digoxine®, les sulfamides hypoglycémiant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, certaines céphalosporines, certaines fluoroquinolones, les b-bloquants et les aminosides) doit être diminuée par rapport à l'adulte et adaptée au déficit rénal, en tenant compte des recommandations du Vidal©. Cela est aussi vrai pour les médicaments dont le métabolite actif est éliminé par le rein : théophylline, fluoxétine, morphine.

4.2. Particularités pharmacologiques de la personne âgée

Du fait de l'augmentation constante de la consommation de médicaments dans la population âgée, la prescription médicamenteuse est devenue un problème de santé publique.

En 2007, selon l'Insee (27), les sujets de plus de 75 ans en France représentent 8,3% à 8,5% de la population totale (8,6% dans la région girondine) soit approximativement 12 millions, et on estime à 39% la consommation de médicaments en France chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Chez le sujet âgé, le vieillissement physiologique et la fréquence des comorbidités modifient le rapport bénéfice-risque des médicaments.

D'une part, les pathologies sont sur-représentées chez le sujet âgé modifiant ainsi les objectifs thérapeutiques et le risque iatrogène. La poly-pathologie justifie la prescription de traitements multiples, mais la poly-médication est le principal facteur de risque de iatrogénie dont les conséquences sont sévères chez les patients âgés.

D'autre part, le sujet âgé est soumis à des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement physiologique : celles-ci touchent la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments et nécessitent des adaptations posologiques et des précautions d'emploi.

4.2.1. Iatrogénie et poly-médication

En 2000, d'après les données de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de l'Institut de Recherche en Economie de la Santé (IRDES) sur la consommation médicamenteuse des sujets âgés vivant à domicile, la consommation journalière moyenne s'établit à plus de 4 médicaments pour les sujets de plus de 75 ans (28).

Les femmes consomment plus que les hommes (3,8 versus 3,3).

D'après l'étude PAQUID, la consommation médicamenteuse journalière des personnes vivant en institution est supérieure à celle des personnes vivant au domicile : 5,2 médicaments par jour, avec 56% des patients prenant plus de 4 médicaments.

L'état de santé est le premier déterminant de la consommation pharmaceutique des personnes âgées, comme le montre l'Enquête de Santé, Soins et Protection Sociale (ESPS) 2000. L'enquête ESPS 2002 (29) montre, comme l'enquête précédente, que le taux de consommation de médicaments augmente de façon considérable lorsque l'état de santé se dégrade (Figure 13).

La poly-pathologie conduit à la poly-médication.

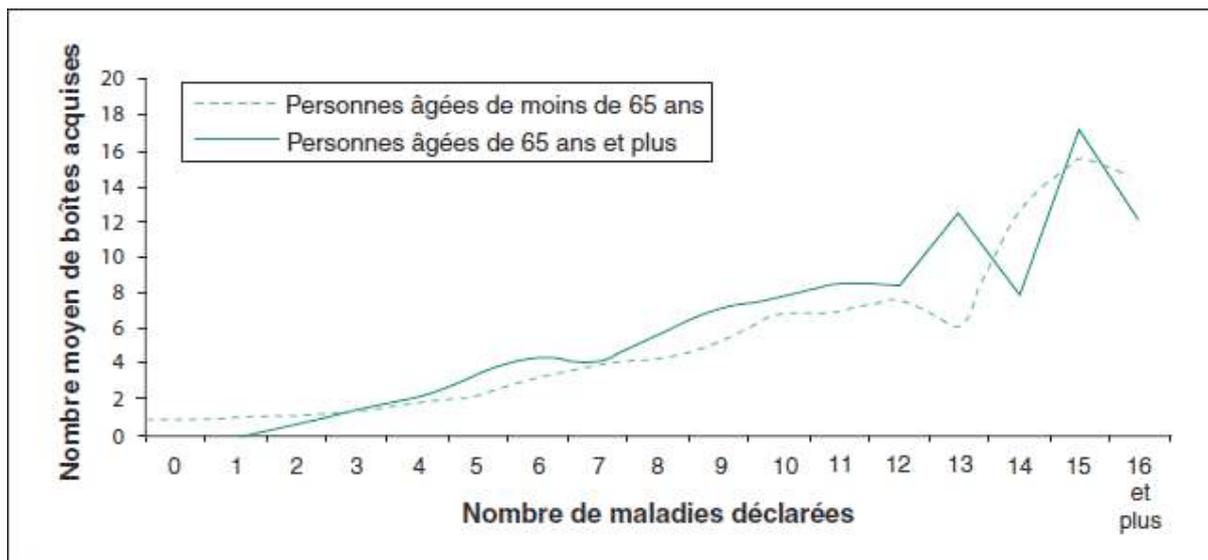


Figure 13 : Relation consommation médicamenteuse et nombre de maladies. In Armand-Branger *et al*, J Pharm Clin 2011 (30).

La consommation pharmaceutique est dominée par les médicaments à visée cardiovasculaire. L'ESPS 2002 confirme, depuis 2000, une augmentation de cette catégorie médicamenteuse (dominée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans) ainsi que celle à visée antalgique et psychotrope.

Les autres déterminants de la poly-médication chez le sujet âgé sont liés à des facteurs culturels et au système de santé. La France est le pays ayant la plus forte consommation de benzodiazépines (BZD) et pourtant les Français ne semblent pas avoir plus de syndromes anxieux que les autres sujets occidentaux.

La iatrogénie médicamenteuse constitue un problème de santé publique majeur. Elle est fréquente et grave chez le sujet âgé (20% des hospitalisations chez le sujet âgé de plus de 80 ans), mais en grande partie évitable (30 à 50%) d'après l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments Incidence et Risque) réalisée en 2007 (31). Les médicaments incriminés les plus fréquents sont les médicaments cardiovasculaires, les psychotropes.

La politique de santé publique vise à réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez la personne âgée et induire la baisse de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse, à l'origine d'une hospitalisation.

Ainsi l'AFSSAPS en 2005 a élaboré en 2005 une mise au point sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (28).

Il en ressort que l'ordonnance doit être optimisée. Elle doit dans un premier temps repérer les prescriptions sub-optimales chez la personne âgée, à savoir :

- l'excès de traitement (« overuse ») : soit par utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication soit par utilisation de médicaments qui n'ont pas prouvé leur efficacité. L'enquête nationale sur les effets indésirables (ENEIS) de 2004 a montré que près de la moitié des accidents médicamenteux recensés étaient évitables et qu'un tiers d'entre eux étaient liés à des indications erronées.

- la prescription inappropriée (« misuse ») : est l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. Le taux des sujets âgés recevant un médicament inapproprié est de 21,7%.

- et l'insuffisance de traitement (« underuse ») définie comme l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

L'optimisation de l'ordonnance de façon rationnelle permet de lutter contre les défauts d'observance ou vise à améliorer l'adhésion au traitement.

De même, l'HAS travaille à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé par ses programmes PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé) (32) et Psycho-SA (prescription de Psychotropes chez le Sujet Agé) (33).

Les échanges entre les différents professionnels restent tout aussi importants, notamment avec le pharmacien (entretien pharmaceutique en début d'hospitalisation), le médecin traitant.

En cours d'hospitalisation des ateliers d'éducation peuvent être proposés au patient, et en fin d'hospitalisation un plan de soins pharmaceutique personnalisé patient/famille pourra être remis au patient dans le but d'améliorer l'adhésion au traitement.

4.2.2. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (34)

La pharmacocinétique étudie « ce que l'organisme fait au médicament » soit le devenir du médicament dans l'organisme. La pharmacodynamie étudie « ce que le médicament fait à l'organisme ».

4.2.2.1. La pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'un médicament comprend quatre étapes : l'absorption ou résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

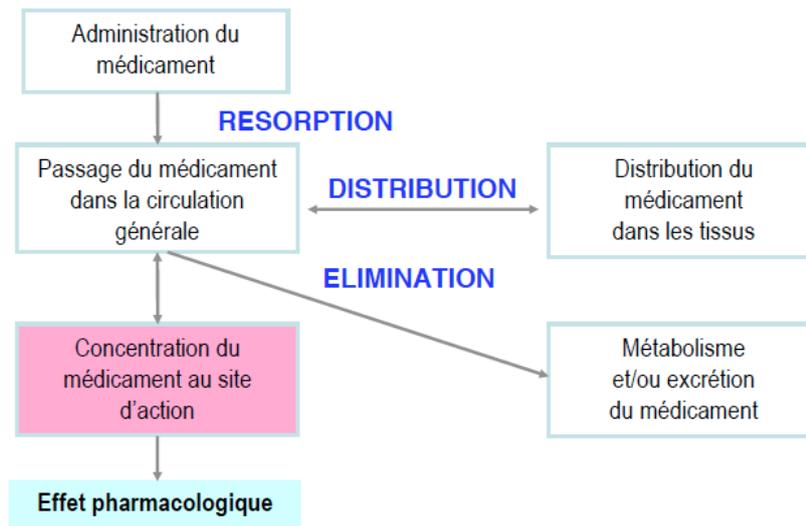


Figure 16 : La pharmacocinétique en 4 étapes.

L'absorption digestive fonctionne chez le sujet adulte le plus souvent sans facteur limitant. Les modifications physiologiques liées au vieillissement, parmi lesquelles une augmentation du pH gastrique entraînant un ralentissement de la vidange gastrique, une diminution de la mobilité intestinale, n'entraînent pas ou peu de conséquences sur la résorption digestive.

Concernant la distribution, au cours du vieillissement, la composition corporelle varie avec une diminution de l'eau totale (-10 à -15%) et de la masse musculaire et une augmentation du tissu adipeux (18 à 36% chez les hommes, 33 à 46% chez les femmes).

Cela modifie la distribution des médicaments en fonction de leur hydro- ou de leur liposolubilité. Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles (par exemple la Digoxine®) diminue, le taux sérique augmente et la posologie doit ainsi être ajustée sur le poids. À l'inverse, les médicaments liposolubles, comme les psychotropes, s'accumulent au niveau du tissu adipeux, ce qui prolonge leur action.

Au cours du vieillissement, le foie subit des modifications anatomiques telles une diminution de poids (de 18 à 24%) et de volume (25 à 35%), une diminution du nombre d'hépatocytes, et une diminution du débit sanguin hépatique (40%).

Il existe également une modification des activités enzymatiques, notamment liées aux cytochromes P450, diminuant avec l'âge et c'est à ce niveau que se situent le plus souvent les interactions médicamenteuses chez les patients « polymédiqués ».

Le vieillissement rénal, comme déjà évoqué précédemment, s'accompagne d'une réduction de la fonction rénale, avec des conséquences cliniques importantes et des conséquences sur les prescriptions médicamenteuses.

Estimer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés en médecine générale reste une nécessité absolue pour éviter les accidents iatrogènes lors de la prescription de médicaments à métabolisme rénal et marge thérapeutique étroite.

4.2.2.2. La pharmacodynamie

L'impact du vieillissement physiologique sur la pharmacodynamie, c'est-à-dire la capacité des organes cibles à répondre aux médicaments, reste mal connu. Les modifications de la sensibilité et du nombre des récepteurs peuvent aller aussi bien dans le sens d'une augmentation que d'une diminution de l'activité du médicament.

Les sujets âgés sont moins réceptifs aux médicaments agissant sur les systèmes b-adrénergiques. À l'inverse, tous les prescripteurs connaissent la plus grande sensibilité du système nerveux central aux psychotropes.

De manière générale, cette modification des effets pharmacodynamiques entraîne une augmentation des effets indésirables.

4.3. Toxine botulique chez la personne âgée

La spasticité est le plus souvent néfaste avec une atteinte des capacités fonctionnelles telles que l'équilibre, la marche, la préhension, et toutes autres activités de la vie quotidienne, ainsi que d'une altération de la qualité de vie avec douleurs, attitudes vicieuses des membres (rétractions et raideur), soins de nursing et d'hygiène difficiles, difficultés d'accès au périnée pour les sondages, troubles trophiques cutanés.

A ce jour, peu d'études se sont intéressées à la spasticité dans une population gériatrique. Dans certaines études on retrouve des patients de plus de 75 ans mais ils ne représentent pas la majorité des patients inclus (35)(16).

Seule une étude rétrospective en France s'est intéressée à la toxine botulique dans une population gériatrique avec une moyenne d'âge de la population de 76,9 ans et a permis de montrer une amélioration significative du confort de vie, de l'état fonctionnel et/ou algique chez plus de la moitié des patients de l'étude (36).

Les schémas spastiques fréquemment observés au membre supérieur et inférieur ainsi que leurs conséquences fonctionnelles et sur le plan du confort sont décrits dans les tableaux ci-après.

Tableau 7: Représentations des schémas spastiques au membre supérieur et leurs conséquences. *In Dehail et al, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2014 (37)*

Schémas spastiques	Photographies	Muscles atteints	Conséquences
Défaut d'abduction épaule		- Grand pectoral	- Difficulté à la toilette, l'habillage - Difficulté de préhension pour aides à la marche - Mycose de l'aisselle
Flessum coude		- Fléchisseurs de coude (3 faisceaux)	- Difficulté à la toilette, l'habillage - Difficulté de préhension - Macération pli du coude avec risque d'escarre, douleur
Flessum poignet et/ou griffe des doigts		- Fléchisseurs des doigts - Fléchisseurs du carpe - Interosseux	- Difficulté dans les soins d'hygiène : couper les ongles, macération de la paume, lésion traumatique de la paume, douleur - Difficulté de préhension

Tableau 8 : Représentations des schémas spastiques au membre inférieur et leurs conséquences. *In Dehail et al, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2014 (37)*

Schémas spastiques	Photographies	Muscles atteints	Conséquences
Défait d'abduction hanche et/ou flessum hanche		- Adducteurs de hanche	- Difficulté à réaliser la toilette intime ou à positionner la protection - Difficulté à l'habillage - Difficulté de mise au fauteuil, verticalisation, marche
Flessum genou		- Ischio-jambiers	- Difficulté à l'habillage - Difficulté d'installation au fauteuil, verticalisation, marche
Equin et/ou varus pied		- Triceps sural	- Difficulté à se chausser - Difficulté à la verticalisation et la marche - Plaie de pression, douleur
Griffe des orteils		- Fléchisseurs communs des orteils	- Difficultés chaussage : conflit, plaie de pression - Douleur - Difficultés de verticalisation, marche

Un traitement précoce de la spasticité est donc nécessaire pour limiter ces conséquences.

Face à une spasticité généralisée, un traitement médicamenteux anti-spastique par voie orale peut être indiqué (Baclofène, Tizanidine), mais chez le sujet âgé de plus de 80 ans, la poly-

pathologie et la poly-médication rendent souvent difficile l'utilisation de ces différentes molécules et leur tolérance est médiocre ; d'où l'intérêt d'une alternative thérapeutique comme la toxine botulique.

La toxine botulique occupe donc une place prépondérante, principalement lorsque la spasticité provoque une gêne focalisée.

Elle présente de nombreux avantages : c'est un traitement local, facile à mettre en œuvre, peu invasif (injection intra-musculaire), avec peu d'effets secondaires (douleurs transitoires au point d'injection, perte temporaire des capacités fonctionnelles par déficit musculaire excessif), peu de contre-indications (mysathénie) et des injections possibles sous anti-agrégants et sous anti-coagulants.

Elle permet également de limiter le recours à une chirurgie lourde, souvent complexe en gériatrie.

La rééducation avec une kinésithérapie complémentaire est incontournable. Elle doit être adaptée au patient, notamment lorsqu'il existe des troubles cognitifs avec un défaut d'encodage ou de stockage des consignes spécifiées par le kinésithérapeute.

Les limites de la toxine botulique sont qu'il n'existe aucune recommandation spécifique pour l'utilisation chez le sujet âgé. Seules des doses plus faibles sont préconisées lors de la première injection, d'autant plus chez des patients ayant des comorbidités mais sans mention d'âge.

Les données quant aux effets secondaires à long terme de la toxine botulique sont insuffisantes. Son utilisation doit prendre en compte l'espérance de vie à court terme en fonction de l'avance en âge.

Notre étude trouve ici son intérêt en évaluant l'utilisation de la toxine botulique, l'efficacité et la tolérance dans le cadre du sujet âgé.

DEUXIEME PARTIE : Etude de l'utilisation de la toxine botulique dans l'hypertonie spastique chez la personne âgée

1. Objectifs de l'étude

Des études d'efficacité et de tolérance de la toxine botulique ont déjà été réalisées dans le contexte de la spasticité post-AVC ou après lésions médullaires.

Peu de données de la littérature sont disponibles pour les patients de plus de 75 ans puisqu'ils ne représentent pas la majorité des patients inclus.

Seule une étude à ce jour a montré l'intérêt de la toxine botulique sur le plan fonctionnel et/ou antalgique chez les patients âgés de plus de 70 ans dans l'hypertonie spastique (Chol, 2002).

Les objectifs primaires de notre étude sont :

- Décrire les modalités d'utilisation de la toxine botulique chez la personne âgée de plus de 70 ans dans la spasticité des membres supérieur et inférieur après un accident vasculaire cérébral (AVC), une lésion médullaire ou dans le cadre d'une démence mixte à prédominance vasculaire ;
- Décrire l'efficacité et les effets secondaires de la toxine botulique dans ces indications particulières.

Les objectifs secondaires sont :

- Analyser les facteurs associés à la réponse au traitement

Les résultats de notre étude ont été comparés à ceux obtenus dans la littérature.

2. Matériels et méthodes

2.1. Type et lieu d'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective, unicentrique, basée sur une population de patients âgés de plus de 70 ans, ayant bénéficié d'une ou plusieurs injections de

toxine botulique, soit au cours d'une hospitalisation dans le service de Soins de Suite et Réadaptation (SSR) gériatrique soit en ambulatoire via l'hôpital de jour de l'Hôpital Xavier Arnoz à Pessac.

2.2. Population

2.2.1. Critères d'inclusion

Nous avons retenu comme critères d'inclusion les éléments suivants :

- patients hospitalisés sur la période allant du 01/04/2011 au 31/01/2013
- âgés de plus de 70 ans
- ayant bénéficié d'une série d'injections de toxine botulique dans les suites d'un accident vasculaire cérébral ou d'une lésion médullaire (traumatique ou non), ou dans le cadre d'une démence mixte à prédominance vasculaire.

2.2.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de notre étude étaient les suivants :

- hypertension d'origine extra-pyramidale ou mixte dans le cadre de pathologies dégénératives et en l'absence de lésion pyramidale

2.3. Recueil de données

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche préalablement établie (cf annexe 7), pour chaque patient bénéficiant d'une injection de toxine botulique.

La fiche de visite a été utilisée, par le même examinateur durant la durée de suivi, à chaque visite et pour chaque patient répondant aux critères d'inclusion, afin de standardiser le recueil.

Cette fiche comportait 3 parties :

- une 1^e partie comportant les caractéristiques cliniques des patients : description de la spasticité, de la pathologie causale, du type de traitement proposé et son indication.

- une 2^e partie concernant les injections de toxine : date de l'injection, type de toxine, sites d'injection et doses injectées par muscle.
- La 3^e partie était destinée au suivi à 1 mois, permettant d'évaluer l'efficacité et de recueillir les éventuels effets secondaires.

Certaines données de la fiche de recueil étaient manquantes, le Dossier Médical Informatisé de l'ensemble des patients de l'étude a été consulté, permettant de compléter les données manquantes et de vérifier l'ensemble des données pour une meilleure complétude et plus de fiabilité des données recueillies.

2.3.1. Données du patient

Nous avons relevé les caractéristiques personnelles comme l'âge, le sexe, le lieu de vie, ainsi que l'IMC, la notion de perte de poids, l'albumine, l'existence d'une insuffisance rénale et le calcul de la clairance rénale, l'existence d'une épine irritative.

2.3.2. Caractéristiques de la spasticité

Nous avons relevé la cause de la spasticité (AVC, démence mixte à prédominance vasculaire, lésion médullaire) ainsi que la date de début de la spasticité lorsqu'elle était précisée.

Concernant la description clinique de la spasticité, il était précisé pour le membre supérieur :

- défaut d'abduction d'épaule,
- *flessum* de coude,
- *flessum* de poignet,
- griffe des doigts,

pour le membre inférieur :

- *flessum* de hanche et/ou défaut d'abduction de hanche,
- *flessum* de genou,
- équin et/ou varus du pied.

2.3.3. Indication du traitement et traitement associés

Au terme de la visite initiale, l'indication du traitement par injection de toxine botulique était précisée : gêne fonctionnelle, douleurs spontanées ou provoquées, difficultés de nursing et/ou de réalisation de soins de base, gêne à la rééducation.

Parmi les traitement associés, étaient proposés : traitement par voie générale, test anesthésique, alcoolisation, traitement chirurgical ou autre (orthèse, kinésithérapie).

2.3.4. Série d'injection

Nous avons relevé pour chacune des séances de chaque patient : la date de l'injection, le type de toxine utilisée (Botox®, Dysport® ou Xéomin®), le nombre de sites d'injection et les groupes musculaires, et les doses injectées par muscle et par séance.

Les groupes musculaires ont été définis au membre supérieur :

- grand pectoral ;
- fléchisseurs de coude (biceps brachial, brachial antérieur, brachioradialis) ;
- fléchisseurs communs superficiels des doigts ;
- fléchisseurs du carpe ;
- interosseux ;

Les autres muscles du membre supérieur (rond pronateur, fléchisseurs profonds doigts, long fléchisseur pouce, abducteur du 5^e doigt) ayant été rarement injectés, nous n'avons pas réalisé d'analyse précise sur ces muscles là.

Au membre inférieur, les groupes musculaires ont été définis comme suit :

- adducteurs de hanche ;
- ischio-jambiers ;
- triceps sural (gastrocnémiens et soléaire)

2.3.5. Suivi et évaluation à 1 mois

Nous avons recueilli pour chaque patient, par entretien téléphonique ou en consultation de suivi, les données concernant l'efficacité et les éventuels effets secondaires ressentis après l'injection précédente.

L'efficacité était appréciée sur la réalisation des objectifs d'après l'avis du patient et/ou son entourage, ainsi que d'après l'avis des soignants : objectifs non atteints, ou partiellement atteints ou totalement atteints. Sur le principe de l'échelle numérique de douleur, une note moyenne allant de 0 (pas d'amélioration des symptômes) à 10 (amélioration très importante des symptômes) était alors attribuée.

Chaque patient était ensuite interrogé sur la survenue d'effets secondaires dans les suites de l'injection. Les effets secondaires étaient différenciés en locaux (douleurs aux points d'injection, douleurs des membres injectés, ecchymoses, oedème local) ou généraux (faiblesse musculaire, asthénie).

Si un effet secondaire était relevé, son type, son intensité et sa durée (en jours) devaient être notés.

Au terme de la consultation de suivi, il était décidé la poursuite du traitement par injections de toxine botulique avec un intervalle de 3 mois, et/ou la proposition d'autres thérapeutiques (test anesthésique, alcoolisation, traitement chirurgical, orthèse, kinésithérapie).

2.4. Analyse statistique

L'efficacité du traitement a été étudiée au sein de la cohorte selon l'échelle décrite précédemment. Nous avons ainsi divisé l'effectif en deux en tenant compte de la médiane d'efficacité. Les deux groupes ainsi déterminés ont été comparés sur la base de leurs caractéristiques.

La comparaison des variables qualitatives a utilisé un test de Chi-deux. Pour les variables quantitatives, le test D'Agostino & Pearson a été utilisé pour déterminer la distribution normale des variables. Le T-test a été utilisé pour l'analyse des variables de distribution normale, et un test de Mann-Whitney pour les autres. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Le logiciel GraphPad – Prism (La Jolla, CA, USA) a été utilisé pour l'analyse statistique.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

3.1.1. Effectif

Nous avons inclus 27 patients âgés de plus de 72 ans pris en charge sur la période définie par injection de toxine botulique dans le cadre d'une spasticité aux membres supérieurs et inférieurs après un AVC ou une lésion médullaire ou en lien avec une démence mixte à prédominance vasculaire.

3.1.2. Sexe

La population est constituée de 13 hommes et 14 femmes.

Le sex-ratio (femme/homme) est de 0,93.

3.1.3. Age

La médiane d'âge de la population sur la période étudiée est de 84,2 ans (72 - 96).

3.1.4. Lieu de vie

Parmi les 27 patients, 59% résidaient en EHPAD ou en maison de retraite, 30% à domicile, et 11% étaient hospitalisés dans des services gériatriques dès le début du traitement et ce pendant la durée du traitement (Figure 16).

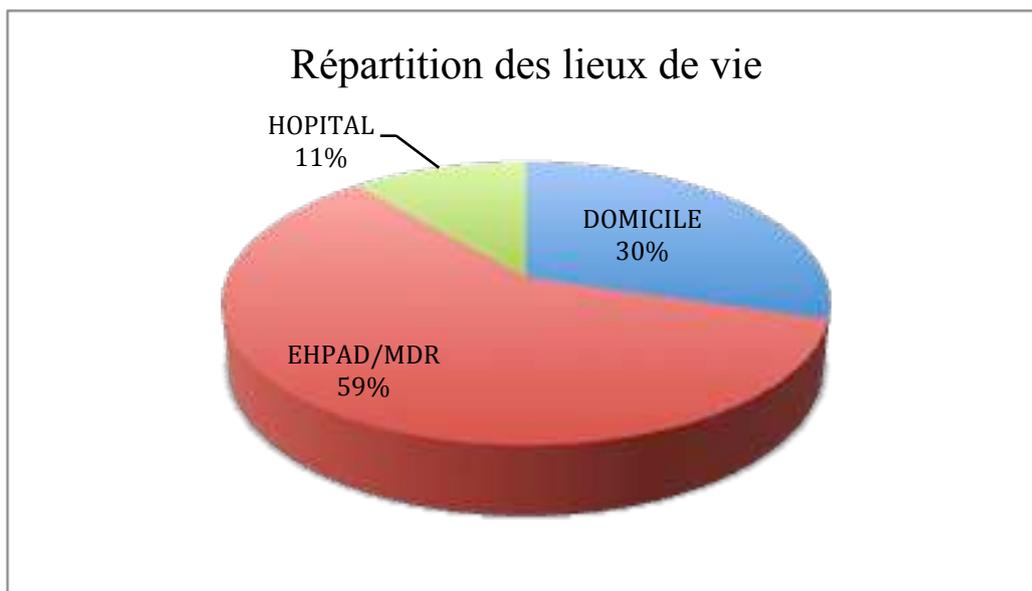


Figure 16 : Répartition des lieux de vie de la population étudiée.

3.1.5. Autres caractéristiques du patient

3.1.5.1. IMC

Sur la population étudiée, 3 patients n'ont pas été pesés.

L'IMC moyen était de 23,3 kg/m² avec des extrêmes allant de 14,5 à 40 kg/m².

3.1.5.2. Albuminémie

L'albuminémie médiane dans notre population étudiée était de 35,7 g/L (25,7-42 g/L).

3.1.5.3. Perte de poids à l'entrée

Il a été relevé chez 6 patients une perte de poids dans les mois précédents.

Parmi ces 6 patients :

- 5 patients (18%) présentaient des critères de dénutrition modérée (IMC < 21 kg/m² et/ou albuminémie < 35g/L selon les critères de l'HAS) dont 3 chez qui une épine irritative a été retrouvée.
- Un patient présentait des critères de dénutrition sévère (IMC < 18 kg/m² et/ou albuminémie < 30 g/L selon les critères de l'HAS).

3.1.5.4. Fonction rénale

La clairance rénale médiane au sein de la population étudiée était de 64 mL/min (22-245 mL/min) d'après la formule de Cockcroft et Gault.

D'après la définition de l'insuffisance rénale, 11 patients sur 27 avaient un DFG < 60 mL/min.

3.1.5.5. Epine irritative

Sur les 27 patients, une épine irritative a été retrouvée chez 11 patients, chacune prise en charge.

5 patients présentaient des escarres (1 au sacrum, 2 au niveau d'un ischion et du sacrum, 2 aux talons dont 1 patient ayant du être amputé), 1 autre patient présentait une nécrose du pied d'origine vasculaire ayant pour conséquence une amputation trans-fémorale, 4 patients présentaient une infection urinaire (3 à *Escherichia coli*, 1 à *Pseudomonas aeruginosa*), 1 patient présentait une poussée de pemphigoïde bulleuse et un zona ophtalmique compliqué de kératite.

3.2. Indications et description clinique

3.2.1. Caractéristiques de la spasticité

Parmi les principales pathologies responsables de spasticité, nous avons recensé dans la population étudiée : 21 patients présentant un AVC (78%), 4 présentant une démence mixte à prédominance vasculaire (15%), 2 présentant une lésion médullaire (7%) (Figure 17).

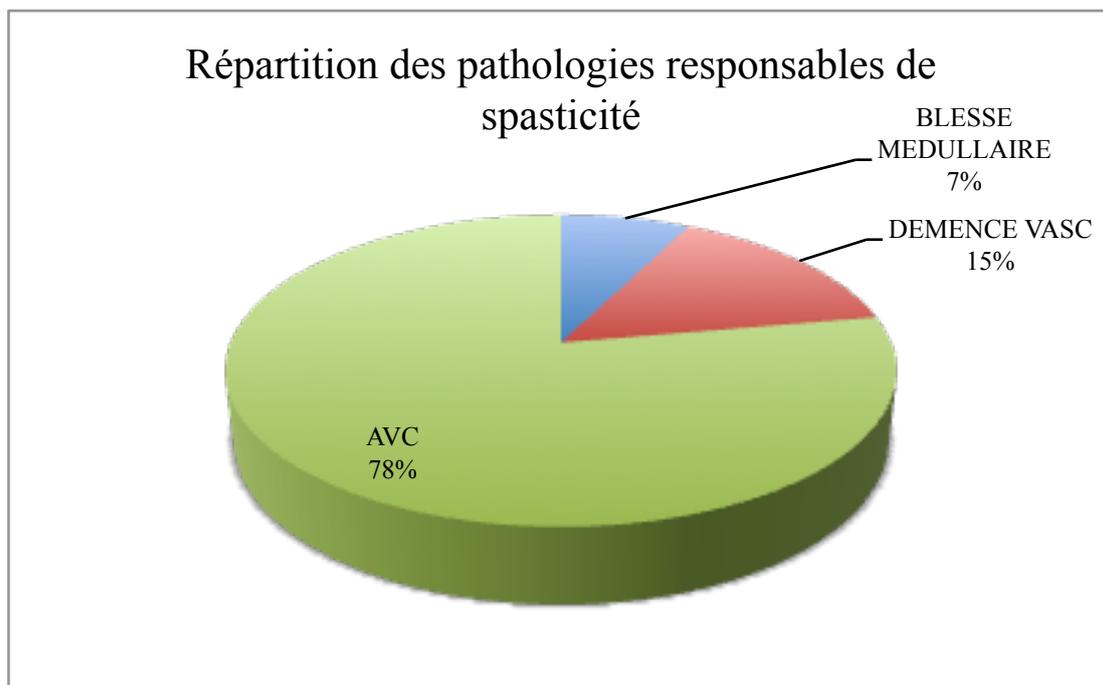


Figure 17 : Répartition des pathologies dans la population étudiée.

Le délai moyen de prise en charge (délai entre le début de la spasticité et le début du traitement) est de 739 jours avec un minimum de 6 jours et un maximum de 2479 jours.

3.2.2. Description clinique

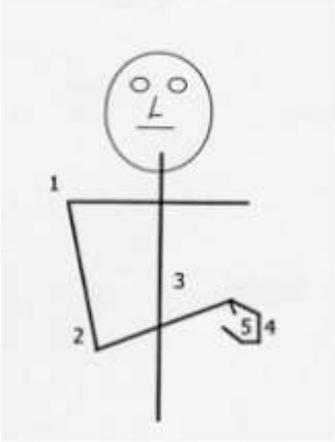
Parmi les 27 patients, 15 présentaient exclusivement une atteinte du membre supérieur (56%), et 6 (22%) une atteinte du membre inférieur.

Les 6 autres patients (22%) présentaient une atteinte combinée du membre supérieur et inférieur.

Dans notre population étudiée, au niveau du membre supérieur (Tableau 9), on note une atteinte majoritairement combinée entre le coude (*flessum* de coude), le poignet (*flessum* de poignet) et les doigts (griffe des doigts).

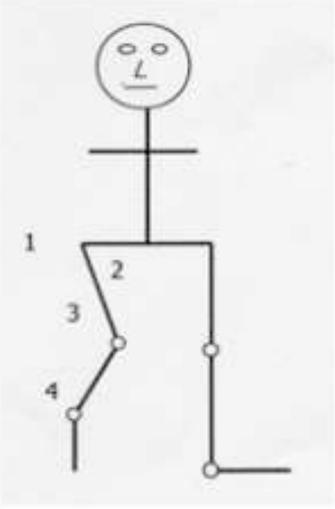
Au membre inférieur, la spasticité intéresse principalement les fléchisseurs de hanche et de genou (Tableau 10).

Tableau 9 : Répartition des atteintes au membre supérieur dans la population étudiée.

Caractéristiques		N = 15/27
	1+2	1
	1+2+3	3
	1+2+3+autre atteinte MS	1
	2+3+4+5	9
	2+3+4+5+autre atteinte MS	1
1 : défaut d'abduction d'épaule		
2 : <i>flessum</i> de coude		
3 : <i>flessum</i> de poignet		
4-5 : griffe des doigts		

Les 2 autres atteintes du membre supérieur relevées concernaient une atteinte du rond pronateur pour 2 patients.

Tableau 10 : Répartition des atteintes au membre inférieur dans la population étudiée.

Caractéristiques	N = 6/27	
	1+3	4
	3	1
	4	1
1 : <i>flessum</i> hanche et/ou défaut d'abduction de hanche		
(2 : extenseurs hanche, non évalués)		
3 : <i>flessum</i> genou		
4 : équin et/ou varus du pied		

Sur les 6 autres patients présentant une atteinte combinée du membre supérieur et inférieur :

- 5 patients présentaient un *flessum* de genou associé à une atteinte combinée du membre supérieur (épaule/coude/poignet-doigts)
- Un patient présentait un *flessum* de hanche avec un *flessum* de genou associé à une atteinte du membre supérieur.

3.2.3. Indications du traitement et traitements associés

Nous avons recensé pour chaque patient l'indication du traitement par injection de toxine botulique (Figure 18).

Dans la majorité des cas, les principales indications de traitement étaient en lien avec des douleurs spontanées (70%) ou provoquées (88%) et liées à des difficultés de nursing ou de réalisation des soins de base (55%).

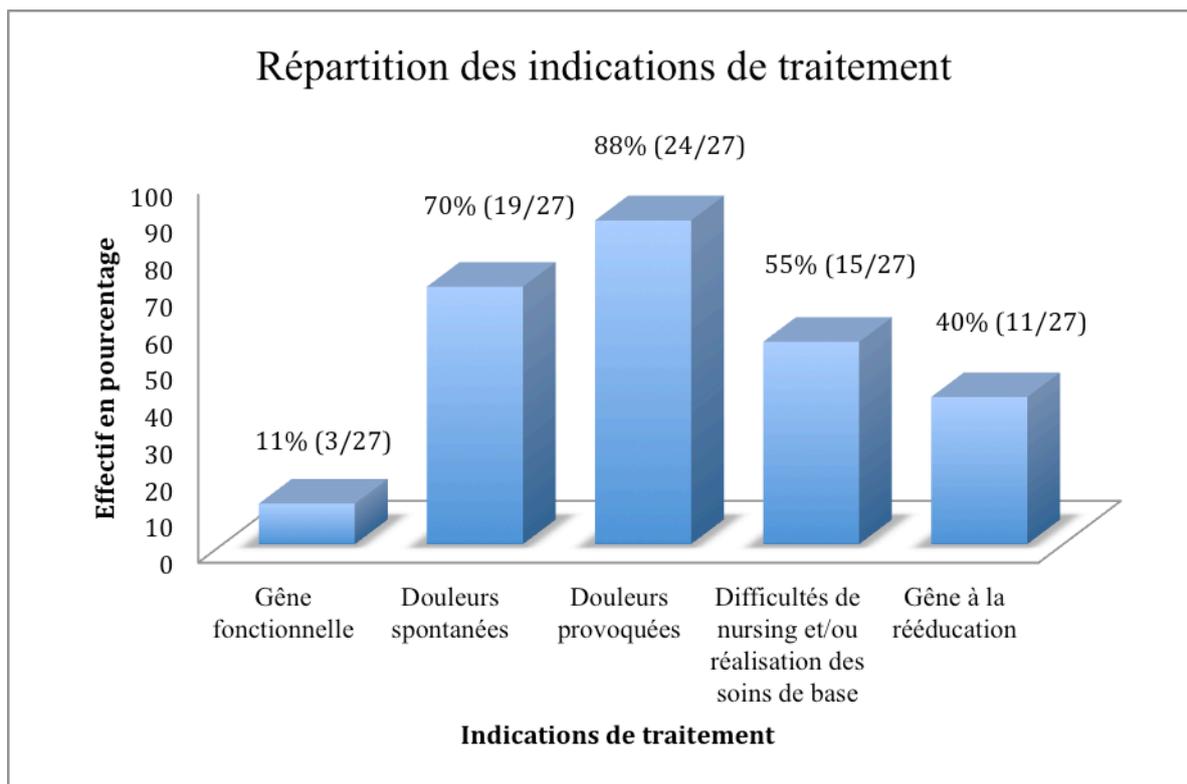


Figure 18 : Répartition des indications de traitement de la spasticité dans la population étudiée

3.3. Type de toxine, doses injectées et nombre de séances

3.3.1. Résultats globaux

Concernant le type de toxine utilisée, 45% des injections ont été réalisées avec la toxine A XEOMIN®, 33% avec la toxine A DYSPORT® et 22% avec la toxine A BOTOX® (Figure 19).

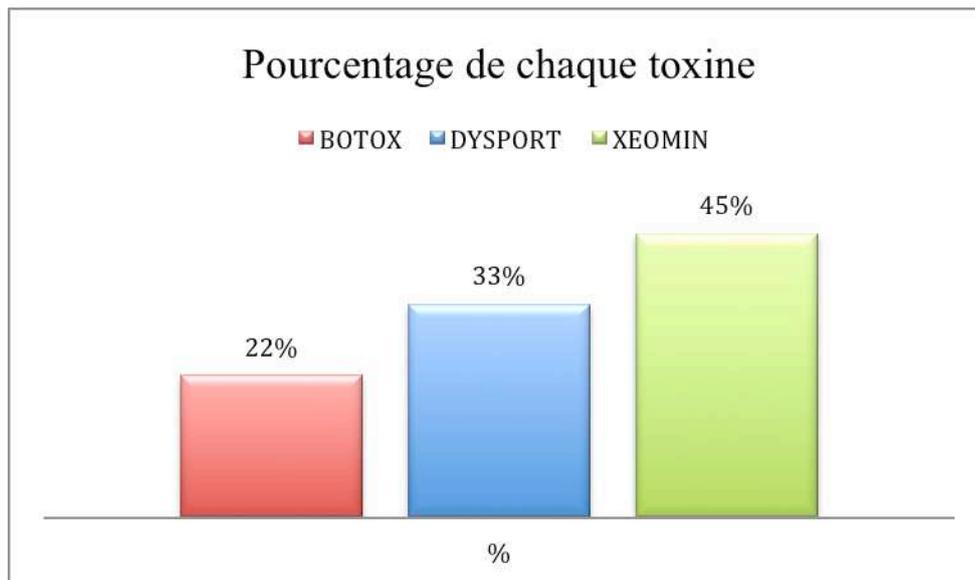


Figure 19 : Répartition en pourcentage des différentes toxines utilisées.

La dose moyenne utilisée par séance par patient était de 151 UI avec BOTOX®, 528 UI avec DYSPORT®, et de 99 UI avec XEOMIN®.

3.3.2. Nombre de séances

Dans notre population étudiée, chaque patient a bénéficié en moyenne de 2 séances sur la durée de suivi.

12 patients n'ont bénéficié que d'une seule séance, parmi lesquels 4 sont décédés au cours du suivi, 1 patient a bénéficié d'un traitement chirurgical devant l'inefficacité du traitement. Sur ces 12 patients, les injections de toxine ont été poursuivies sur l'année 2013 chez 7 patients.

Les 15 autres patients ont bénéficié d'au moins 2 séances (Tableau 11).

Tableau 11 : Répartition des patients en fonction du nombre de séances d'injection de toxine botulique sur la période étudiée.

Nb séances	Nb patients	Total
1	12	12
≥ 2		15
2	8	
3	3	
4	1	
5	2	
6	0	
7	1	

L'intervalle moyen entre deux séances était de 4 mois, avec des extrêmes allant de 3 à 10 mois.

Pour 7 patients, l'intervalle moyen entre deux séances était supérieur à 4 mois. Les motifs sont résumés ci-dessous.

Tableau 12 : Motif d'espacement des intervalles des injections de toxine botulique.

Nb de patients (intervalle moyen)	Motif
1 (6 mois)	Altération état général
2 (6 mois)	Persistance efficacité
1 (6 mois)	Problème avec l'entourage
1 (7 mois)	Traitement chirurgical intercurrent
1 (10 mois)	Inefficacité du traitement
1 (10 mois)	Motif inconnu

3.3.3. Doses injectées par muscle et par toxine

Parmi les groupes musculaires les plus fréquemment injectés, on retrouve, par ordre de décroissance, les fléchisseurs communs superficiels des doigts (59%), les fléchisseurs du coude (41%) puis les ischio-jambiers (29%) (Figure 20).

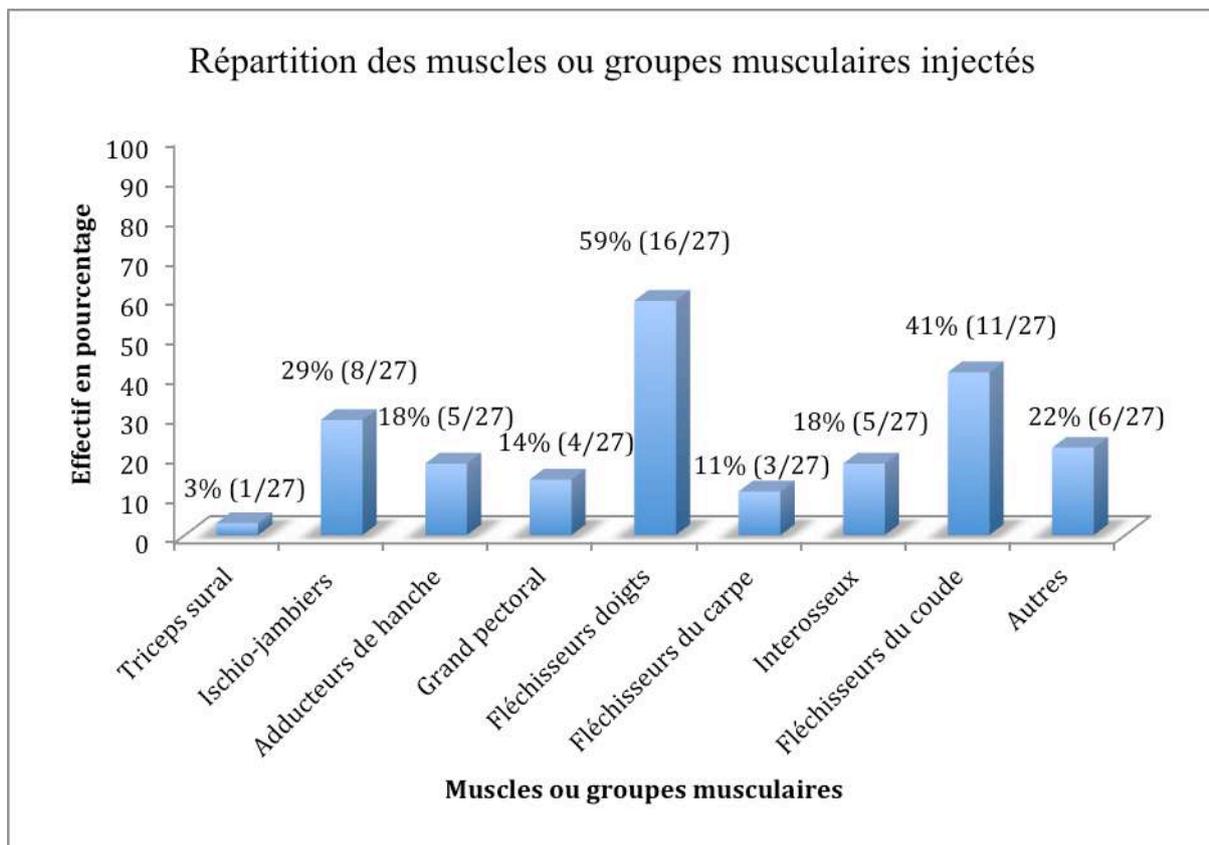


Figure 20 : Répartition des muscles ou groupes musculaires injectés dans la population étudiée.

La dose moyenne de toxine injectée par groupe musculaire en fonction de chaque toxine est résumée dans les tableaux 13, 14 et 15.

Tableau 13 : Dose moyenne par muscle ou groupe musculaire injectée au niveau des membres supérieurs et inférieurs avec BOTOX®.

Muscle ou groupe musculaire	Min / Max	Dose moyenne BOTOX®	Dose recommandée RCP
Triceps sural	-	-	
Ischio-jambiers	50 / 200	100	50-200
Adducteurs de hanche	100 / 150	125	50-200
Grand pectoral	50 / 400	225	
Fléchisseurs communs superficiels doigts	10 / 100	48	15-50
Fléchisseurs du carpe	50 / 50	50	10-60
Interosseux	-	-	
Fléchisseurs du coude	10 / 100	55	100-200

Tableau 14 : Dose moyenne par muscle ou groupe musculaire injectée au niveau des membres supérieurs et inférieurs avec DYSPORT®.

Muscle ou groupe musculaire	Min / Max	Dose moyenne DYSPORT®	Dose recommandée RCP
Triceps sural	-	-	
Ischio-jambiers	100 / 500	290	
Adducteurs de hanche	100 / 400	237,5	500-1500
Grand pectoral	100 / 500	300	
Fléchisseurs communs superficiels doigts	50 / 200	95	150-200
Fléchisseurs du carpe	-	-	
Interosseux	30 / 100	58,7	
Fléchisseurs du coude	300 / 500	400	300-400

Tableau 15 : Dose moyenne par muscle ou groupe musculaire injectée au niveau des membres supérieurs et inférieurs avec XEOMIN®.

Muscle ou groupe musculaire	Min / Max	Dose moyenne XEOMIN®	Dose recommandée RCP
Triceps sural	300/300	300	
Ischio-jambiers	25 / 25	25	
Adducteurs de hanche	-	-	
Grand pectoral	20 / 60	36,6	
Fléchisseurs communs superficiels doigts	25 / 50	40,4	
Fléchisseurs du carpe	40 / 80	53,3	25-100
Interosseux	10 / 50	26	
Fléchisseurs du coude	30 / 75	52,1	25-100 (brachio-radial et brachial) ; 75-200 (biceps)

3.4. Suivi, efficacité des injections et effets secondaires

3.4.1. Suivi

Le suivi médian dans notre étude est de 283 jours (soit 9 mois) avec des extrêmes allant de 18 à 803 jours.

Pendant la durée de suivi, nous avons dénombré 6 décès soit 22% de la population étudiée : 4 décès sont survenus après une séance, liés à la pathologie sous jacente du patient et/ou à son état grabataire. 2 décès ont été recensés après la 2^e séance, liés pour l'un à des complications post-chirurgicales (après amputation trans-fémorale) et pour l'autre à une dégradation de l'état général accentuée par des troubles de la déglutition.

Sur le reste de l'effectif, le traitement par injection de toxine botulique a été poursuivi chez 20 patients (74%) sur le reste de l'année 2013. Seul 1 patient a changé de centre de SSR.

3.4.2. Bénéfice des injections

3.4.2.1. Bénéfice fonctionnel

Seuls 2 patients ont eu un bénéfice fonctionnel au cours du suivi parmi les 3 patients pour lesquels des objectifs fonctionnels avaient été définis.

3.4.2.2. Efficacité des injections

Dans notre population étudiée, la médiane d'efficacité sur une échelle numérique (EN) d'évaluation est de 6/10.

Sur la durée de suivi, 16 patients (60%) ont eu une efficacité satisfaisante, supérieure à 6/10 sur l'échelle d'évaluation (Figure 21). 11 patients (40%) ont eu une efficacité moindre, c'est-à-dire inférieure à 6/10 (Figure 22).

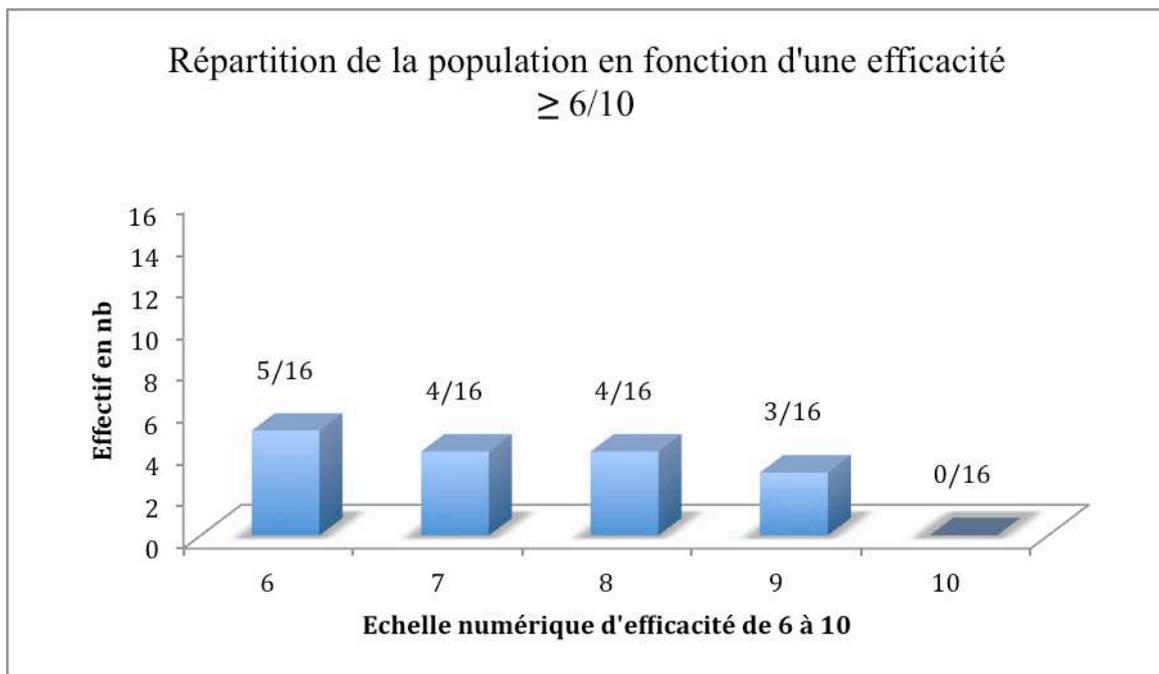


Figure 21 : Répartition des 16 patients de la population ayant une efficacité sur l'échelle numérique d'évaluation $> 6/10$.

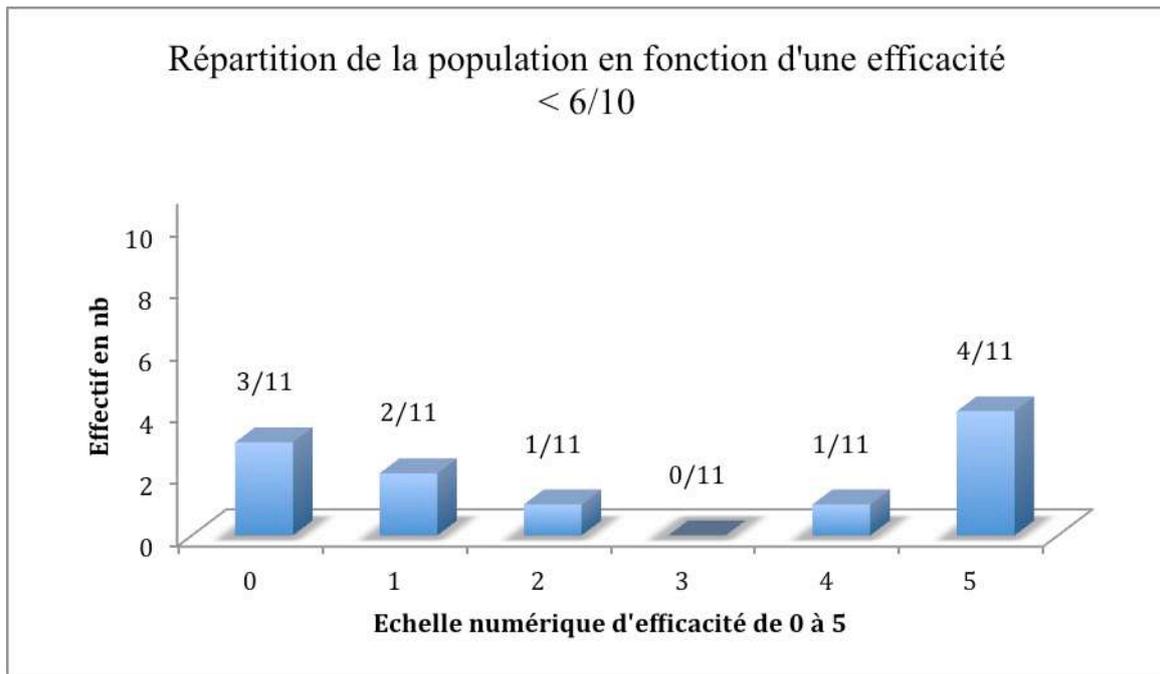


Figure 22 : Répartition des 11 patients de la population ayant une efficacité sur l'échelle numérique d'évaluation < 6/10.

Parmi les 11 patients ayant une efficacité inférieure à 6/10 sur l'échelle numérique d'évaluation, nous avons relevé les motifs d'une réponse moins favorable au traitement (Tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des motifs pour une efficacité < 6/10 sur l'échelle numérique d'évaluation dans la population étudiée.

Efficacité sur EN de 0 à 5	Nb de patients	Motif
5	4	Efficacité moyenne dans l'ensemble, dont 2 décès liés à la pathologie sous jacente
4	1	Efficacité moyenne puis AEG, troubles de la déglutition et décès dans les 6 mois suivant le début du traitement
3	0	
2	1	Inefficacité, intervention chirurgicale intercurrente (ténotomie)
1	2	- Inefficacité, intervention chirurgicale intercurrente (ténotomie) - Inefficacité, manque de mobilisation, refus de traitement chirurgical
0	3	- 2 décès dans le mois suivant le début du traitement - 1 décès dans l'année suivant le début du traitement, après intervention chirurgicale (amputation trans-fémorale)

Afin d'analyser les caractéristiques des patients ayant eu une réponse favorable au traitement (efficacité > 6/10) par rapport à ceux ayant eu une efficacité moindre (efficacité < 6/10), nous avons réalisé une analyse comparative en prenant en considération les caractéristiques personnelles du patient, le nombre de séances d'injection, le délai de prise en charge par injection de toxine botulique après le début d'apparition des symptômes de spasticité, la durée de suivi.

Nous n'avons pas pris en compte les causes de spasticité dans cette analyse. En effet, l'intérêt de cette étude est de montrer l'efficacité de la toxine botulique sur un symptôme et non sur la cause elle-même.

Sur le plan des caractéristiques personnelles du patient, les analyses montrent qu'il existe une association statistiquement significative ($p=0,0004$) entre la perte de poids et la réponse au traitement (Tableau 17). La comparaison des autres caractéristiques personnelles du patient, notamment l'IMC et l'albumine, ne retrouve pas de différence statistiquement significative.

Nos analyses mettent en évidence que les patients ayant une réponse moins satisfaisante au traitement sont des patients plus « fragiles » avec une perte de poids significative à l'inclusion ou au cours du suivi ($p= 0,0004$) et un taux de décès plus significatif dans ce groupe ($p= 0,0004$).

Tableau 17: Comparaison des groupes en fonction des caractéristiques personnelles du patient et du facteur décès.

	Efficacité < 6/10 N = 11/27	Efficacité > 6/10 N = 16/27	p
Caractéristiques personnelles			
- âge médian	84	84	$p= 0,51$
- sex-ratio H/F	5/6	8/8	$p= 0,41$
- lieu de vie : Domicile / Institution	2/9	6/10	$p= 0,06$
- IMC médian	21,2	23,4	$p= 0,46$
- Albumine médiane	35,5	35,8	$p= 0,23$
- Perte de poids à l'entrée	6	0	$p= 0,0004$
- Insuff rénale	5	6	$p= 0,34$
- Clairance rénale	62	63,5	$p= 0,72$
Décès	6	0	$p= 0,0004$

Nos analyses ne permettent pas de mettre en évidence une relation entre le nombre de séances d'injection de toxine botulique et l'efficacité au traitement (Tableau 18).

Concernant le délai d'instauration du traitement qui est plus important dans les démences mixtes à prédominance vasculaire, nos analyses ne nous permettent pas de mettre en évidence une relation entre l'efficacité et une prise en charge précoce.

Tableau 18 : Comparaison des groupes en fonction du nombre de séances, de la dose moyenne totale à la séance 1, de la tolérance, du délai de prise en charge et du suivi.

	Efficacité < 6/10 N = 11/27	Efficacité > 6/10 N = 16/27	<i>p</i>
Nombre de séances médian	1	2	p= 0,46
Dose moy totale séance 1	200	150	p= 0,07
Tolérance (effets secondaires)	1	0	p= 0,11
Délai médian de prise en charge (jours)	325	300	p= 0,08
Suivi (jours)	232	238,5	p= 0,24

3.4.3. Effets secondaires

Seul 1 patient (3%) sur l'effectif total a présenté, dans les 8 jours suivant une injection au membre supérieur, une amélioration transitoire de troubles de la déglutition, se dégradant et s'aggravant rapidement les jours suivant.

3.5. Traitements associés

Parmi les traitements associés, tous les patients ont bénéficié de kinésithérapie parfois associée au port d'une orthèse.

Seuls 21 patients n'ont bénéficié exclusivement que de kinésithérapie et/ou du port d'une orthèse.

Le reste de l'effectif a bénéficié d'autres traitements complémentaires (Tableau 19).

Tableau 19 : Traitements associés proposés dans la population étudiée.

Traitements associés	Nb patients (%)
Kinésithérapie et/ou Orthèses	27 (100%)
Traitement par voie générale	3 (11%)
Test anesthésique	1 (3%)
Alcoolisation	1 (3%)
Traitement chirurgical	2 (7%)

Parmi les 2 patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical, un patient ayant eu une tentative d'alcoolisation du nerf obturateur a eu recours à la chirurgie après l'échec d'alcoolisation.

Les 2 patients ayant eu recours à la chirurgie ont bénéficié d'une ténotomie des adducteurs et ischio-jambiers pour l'un et d'une ténotomie des tendons des fléchisseurs des doigts pour l'autre.

4. Discussion

Comme nous l'avons exposé initialement, le but de notre travail est de décrire les modalités d'utilisation de la toxine botulique chez des patients âgés de plus de 70 ans dans le cadre d'une hypertonie spastique après un AVC, une lésion médullaire ou dans un contexte de démence mixte à prédominance vasculaire.

Ce travail est légitime face à une littérature rare dans ce domaine. Nous avons effectivement retrouvé une seule étude rétrospective abordant le thème de l'utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité dans une population gériatrique (36). Certains cas publiés ont plus de 75 ans mais ils ne représentent pas la majorité des patients inclus.

Si la plupart des études ont montré une efficacité de la toxine botulique sur la réduction de la spasticité des muscles injectés aux membres supérieur et inférieur, nous avons voulu, dans un premier temps, mettre en évidence l'efficacité de la toxine botulique sur l'amélioration du confort du patient et le niveau de satisfaction des proches et/ou soignants, notamment sur le plan des douleurs, du confort dans les activités de la vie quotidienne (toilette et habillage) et dans l'amélioration fonctionnelle, en comparaison à ce qui a déjà été fait dans la littérature. Dans un deuxième temps nous avons essayé de préciser quelle dose de toxine botulique utiliser pour être efficace sans entraîner d'effets secondaires dans une population gériatrique, car à ce jour il n'existe aucune recommandation spécifique pour le sujet âgé.

La première limite de notre étude est l'échelle d'efficacité que nous avons utilisée dans l'évaluation de l'efficacité du traitement et le suivi des patients. Cette échelle trop globale manque de précision et de sensibilité au changement entre 2 séries d'injections.

Dans l'étude de Chol C *et al*, et comme dans notre étude, l'efficacité de la toxine botulique a été appréciée de façon subjective : le patient et son entourage estimaient le bénéfice obtenu en pourcentage ou via une échelle visuelle ou verbale (amélioration discrète, modérée ou nette). L'efficacité attendue a été inconstamment et imparfaitement spécifiée dans la définition initiale des objectifs (mesures des amplitudes articulaires au goniomètre et utilisation de l'échelle d'Ashworth modifiée avant et après injection de toxine botulique).

Comme nous l'avons déjà évoqué, il n'existe qu'une seule étude de l'utilisation de la toxine botulique dans une population gériatrique. Mais nous pouvons nous servir de la littérature

pour comparer notre travail et les outils d'évaluation à d'autres études, s'intéressant à la toxine botulique dans des populations plus larges.

Sur le plan de la douleur, quelques études (38) ont montré une amélioration des patients spécifiquement évalués sur la douleur grâce à une échelle numérique. Une autre étude principale s'est intéressée à la douleur en utilisant une échelle d'évaluation d'incapacité en 4 points (39) et a retrouvé une amélioration de la douleur (l'amélioration attendue avait été définie dans les objectifs de prise en charge). Il n'est cependant pas possible de conclure à l'effet sur la douleur car celui-ci faisait partie des objectifs principaux améliorés mais sans qu'il soit séparé des autres objectifs que les auteurs avaient fixés.

Concernant le nursing et les complications des hypertonies spastiques, quelques études (40)(41)(16)(42)(43)(44) ont analysé cette question et montrent une amélioration portant sur différents points, notamment la possibilité retrouvée de lavage de la main, du pli du coude et des aisselles, du coupage des ongles, de l'enfilage d'une manche pour le membre supérieur ou encore de l'accès au périnée et au pli de l'aîne pour les soins d'hygiène au niveau du membre inférieur.

Les rares études ayant procédé à l'évaluation globale par le patient, de l'aidant ou le médecin grâce à des échelles subjectives d'amélioration fonctionnelle (échelle d'évaluation d'incapacité en 4 points par exemple pour l'étude de Brashear *et al* (39)) montrent une amélioration en faveur de la toxine versus placebo (42)(45)(46)(47). La Disability Assessment Scale (de -4 : aggravation sévère, à 0 : pas de changement et +4 : amélioration très importante) utilisée dans l'étude de Brashear *et al* (39) implique comme toutes les autres échelles de perception subjective d'amélioration fonctionnelle, le risque de variabilité importante des résultats. Elles ciblent, par ailleurs, une catégorie de patients avec des fonctions cognitives conservées.

Sur le plan fonctionnel, plusieurs études (48)(16)(42) ont introduit des tests pour tenter d'objectiver une amélioration des capacités fonctionnelles du membre supérieur, notamment dans la manipulation d'objets. Parmi les échelles les plus utilisées au membre supérieur, on peut citer le Frenchay Arm Test (FAT). Néanmoins ces échelles d'évaluation sont souvent difficilement applicables en gériatrie notamment, car ciblent des patients ayant des capacités motrices relativement satisfaisantes et en particulier une possibilité d'ouverture des doigts relativement préservée.

Enfin plusieurs travaux ont utilisé l'index de Barthel ou la mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF). Une amélioration inconstante et discrète a pu être observée dans quelques cas, qui néanmoins échappe aux études de groupe (42) et concerne surtout les premiers items de la MIF (alimentation, toilette, bain, habillage des parties supérieure et inférieure du corps). Les échelles (Index de Barthel et la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle) sont trop globales pour permettre de mesurer les effets des traitements.

Ce manque de précision intervient donc aussi dans la définition trop globale des objectifs de traitement lors de la consultation initiale de notre étude.

Malgré l'existence de nombreux outils que nous venons de citer, la complexité de l'évaluation dans la spasticité est liée au caractère individuel des objectifs, difficilement quantifiables par l'utilisation de ces échelles ou scores.

Récemment il a été mis au point une échelle de réalisation d'objectifs ou Goal Attainment Scaling (49) dans le cadre d'une consultation spécialisée dans la prise en charge des patients souffrant d'hypertonie déformante acquise au CHU de Bordeaux (*cf* annexe 8).

Le Goal Attainment Scaling, ou échelle de réalisation d'objectifs, utilisée pour la première fois dans les années 1960 par Kiresuk et Sherman, est une échelle sensible, utile et réalisable chez les patients ayant eu un AVC, les personnes âgées et chez les personnes atteintes de démence (50)(51).

Par rapport aux autres mesures standardisées, c'est la mesure la plus sensible car elle peut impliquer des items qui ne seront pas mesurés par les autres échelles (humeur, activité de la vie quotidienne, comportement) et ces items sont surtout définis de façon individuelle.

Même si l'échelle GAS peut se révéler compliquée et longue à mettre en place de part la nécessité préalable d'établir des objectifs avec le patient et/ou son entourage, il a été proposé au CHU de Bordeaux de définir au maximum 3 objectifs par patient, considérés comme prioritaires (douleur, soins de nursing, difficulté fonctionnelle). Cette échelle permet d'avoir une idée objective et surtout quantifiable de l'amélioration ou non de ces patients dans les objectifs personnalisés en fonction des retentissements décrits par le patient et/ou son entourage familial ou le soignant (par exemple pour le nursing).

Dans notre étude, cette échelle aurait eu tout son intérêt.

Nous avons réalisé notre étude sur un effectif de petite taille, soit 27 patients inclus, ce qui en constitue une des limites et rend l'analyse des résultats délicate. La comparaison des deux groupes d'efficacité souffre d'une puissance statistique faible.

En choisissant de n'inclure que des patients présentant une hypertonie spastique secondaire à un AVC, une lésion médullaire ou une démence mixte à prédominance vasculaire, nous avons exclu les autres causes de dystonie à l'inverse de l'étude de Chol *et al* (36) (Maladie de Parkinson, autres formes de démence) et cela a contribué à diminuer notre effectif.

L'âge médian de notre population d'étude est de 84,2 ans (72 - 96), plus élevé que dans l'étude de Chol *et al* (36) (76,9 ans avec des âges extrêmes allant de 70 ans à 92 ans), et est bien représentatif d'une population gériatrique.

Parmi les autres caractéristiques des patients, la population étudiée est constituée majoritairement de patients dépendants (60% en EHPAD et 10% en services de longs séjours), représentant la population âgée française actuelle, sans pour autant préciser le niveau de dépendance.

L'utilisation de l'IMC, albumine et de la fonction rénale nous permet de retrouver des patients pour la plupart non dénutris (IMC > 21 kg/m² et albumine > 35 g/L) et avec une fonction rénale conservée (clairance rénale moyenne à 64 mL /min). Notre population d'étude, liée à son faible effectif, n'est donc pas complètement représentative d'une population gériatrique poly-pathologique.

Seulement 6 patients dans notre population (18%) présentaient des marqueurs de dénutrition. Après analyse des facteurs associés à une moins bonne réponse à la toxine botulique, nous retrouvons une efficacité moindre de la toxine botulique chez ces 6 patients dénutris. Cet élément discutable, du fait de notre faible effectif et du peu de données dans la littérature sur l'action et l'effet de la toxine botulique dans le muscle sarcopénique (plus fréquent chez le patient dénutri), est néanmoins intéressant et pourrait amener à réfléchir dans d'éventuelles études futures.

En ce qui concerne le nombre de séances et les doses, il n'existe aucune recommandation spécifique pour l'utilisation de la toxine botulique chez le sujet âgé : quelle dose utiliser pour être efficace sans entraîner d'effets secondaires ? Combien de séances d'injections peuvent être réalisées ?

Seules des doses plus faibles, sans précision, sont préconisées lors de la première injection, d'autant plus chez des patients ayant des comorbidités mais sans mention d'âge.

Concernant les doses dans notre population étudiée, après analyses, nous constatons une dose moyenne par séance de 151 UI Botox®, 528 UI Dysport®, 99 UI Xéomin®, en comparaison

aux doses maximales recommandées (données Vidal©) chez l'adulte qui sont de 360 UI Botox®, 1000 UI Dysport®, 400 UI Xéomin®, soit des chiffres bien inférieurs.

En analysant les doses entre les différents muscles ou groupes musculaires, nous retrouvons une relative dispersion des doses. Parmi les muscles les plus fréquemment injectés, on note au niveau des fléchisseurs du coude, des doses allant de 10 à 100 UI Botox® (RCP : 100 – 200 UI Botox®), de 50 à 200 UI Dysport® au niveau des fléchisseurs des doigts (RCP : 150 – 200 UI Dysport®), de 100 à 400 UI Dysport® au niveau des adducteurs de hanche (RCP : 500 – 1500 UI Dysport®).

Cette dispersion des doses pourrait être à l'origine de résultats plus modestes dans notre étude. Se pose la question d'une meilleure réponse au traitement si on avait augmenté les doses initiales, d'où l'intérêt dans un futur proche de pouvoir définir des doses initiales chez le sujet âgé.

En concordance avec les différentes études sur la spasticité, nous retrouvons dans notre étude un nombre moyen de 2 séances sur la durée de suivi, avec un intervalle moyen de 4 mois entre chaque séance. Comme recommandé, le délai entre chaque séance n'a jamais été inférieur à 3 mois. Nous n'avons recensé aucun effet secondaire dans notre étude.

Concernant le nombre de séances d'injections, Mejia *et al* (52) rapportent une série de 45 patients ayant reçu des injections de toxine botulique au moins une fois par an et pendant 12 ans minimum, voire jusqu'à plus de 18 ans, dans le cadre de mouvements anormaux (dystonie cervicale et blépharospasme principalement). L'efficacité a perduré dans le temps pour la plupart des patients, sans constater d'effets secondaires graves.

Ainsi, dans le cadre de l'hypertonie spastique des membres, ceci renforce l'idée de pouvoir réaliser plusieurs séances sans constater d'effets indésirables majeurs à 10 ans. Les études de pharmacovigilance ne rapportent pas d'effet délétère de l'utilisation à long terme, mais la littérature ne décrit pas de suivi de cohorte au-delà de 2 ans concernant la spasticité.

Nous nous sommes interrogés quant à l'effet du délai d'instauration du traitement sur son efficacité. Cette relation n'a pas été retrouvée dans notre cohorte sous réserve d'une puissance limitée.

Comme l'ont souligné Burbaud *et al* (53), l'efficacité des injections de toxine botulique serait surtout utile dans la première année qui suivrait l'atteinte hémiplegique : la sévérité de la spasticité dans le varus équin hémiplegique n'a pas modifié l'efficacité du traitement par la

toxine botulique, mais cette dernière était moins efficace chez les patients ayant une spasticité plus ancienne.

Mohammadi *et al* (54) ont également montré que le traitement par la toxine botulique devrait être commencé tôt après l'apparition de la symptomatologie spastique pour obtenir une meilleure efficacité.

Enfin, concernant les résultats en terme d'efficacité dans la population étudiée, et au vu des principales limites de notre étude précédemment décrites, nous retrouvons une efficacité satisfaisante, c'est-à-dire supérieure à 6/10 sur notre échelle numérique d'évaluation chez 16 patients (60%). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Chol *et al* (36), avec les mêmes limites en terme d'évaluation d'efficacité (27 patients sur 49 soit 55% se sont déclarés améliorés sur le plan fonctionnel et/ou algique et/ou au titre du confort de vie par le traitement).

Tous les patients de notre étude ont bénéficié de kinésithérapie, associée pour certains au port d'une orthèse, dans le cadre d'un schéma thérapeutique global. Même si la kinésithérapie seule ne peut atténuer la spasticité au long cours, il a été montré l'importance des exercices de kinésithérapie (étirement musculaire, exercices posturaux) pour tout patient spastique, afin de lutter contre les rétractions musculaires et dans le but d'améliorer le confort du patient.

CONCLUSION

La prise en charge de la spasticité chez le sujet âgé est un challenge important dans l'amélioration de la qualité de vie, du statut fonctionnel et de l'antalgie.

La poly-médication et le risque iatrogène, la mauvaise tolérance des traitements médicamenteux, la difficulté d'accès à un traitement chirurgical, rendent la prise en charge du sujet âgé spastique délicate.

La toxine botulique est une thérapeutique utilisée depuis 1993 en France, actuellement en plein essor, dans des indications variées.

En empêchant la libération d'un neurotransmetteur (l'acétylcholine) au niveau de la jonction neuro-musculaire, elle est responsable d'une paralysie flasque.

Depuis 2009, la toxine botulique est recommandée comme traitement de première intention dans la spasticité de l'adulte (1), du fait de son efficacité et de sa parfaite tolérance (rares effets secondaires).

C'est dans ce contexte que la toxine botulique trouve son intérêt en gériatrie. Du fait des particularités cliniques du sujet âgé, il paraît essentiel de préciser les modalités d'utilisation de la toxine botulique, notamment en terme de doses, pour appréhender au mieux l'efficacité de cette prise en charge dans la spasticité du sujet âgé.

Notre étude, bien que rétrospective et de faible effectif, est une première approche dans l'utilisation de la toxine botulique dans une population gériatrique et les résultats sont encourageants. L'efficacité de la toxine botulique, pour des doses très inférieures aux doses recommandées chez l'adulte, est satisfaisante, et la tolérance est excellente. Une étude prospective aurait donc son intérêt afin de définir de façon plus précise les doses utilisables chez le sujet âgé. Le développement de l'utilisation d'échelles de définition d'objectifs de type GAS permettra sans doute d'apprécier au mieux l'efficacité de ce traitement.

Les facteurs prédictifs de la réponse au traitement n'ont pas été clairement identifiés, en raison de notre effectif insuffisant. La sarcopénie pourrait jouer un rôle en défaveur de

l'action de la toxine botulique. Cet élément mériterait d'être étudié sur une plus grande cohorte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitements médicamenteux de la spasticité : Recommandations de bonnes pratiques. Saint Denis la Plaine : AFSSAPS ; 2009.
2. La spasticité. Problèmes en médecine de rééducation. N°40. Paris : Masson ; 2001. 250 p.
3. Marque P, Brassat D. Physiopathologie de la spasticité. Rev Neurol (Paris). 2012 ; 168, Supplement 3: S36–S44.
4. Zekry D, Duyckaerts C, Hauw J-J. Démences vasculaires et démences mixtes. Presse Médicale. 2007 ; 36(10) : 1469–76.
5. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations de bonne pratique. Saint Denis la Plaine: HAS ; 2011. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
6. Bensmail D, Kieffer C, Russel B. ÉVALUATION CLINIQUE DE LA SPASTICITÉ. Neurochirurgie. 2003 ; 49(2-3) : 190–8.
7. Luauté J, Boisson D. Spasticité, Physiopathologie et aspects cliniques. Séminaire Rééducation et SNC, 11-13 mai 2005 – Nantes. Disponible à : <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/2a.%20SpasLUAUred.pdf>
8. Poulain B. La neurotoxine botulinique. Rev Neurol (Paris). 2010 ; 166(1) : 7–20.
9. Ranoux D, Gury C. Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique. Marseille :

Solal ; 2002. 270 p.

10. Poulain B, Humeau Y. Le mode d'action des neurotoxines botuliques : aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires. *Ann Réadaptation Médecine Phys.* 2003 ; 46(6) : 265–75.
11. Poulain B, Lonchamp E, Jover E, Popoff MR, Molgó J. Mécanismes d'action des toxines et neurotoxines botuliques. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2009 ; 136, Supplement 4 : S73–S76.
12. Allergan. Monographie Botox. 2011.
13. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 ; 75(7) : 951–7.
14. Sangla S. Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie. *Emc - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadaptation.* 2007 ; 3(1) : 1–13.
15. Simonetta-Moreau M. Les indications neurologiques de la toxine botulique en 2009. *Neurologie.com.* 2009 ; 1(5) : 155–8.
16. Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle Muscle Activity Before and After Botulinum Toxin Therapy for Lower Limb Extensor Spasticity in Chronic Hemiparetic Patients. *Stroke.* 1996 ; 27(3) : 455–60.
17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010 ; 39(4) : 412–23.
18. Dehail P. Sarcopénie et vieillissement musculaire. 28e congrès scientifique annuel de la Société canadienne de gériatrie. *Gériatrics and Aging* ; 2008.
19. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J*

Epidemiol. 2004 ; 159(4) : 413–21.

20. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Iorio AD, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003 ; 95(5) : 1851–60.

21. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations de bonnes pratiques. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2007.

Disponible à :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf

22. Raynaud-Simon A. Anorexie. Amaigrissement. *Encycl Med Chir. AKOS* ; 2005. p. 1083.

23. Nestlé Nutrition Institute. Évaluation de l'état nutritionnel. Mini Nutritional Assessment (MNA). 2006.

Disponible à : http://www.mnaelderly.com/practice/forms/MNA_french.pdf

24. Rainfray M, Lafargue A, Guerville F. Insuffisance rénale chronique du sujet âgé : liens avec le vieillissement rénal. Paris ; 2012. p. 133–5.

25. Dantoine T, Rainfray M. Troubles de l'hydratation, désordres hydroélectrolytiques, insuffisance rénale aiguë, désordres phosphocalciques. *Encycl Med Chir. AKOS* ; 2005. p. 1123.

26. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. *Presse Médicale Paris*. 2000 ; 29(24) : 1373–8.

27. Blanpain N, Chardon O. Projections de population à l'horizon 2060 : un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. *Insee Première*. 2010 ; N°1320.

28. Haute Autorité de Santé. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé : Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. Rapport. Saint Denis la Plaine : HAS ; 2005.

Disponible à :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf

29. Auvray L, Doussin A, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS), France 2002. Paris : CREDES ; 2003. Report No.: 522.

30. Armand-Branger S, Rhalimi M, Mangerel K. Le vieillissement de la population française et ses conséquences. J Clin Pharm. 2011 ; 30(3) : 159–66.

31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du 28 Mars 2008. Saint Denis la Plaine : AFSSAPS ; 2008.

Disponible à :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf

32. Haute Autorité de Santé. Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA) : programme pilote 2006-2013.

Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_675707/fr/prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-pmsa-programme-pilote-2006-2013

33. Haute Autorité de Santé. Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho SA) - Programme Pilote 2006-2013.

Disponible à :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/fr/prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-age-psycho-sa-programme-pilote-2006-2013

34. Legrain S, Lacaille S. Prescription Médicamenteuse du Sujet Agé. Encycl Med Chir.

AKOS ; 2005. p. 1040.

35. Yelnik A, Colle F, Bonan I, Bradai N. [Efficacy at six months of the botulinum toxin A in the post-stroke lower limb's muscular overactivity]. *Ann Réadaptation Médecine Phys.* 2002 ; 45(4) : 159–65.
36. Chol C, Blanchon M-A, Quang BL, Celarier T, Gonthier R. La toxine botulinique chez les sujets âgés dans la prise en charge de l'hypertonie spastique des membres et des dystonies des orteils ou des doigts. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2012 ; 10(1) : 17–26.
37. Dehail P, Simon O, Godard A. Hypertonies déformantes acquises de la personne âgée : définition du cadre nosologique et prévalence en milieu institutionnel gériatrique (enquête HDA). *Ann Phys Rehabil Med.* 2014 ; 57 : 11–23.
38. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 ; 78(8) : 845–8.
39. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies J-M, Gordon MF, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 ; 83(10) : 1349–54.
40. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2001 ; 8(6) : 559–65.
41. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 ; 69(2) : 217–21.

42. Rousseaux M, Kozłowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol*. 2002 ; 249(1) : 76–84.
43. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 ; 68(6) : 707–12.
44. Opara J, Hordyńska E, Swoboda A. Effectiveness of botulinum toxin A in the treatment of spasticity of the lower extremities in adults - preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2007 ; 9(3) : 277–85.
45. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 ; 69(4) : 499–506.
46. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2000 ; 31(10) : 2402–6.
47. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Lamotte DR. Disabling overactivity of the extensor hallucis longus after stroke: clinical expression and efficacy of botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 ; 84(1) : 147–9.
48. Reiter F, Danni M, Ceravolo MG, Provinciali L. Disability Changes After Treatment of Upper Limb Spasticity with Botulinum Toxin. *Neurorehabil Neural Repair*. 1996 ; 10(1) : 47–52.
49. Hamm S. Mise au point d'une échelle de réalisation d'objectifs « Goal Attainment Scaling » dans l'évaluation des patients atteints d'hypertonie déformante acquise. 2013.
50. Reid A, Chesson R. Goal Attainment Scaling: Is it appropriate for stroke patients and their physiotherapists? *Physiotherapy*. 1998 ; 84(3) : 136–44.

51. Rockwood K, Howlett S, Stadnyk K, Carver D, Powell C, Stolee P. Responsiveness of goal attainment scaling in a randomized controlled trial of comprehensive geriatric assessment. *J Clin Epidemiol.* 2003 ; 56(8) : 736–43.
52. Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2005 ; 20(5):592–7.
53. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 ; 61(3) : 265–9.
54. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollwe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res.* 2010 ; 32(3) : 309–13.

ANNEXES

1. Echelle d'Ashworth modifiée (MAS : Modified Asworth Scale)

Préciser lors de la cotation, si l'on se réfère à la MAS (sur 4) c'est-à-dire de 0 à 4 : 0, 1, 1+, 2, 3, 4 ; ou à la MAS (sur 5) c'est-à-dire de 0 à 5 : 0, 1, 2, 3, 4, 5. Les 2 comportent 6 niveaux de cotation - par opposition à la première version d'Ashworth qui n'en comportait que 5 (0, 1, 2, 3, 4). L'une, MAS sur 5, permet la quantification alors que le niveau 1+ ne le permet pas.

MAS (sur 4)	MAS (sur 5)	Descriptif du niveau
0	0	Pas d'hypertonie
1	1	Légère hypertonie avec <i>stretch reflex</i> ou minime résistance en fin de course
1+	2	Hypertonie avec <i>stretch reflex</i> et résistance au cours de la première moitié de la course musculaire autorisée
2	3	Augmentation importante du tonus musculaire durant toute la course musculaire, mais le segment de membre reste facilement mobilisable
3	4	Augmentation considérable du tonus musculaire. Le mouvement passif est difficile
4	5	Hypertonie majeure. Mouvement passif impossible

2. Echelle de Tardieu

L'évaluation est toujours réalisée à la même heure du jour, dans une posture corporelle constante pour un membre donné. Les autres articulations, en particulier au niveau du cou doivent rester immobiles durant le test et dans la même position d'un test à l'autre.

Pour chaque groupe musculaire, la réaction à l'étirement est notée pour une vitesse donnée :

- V1 = aussi lentement que possible
- V2 = vitesse moyenne qui correspond à l'action de la pesanteur sur le segment
- V3 = aussi vite que possible

Deux paramètres X et Y sont pris en compte :

LA QUALITÉ DE LA RÉACTION MUSCULAIRE (X)

0 : pas de résistance tout au long du mouvement passif.

1 : discrète augmentation de la résistance au cours du mouvement passif sans que l'on puisse distinguer clairement un ressaut à un angle précis.

2 : ressaut franc interrompant le mouvement passif à un angle précis (1 à 3 secondes) suivi d'un relâchement.

3 : clonus épuisable (moins de 10 secondes lorsqu'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis.

4 : clonus inépuisable (plus de 10 secondes lorsqu'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis.

L'ANGLE DE LA RÉACTION MUSCULAIRE (Y)

La mesure est rapportée à la position d'étirement minimal pour chaque articulation (correspondant à l'angle 0), à l'exception de la hanche où la mesure est rapportée à la position de repos anatomique.

Modalités de l'évaluation : On évalue la résistance musculaire à 2 vitesses : la plus lente et la plus rapide possible. On note l'angle d'apparition de la résistance ainsi que l'intensité de cette résistance.

3. Franchay Arm Test

Le malade est impliqué dans cinq tâches successives, uni ou bi-manuelles. Ce test mesure l'approche et la préhension de façon simple et reproductible. Mais il n'est utilisable que pour des patients ayant une bonne récupération de la commande volontaire. L'examineur note simplement le nombre d'épreuves réalisées avec succès (de 0/5 à 5/5).

1: Stabiliser une règle pendant que l'autre main tire un trait.

2: Prendre et lâcher un cylindre d'un demi pouce (soit 1,27 cm).

3: Boire un verre d'eau.

4: Ouvrir et fermer une pince à linge.

5: Se peigner les cheveux.

4. Echelle d'Observation Comportementale (EOC) modifiée :

Echelle d'Observation Comportementale modifiée			Score
Pousse des gémissements, des plaintes (Expression de pleurs, de gémissements, de cris avec ou sans larmes)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Front plissé, crispation du visage (Expression du visage, du regard, et mimiques douloureuses)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Attitudes antalgiques visant à la protection d'une zone en position de repos "assis ou allongé" (Recherche active d'une posture inhabituelle ou adoption spontanée et continue d'une position de protection d'une zone présumée douloureuse)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Mouvements précautionneux (A la sollicitation, réaction de défense coordonnée ou non d'une zone présumée douloureuse, ou évitement de la mobilisation d'une zone présumée douloureuse)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Agressivité/agitation ou mutisme/prostration (Communication intensifiée traduite par une forte agitation ou absence/refus de communication traduit par une absence de mouvements ou replis sur soi)	Absent	0	
	Faible	1	
	Marqué	2	
Score total			/10

5. Index de Barthel

Alimentation	
Indépendante et normale	10
Aide pour couper	5
Impossible	0
Toilette	
Peut se baigner seul	10
Se rase, se peigne, se lave le visage	5
Impossible	0
Habillage	
Indépendant	10
Avec aide modérée	5
Impossible	0
Vessie	
Parfaitement contrôlée	10
Problèmes occasionnels	5
Troubles constants	0
Selles	
Parfaitement contrôlées	10
Problèmes occasionnels	5
Troubles constants	0
Utilisation des WC	
Indépendante	10
Aide partielle	5
Totalement dépendante	0
Ambulation	
Indépendante 50 m	15
Avec aide pour 50 m	10
50 m en fauteuil roulant	5
Impossible	0
Transferts lit-chaise	
Indépendante	10
Aide minime ou surveillance	5
Peut s'asseoir mais doit être installé	0
Escaliers	
Indépendant	10
Aide ou surveillance	5
SCORE TOTAL	

6. Mesure d'Indépendance Fonctionnelle (MIF)

Soins personnels	
A Alimentation	
B Soins de l'apparence	
C Toilette	
O Habillage partie supérieure	
E Habillage partie inférieure	
F Utilisation des toilettes	
Contrôle des sphincters	
G Vessie	
H Intestins	
Mobilité Transferts	
I Lit, chaise, fauteuil roulant	
J WC	
K Baignoire, douche	
Locomotion	
L Marche (M). fauteuil roulant (F)	
M Escaliers	
Communication	
N compréhension	
O Expression	
Conscience du monde extérieur	
P Interaction sociale	
Q Résolution des...E !*Oblèmes	
R Mémoire	
Total	Score /126
NIVEAUX	
7 : Indépendance complète (appropriée aux circonstances et sans danger)	
6 : Indépendance modifiée (avec appareillage par exemple)	
5 : Surveillance	
4 : Aide minimale (25%)	
3 : Aide moyenne (50%)	
2 : Aide maximale (75%)	
1 : Aide totale (100%)	

7. Fiches de suivi des patients

VISITE INITIALE

DATE :

NOM :

PRENOM :

AGE :

BMI :

PATHOLOGIE :

DESCRIPTION DE L'HDA :

INDICATION DU TRAITEMENT :

Gêne fonctionnelle	
Douleurs spontanées	
Douleurs provoquées	
Difficultés de nursing ou soins de base	
Gêne à la rééducation	

TRAITEMENT PROPOSE :

Général	
Test anesthésique	
Toxine botulique	
Alcoolisation	
Chirurgical	
Orthèse	
Kine	
Autre	

TRAITEMENT APPLIQUE

DATE :
DESCRIPTION :

COMMENTAIRES :

SUIVI A 1 MOIS

DATE :
OBJECTIFS :

	Avis du patient	Avis des aidants	Avis des soignants
Non atteints			
Partiellement atteints			
Totalement atteints			

EVA : (efficacité du ttt)

EFFETS SECONDAIRES :

- Locaux : (type, intensité, durée)

- Généraux : (type, intensité, durée)

PROGRAMME DE SOIN PROPOSE :

Général	
Test anesthésique	
Toxine botulique	
Alcoolisation	
Chirurgical	
Autre	
Cs de suivi	

8. Echelle de réalisation d'objectifs « Goal Attainment Scaling » (GAS) mise au point au CHU de Bordeaux dans l'hypertonie déformante acquise



EVALUATION DE L'HDA ET DE SA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

I. Le patient :

- Nom : _____ - Prénom : _____ - Age : _____
- Lieu d'habitation (domicile, EHPAD, famille d'accueil...) : _____
- Etiologie de HDA : Syndrome pyramidal Syndrome extra pyramidal Démence Autre
- Le(s) membre(s) atteint(s) : Membre supérieur gauche droit
Membre inférieur gauche droit
- Traitement déjà instauré : Non
Oui lequel : Orthèse Kinésithérapie Toxine botulique
Test anesthésique Alcoolisation Chirurgie Autre.....

II. Objectif

A. Objectif principal

L'OBJECTIF	Description de l'objectif	IMPORTANTCE (pour le patient)	DIFFICULTE (à être atteint, par le médecin)	Score de la BASELINE
<input type="checkbox"/> Gêne fonctionnelle <input type="checkbox"/> Douleurs spontanées <input type="checkbox"/> Douleurs provoquées <input type="checkbox"/> Difficultés de nursing ou soins de base <input type="checkbox"/> Gêne à la rééducation <input type="checkbox"/> Difficulté à l'installation/ Positionnement		<input type="checkbox"/> 0 (pas du tout) <input type="checkbox"/> 1 (un peu) <input type="checkbox"/> 2 (moyennement) <input type="checkbox"/> 3 (très)	<input type="checkbox"/> 0 (pas du tout) <input type="checkbox"/> 1 (un peu) <input type="checkbox"/> 2 (moyennement) <input type="checkbox"/> 3 (très)	<input type="checkbox"/> -1 Peut s'aggraver <input type="checkbox"/> -2 Ne peut pas s'aggraver (totale- ment déficitaire, douleur maximale)
-2	-1	0	+1	+2

B. Second objectif :

L'OBJECTIF	Description de l'objectif	IMPORTANCE	DIFICULTE	Score de la BASELINE
<input type="checkbox"/> Gêne fonctionnelle <input type="checkbox"/> Douleurs spontanées <input type="checkbox"/> Douleurs provoquées <input type="checkbox"/> Difficultés de nursing ou soins de base <input type="checkbox"/> Gêne à la rééducation <input type="checkbox"/> Difficulté à l'installation/ Positionnement		<input type="checkbox"/> 0 (pas du tout) <input type="checkbox"/> 1 (un peu) <input type="checkbox"/> 2 (moyennement) <input type="checkbox"/> 3 (très)	<input type="checkbox"/> 0 (pas du tout) <input type="checkbox"/> 1 (un peu) <input type="checkbox"/> 2 (moyennement) <input type="checkbox"/> 3 (très)	<input type="checkbox"/> -1 Peut s'aggraver <input type="checkbox"/> -2 Ne peut pas s'aggraver (totalement déficitaire, douleur maximale)
-2	-1	0	+1	+2

C. Troisième objectif

L'OBJECTIF	Description de l'objectif	IMPORTANCE	DIFICULTE	Score de la BASELINE
<input type="checkbox"/> Gêne fonctionnelle <input type="checkbox"/> Douleurs spontanées <input type="checkbox"/> Douleurs provoquées <input type="checkbox"/> Difficultés de nursing ou soins de base <input type="checkbox"/> Gêne à la rééducation <input type="checkbox"/> Difficulté à l'installation/ Positionnement		<input type="checkbox"/> 0 (pas du tout) <input type="checkbox"/> 1 (un peu) <input type="checkbox"/> 2 (moyennement) <input type="checkbox"/> 3 (très)	<input type="checkbox"/> 0 (pas du tout) <input type="checkbox"/> 1 (un peu) <input type="checkbox"/> 2 (moyennement) <input type="checkbox"/> 3 (très)	<input type="checkbox"/> -1 Peut s'aggraver <input type="checkbox"/> -2 Ne peut pas s'aggraver (totalement déficitaire, douleur maximale)
-2	-1	0	+1	+2

V. Evaluation des objectifs par le patient ou le soignant qui le représente :

Date des consultations de suivi :								
Baseline				- 1	- 2			
L'objectif PRINCIPAL est-il atteint ?	OUI	Au delà des espérances	beaucoup	+2	+2			
			peu	+1	+1			
		Comme prévu		0	0			
	NON	Objectif presque atteint		-1	-1			
			Pas de changement			-2		
		Pire		-2				
Le SECOND objectif est-il atteint ?	OUI	Au delà des espérances	beaucoup	+2	+2			
			peu	+1	+1			
		Comme prévu		0	0			
	NON	Objectif presque atteint		-1	-1			
			Pas de changement			-2		
		Pire		-2				
Le TROISIEME objectif est-il atteint ?	OUI	Au delà des espérances	beaucoup	+2	+2			
			peu	+1	+1			
		Comme prévu		0	0			
	NON	Objectif presque atteint		-1	-1			
			Pas de changement			-2		
		Pire		-2				

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.