



**HAL**  
open science

# Indications de la toxine botulique, seule ou associée au baclofène intrathécal, dans le traitement de la spasticité chez des patients atteints de sclérose en plaques

Angélique Brotier-Chomienne

## ► To cite this version:

Angélique Brotier-Chomienne. Indications de la toxine botulique, seule ou associée au baclofène intrathécal, dans le traitement de la spasticité chez des patients atteints de sclérose en plaques. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01114326

**HAL Id: dumas-01114326**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01114326>**

Submitted on 9 Feb 2015

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

# Université Paris Descartes

## Faculté de médecine

ANNEE 2014

N° 26

# Indications de la toxine botulique, seule ou associée au baclofène intrathécal, dans le traitement de la spasticité chez des patients atteints de sclérose en plaques

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par ***Brotier Chomienne, Angélique***

Née le 10 mai 1984 à Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de  
Paris Descartes,  
le 27 mars 2014

Dirigée par M. Le Professeur Bensmail, Djamel

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Chevallier, Bertrand ..... Président

M. Le Professeur Hanslik, Thomas ..... Membre

Mme Le Professeur Castaigne, Sylvie ..... Membre

M. Le Professeur Fischler, Marc ..... Membre

M. Le Docteur Charlier, Philippe ..... Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# Remerciements

---

Au Pr Bensmail, merci de m'avoir confié et encadrée pour ce travail. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné au cours de ce semestre passé à Garches. Merci pour la confiance que vous m'accordez en me proposant un poste de chef de clinique à vos côtés.

Aux Pr Azouvi, Dr Hugeron, Dr Rech, Dr Schnitzler, Dr Jourdan, Dr Mandon, Dr Ruet, Dr Even, Pr Denis et au Dr Giuliano, merci à chacun de vous. J'ai énormément appris à vos côtés durant cette année passée à Garches. Merci à l'ensemble de l'équipe paramédicale et à l'équipe des rééducateurs.

Au Pr Pradat Diehl, merci de m'avoir conseillé tout au long de mon parcours d'interne, et merci pour tout ce que vous m'avez apporté tant dans les connaissances que dans la façon d'exercer notre métier. Merci à l'ensemble de l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, Dr Mazevet, Dr Bayen et Dr Deffontaines ainsi qu'à l'équipe rééducative auprès de qui j'ai beaucoup appris.

Au Pr Amarenco, merci pour la transmission de votre savoir dans le domaine Neuro urologique et pour l'ensemble des travaux que vous m'avez confiés. Merci au Dr Raibault, Dr Le Breton de m'avoir encadrée pendant ce riche semestre, et un merci tout particulier au Dr Jousse et Verollet, pour leur amitié, pour leurs conseils et pour tout ce qu'elles m'ont transmis.

Au Pr Zuber, au Pr Césaró, aux médecins qui travaillent à leurs côtés, merci pour ces 12 mois passés auprès des malades à apprendre la neurologie et l'imagerie.

Au Pr Poiraudeau, merci pour la transmission de votre savoir dans le domaine rachidien en particulier et pour votre exigence dans le travail demandé.

Au Dr Vidal, merci pour ce court semestre où j'ai pu approfondir mes connaissances en orthopédie.

Au Dr Quentin, merci pour ces 6 mois à découvrir le monde de la rééducation pédiatrique et du polyhandicap.

Au Pr Poiraudeau et au Pr Gracies, merci pour votre encadrement au cours de ce DES.

A mes co-internes : Amandine, Hélène B, Jonathan, Rebecca, Victorine, Hélène L, Uriell, Aurélie... Merci pour votre amitié et ces agréables moments passés à travailler ensemble.

Aux différents médecins des hôpitaux de Tours, où j'ai passé mon externat, merci pour la formation solide que vous m'avez prodiguée.

A Matthieu, mon mari, merci pour ton soutien sans faille, pour ta patience, pour ton aide tout au long de mes études et pour la réalisation de ce travail.

A ma famille, en particulier mes parents, sans qui tout ceci n'aurait pu être possible.

# Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, et selon la tradition d'Hippocrate, je jure et je promets d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# Table des matières

---

I.	LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	7
II.	INTRODUCTION.....	9
III.	GENERALITES.....	10
A.	Rappels sur la sclérose en plaques.....	10
B.	La spasticité.....	11
1.	Définitions.....	11
2.	Physiopathologie.....	12
3.	Epidémiologie de la spasticité dans la sclérose en plaques .....	13
C.	Evaluation clinique et prise en charge de la spasticité dans la sclérose en plaques ....	14
1.	Evaluation clinique.....	14
2.	Rappels sur les différents traitements de la spasticité.....	15
a.	Kinésithérapie .....	15
b.	Traitements per os.....	15
c.	Toxine botulique .....	17
d.	Neurolyse chimique .....	18
e.	Baclofène intrathécal.....	18
f.	Techniques chirurgicales.....	20
3.	Recommandations sur la prise en charge de la spasticité dans la sclérose en plaques (Afssaps 2009) .....	22
IV.	ETUDE : INDICATIONS DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES .....	23
A.	Matériel et méthodes .....	23
1.	Type d'étude .....	23
2.	Objectif principal.....	23
3.	Objectif secondaire .....	23
4.	Données recueillies .....	24
5.	Analyse statistique.....	24

B.	Résultats principaux .....	24
1.	Description de la population.....	24
2.	Description des objectifs des injections de toxine botulique.....	26
3.	Description des injections de toxine botulique .....	27
C.	Résultats de l'objectif secondaire .....	30
V.	DISCUSSION.....	33
A.	Objectifs de la toxine botulique dans la sclérose en plaques .....	33
1.	Comparaison des résultats à la littérature .....	33
a.	Toxine botulique seule.....	33
b.	Toxine botulique associée au baclofène intrathécal .....	39
2.	Comparaison des résultats à d'autres pathologies.....	41
a.	L'accident vasculaire cérébral.....	41
b.	Le traumatisme médullaire.....	42
c.	La paralysie cérébrale. ....	43
3.	Critiques de cette étude .....	43
4.	Perspectives .....	43
VI.	CONCLUSION.....	44
VII.	BIBLIOGRAPHIE .....	45



# I. LISTE DES ILLUSTRATIONS

## Liste des Figures :

Figure 1: Répartition de l'échantillon selon le score EDSS.....	25
Figure 2 : Répartition des objectifs des injections de toxine botulique dans la population. ..	26
Figure 3 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique dans la population.....	27
Figure 4 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique aux membres inférieurs dans la population. ....	28
Figure 5 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique aux membres supérieurs dans la population. ....	29
Figure 6 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique au niveau de l'axe médian dans la population.....	29
Figure 7 : Répartition des objectifs des injections de toxine botulique chez les patients porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène. ....	31
Figure 8 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique chez les patients SEP porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène. ....	31
Figure 9 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique aux membres supérieurs chez les patients SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.....	32
Figure 10 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique au niveau de l'axe médian chez les patients SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.....	32

### **Liste des Tableaux :**

Tableau 1 : Description de la population ayant reçu une injection de toxine botulique .....	25
Tableau 2 : Description des deux sous-groupes (EDSS <7 et EDSS ≥ à 7). .....	25
Tableau 3 : Description de la population SEP porteuse d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.....	30

### **Liste des Annexes :**

Annexe 1 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) .....	51
Annexe 2 : Echelle d'Ashworth modifiée .....	53
Annexe 3: Echelle de Tardieu.....	53
Annexe 4: Echelle de spasmes de Penn. ....	54
Annexe 5: Modèle de compte-rendu d'injection de toxine botulique. ....	55
Annexe 6: Modèle de compte-rendu de remplissage de pompe à infusion intrathécale de baclofène.....	56

## II. INTRODUCTION

La spasticité ou l'hypertonie spastique, les dystonies, les co-contractions agonistes antagonistes ou encore les spasmes en flexion sont des symptômes liés à l'atteinte des voies cortico-spinales.

Ils sont, comme nous allons le voir, parfois responsables de gênes fonctionnelles importantes chez les patients cérébro ou médullo-lésés.

La toxine botulique (TB) est un des traitements particulièrement utilisé lorsque la ou les gêne(s) fonctionnelle(s) induite(s) par la spasticité est (sont) focales.

Selon les pathologies, ces symptômes peuvent avoir des caractéristiques différentes, les objectifs thérapeutiques et les localisations des injections de toxine botulique peuvent donc différer d'une pathologie à l'autre.

L'utilisation de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité est bien plus documentée dans certaines pathologies comme l'accident vasculaire cérébral ou la paralysie cérébrale, elle est en revanche moins décrite dans la sclérose en plaques.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les indications de la toxine botulique seule ou associée au baclofène intrathécal dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques.

### **III. GENERALITES**

#### **A. Rappels sur la sclérose en plaques**

La sclérose en plaques est l'une des pathologies les plus fréquentes du système nerveux central atteignant généralement les jeunes adultes dans leur 3<sup>ème</sup> décennie. On estime son incidence en France à 5,5/100 000/ an et sa prévalence à 120/100 000 [20]. On note une nette prédominance féminine puisqu'elle atteint dans 65% des cas des femmes. Cette pathologie débute le plus souvent entre 20 et 40 ans. C'est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central atteignant la substance blanche par démyélinisation. La physiopathologie demeure imparfaitement connue. Elle est probablement d'origine plurifactorielle. On suspecte aujourd'hui des facteurs environnementaux, génétiques, immunologiques, infectieux... Cette pathologie a la particularité de donner des tableaux de déficiences très variés selon les patients (atteinte cérébelleuse, pyramidale, sensitive, cognitive, ophtalmologique, neuro-urologique...). On sait aujourd'hui l'impact de ces déficiences en termes de limitations d'activité et de restriction de participation dans la vie quotidienne ou au travail, l'impact sur la qualité de vie et le coût financier dû au traitement de la pathologie et de ses conséquences [40] [26]. On estime qu'en moyenne les patients utilisent une canne après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie, et un fauteuil roulant après 30 ans. Mais il existe une très grande variabilité interindividuelle et il est difficile de prévoir l'évolution pour un individu donné.

De nombreux progrès ces dernières années ont été faits dans le traitement de fond de la sclérose en plaques avec l'apparition de nouvelles molécules sur le marché. Malgré tout, diverses déficiences sont peu accessibles à un traitement efficace. L'intérêt d'une prise en charge multi disciplinaire est souvent évoqué dans cette pathologie.

Différents programmes de rééducation ont montré leur efficacité : en particulier des programmes multidisciplinaires avec de la kinésithérapie, de l'ergothérapie, plus ou moins associés à une prise en charge psychologique, sociale, diététique [39][55], des programmes de réentraînement à l'effort [51][61], ou des programmes de renforcement musculaire [19]. Il s'agit par contre en général d'études sur de faibles effectifs, souvent non randomisées-contrôlées. La kinésithérapie a son intérêt pour limiter les rétractions musculaires mais aussi

pour prendre en charge les déficiences associées (désadaptation à l'effort, troubles proprioceptifs...). [45]

Parmi les déficiences, on constate fréquemment un syndrome pyramidal entraînant un déficit moteur, mais aussi une perte de la sélectivité du mouvement et souvent une hypertonie spastique. La prise en charge de la spasticité a évolué ces dernières années et il existe aujourd'hui de nombreux traitements qui ont montré leur efficacité dans diverses pathologies du système nerveux central comme l'accident vasculaire cérébral, la paralysie cérébrale ou les pathologies médullaires.

## **B. La spasticité.**

### **1. Définitions**

La spasticité est définie selon Lance en 1980 [42] comme un désordre moteur caractérisé par une augmentation, vitesse dépendante, du réflexe tonique d'étirement (tonus musculaire) associé à des réflexes ostéo tendineux exagérés, provenant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement et constituant une des composantes du syndrome du motoneurone supérieur. Elle est associée à d'autres symptômes dus à l'atteinte des faisceaux cortico-spinaux comme le déficit de force, la diminution de la vitesse, le manque de sélectivité de la commande, les co-contractions agonistes/antagonistes, les syncinésies. D'autres symptômes sont souvent associés même s'ils ne répondent pas stricto sensu à la définition de Lance comme les spasmes en flexion/extension ou la dystonie spastique. [31] [32]

Le SPASM (Support Programme for Assembly of database for Spasticity Measurement) a redéfini la spasticité en 2005. La spasticité est alors définie comme étant un désordre sensori-moteur résultant d'une lésion du motoneurone supérieur qui se caractérise par une activité musculaire anormale involontaire intermittente ou prolongée. Cette nouvelle définition inclut donc tous les autres signes cliniques positifs d'une atteinte du motoneurone supérieur comme le réflexe d'étirement, les spasmes en flexion/extension, le clonus mais aussi les co-contractions agonistes/antagonistes, la dystonie spastique. Cette définition ne spécifie pas si l'hyperactivité musculaire est secondaire à un étirement passif ou à une mise en jeu musculaire active. [54]

La spasticité peut s'exprimer différemment selon les patients, la période de la maladie ou de la journée. Elle varie également selon la position du sujet, la température... [30]

Il est donc important de bien prendre le temps d'évaluer la spasticité mais aussi d'évaluer son impact chez un patient donné puisqu'on sait bien que celle-ci n'est pas toujours délétère. Au contraire, elle peut parfois être utile en compensant par exemple un déficit moteur du quadriceps, permettant ainsi la marche. Parfois ce n'est pas l'hypertonie spastique qui est gênante mais les co-contractions agonistes/antagonistes. La spasticité, même si elle est importante, peut ne pas être gênante pour un patient donné. La gêne peut dépendre de ses activités, de son degré d'autonomie... Par ailleurs, il faut se méfier parce que la gêne qui est décrite par le patient n'est pas forcément due à la spasticité. Elle est parfois davantage secondaire à la déficience motrice, au syndrome cérébelleux, aux déficiences sensitives, ou aux rétractions musculaires. [86]

Au cours de l'évaluation clinique, il est par ailleurs important de dépister des épines irritatives potentielles pouvant majorer la spasticité afin de les traiter au préalable. De façon non exhaustive et classique, on retrouve des lithiases urinaires, des infections urinaires, une rétention urinaire, une hyperactivité détrusorienne mal contrôlée, une constipation, de l'arthrose, une fracture passée inaperçue, une thrombophlébite, une escarre.

## **2. Physiopathologie**

La spasticité est due à une hyperactivité du réflexe myotatique. A cette hyperactivité se trouve associé un trouble de la commande motrice (co-contractions agonistes/antagonistes). En effet, on constate parfois une activation du muscle antagoniste avant tout mouvement et même parfois avant celle du muscle agoniste. Par ailleurs, du fait de la sous-utilisation, on constate des modifications intrinsèques du muscle conduisant à des rétractions musculaires. On constate une modification du collagène tissulaire et des tendons ainsi qu'une diminution du nombre de sarcomères. L'hypertonie musculaire constatée à l'examen clinique est à la fois le reflet de l'augmentation d'activité des réflexes médullaires segmentaires mais aussi de la raideur intrinsèque des fibres musculaires. [31] [32] [47]

Le seuil du réflexe H est abaissé et le rapport Hmax/Mmax est augmenté chez le patient spastique. [3]

Il existe une perte de la modulation d'amplitude des réflexes d'étirement durant la marche avec à la fois un défaut de relaxation au repos et un recrutement à l'effort insuffisant.

Une grande partie des symptômes n'est pas due uniquement à l'atteinte du faisceau pyramidal mais surtout à l'atteinte des faisceaux para-pyramidaux [47].

Il ne semble pas y avoir d'hyperactivité du motoneurone  $\gamma$  (motoneurone qui contrôle la sensibilité de réponse du fuseau neuromusculaire). Il existe en revanche une diminution des mécanismes d'inhibition du réflexe myotatique. On constate en effet une diminution des réflexes d'inhibitions réciproques disynaptiques Ia qui sont responsables du relâchement des muscles antagonistes [17], une diminution de l'inhibition pré-synaptique [66], une diminution des phénomènes de dépression post activation [5]. Il existe aussi une modification de la modulation de l'inhibition récurrente habituellement observée chez le sujet sain lors du mouvement [38] et une diminution de l'inhibition autogénique Ib [23].

Par ailleurs, Il existe une hyper excitabilité des circuits du groupe II [8].

Les potentiels en plateaux pourraient expliquer l'augmentation des réflexes spinaux ainsi que le défaut de relaxation musculaire observés chez les patients spastiques [46].

### **3. Epidémiologie de la spasticité dans la sclérose en plaques**

Paty et al ont montré que la plupart des patients atteints de sclérose en plaques décrivent des symptômes liés à la spasticité [56]. Rizzo a confirmé cette observation en décrivant une cohorte Nord-Américaine de 20969 patients atteints de sclérose en plaques (registre NARCOMS) : 84% des patients décrivaient des symptômes liés à la spasticité [64]. 31% d'entre eux décrivaient leur spasticité comme minime c'est-à-dire symptomatique mais n'interférant pas dans leur vie quotidienne, 19% comme légère c'est-à-dire interférant dans la vie quotidienne au maximum une fois par semaine, 17% comme modérée c'est-à-dire interférant plusieurs fois par semaine dans les activités de vie quotidienne, 13% comme sévère c'est-à-dire interférant tous les jours avec les activités de vie quotidienne et 4% comme permanente.

Arroyo et al ont montré une relation significative entre le degré de spasticité et le niveau de qualité de vie dans la sclérose en plaques. Ils ont étudié une population de 409 patients avec un diagnostic posé en moyenne 12,5 ans auparavant ( $\pm 7,4$ ) et un délai moyen

d'apparition de la spasticité par rapport au diagnostic de 6,1 ans ( $\pm$  4,8). 59,2 % des patients avaient une spasticité dite modérée à sévère selon l'échelle d'Ashworth modifiée et 83,4 % selon le NRS (0-10 Numeric Rating Scale). Le score de qualité de vie SF-12 était significativement corrélé avec la spasticité [4].

Barnes et al ont décrit une cohorte de 68 patients atteints de sclérose en plaques. 47 % des patients avaient une spasticité significative (score d'Ashworth modifié entre 2 et 4), 78% de ces patients recevaient une médication orale à visée anti spastique et 50 % de ces patients ont eu recours à d'autres traitements associés. L'étude a montré que chez ces patients le degré de handicap était plus important à partir du moment où la spasticité est arrivée dans l'histoire de leur maladie [6].

Svensson et al ont confirmé que la qualité de vie diminue dans la sclérose en plaques avec l'augmentation de la spasticité et que les coûts médicaux et paramédicaux augmentent avec le degré de spasticité. Le coût de la prise en charge médicale est 2,4 fois plus important quand la spasticité est sévère par rapport à une spasticité dite légère [75].

## **C. Evaluation clinique et prise en charge de la spasticité dans la sclérose en plaques**

### **1. Evaluation clinique**

Il faut d'abord réaliser un bilan complet des déficiences et de leurs retentissements en termes de limitations d'activités, préciser le caractère focal ou au contraire diffus de la spasticité, éliminer une épine irritative potentielle.

Plusieurs échelles non spécifiques à la sclérose en plaques permettent de quantifier la sévérité de la spasticité. La plus connue et utilisée dans la littérature est l'échelle d'Ashworth modifiée. [Annexe 1] Bien que ce soit à ce jour le « gold standard », elle a l'inconvénient d'évaluer plus la raideur à l'étirement que la spasticité puisqu'elle ne fait pas intervenir la notion de vitesse à l'étirement. Sa reproductibilité inter-évaluateur est jugée par ailleurs faible. Par contre, elle a l'avantage d'être facile et rapide à utiliser, sa reproductibilité intra-examineur est satisfaisante. L'échelle de Tardieu [Annexe 2] a tendance à être de plus en plus utilisée. Elle fait intervenir à la fois la notion de vitesse d'étirement, l'importance de la réponse mais aussi son angle d'apparition. Sa



reproductibilité intra- et inter-juge est satisfaisante. Par contre, elle est peu sensible au changement et peu adaptée à certains chefs musculaires. [30] D'autres tests sont utilisés comme le pendulum test et le Duncan-Ely-Test pour le quadriceps. La Numeric Rating Scale (NRS) est une échelle numérique d'auto-évaluation cotée de 0 à 10. Elle permet d'évaluer la sévérité moyenne de la spasticité ressentie par le patient au cours des 24 dernières heures et cela pendant 7 jours consécutifs [11]. L'échelle de Penn est une échelle d'évaluation de la fréquence des spasmes en flexion/extension particulièrement utile lors de l'évaluation de l'efficacité du baclofène infusé par voie intrathécale. [Annexe 3]

## **2. Rappels sur les différents traitements de la spasticité**

### ***a. Kinésithérapie***

Si on estime que la spasticité est gênante, il peut être proposé différents traitements. Ceux-ci seront toujours associés à de la kinésithérapie avec un travail d'étirements-postures et de renforcement musculaire de façon intensive et prolongée. Celle-ci peut se faire de façon classique ou par le biais d'autoprogrammes de rééducation enseignés et réévalués régulièrement selon le patient, l'évolution de la maladie et les objectifs. [33] Il peut être associé des postures par le biais d'orthèses.

### ***b. Traitements per os***

Les traitements per os sont recommandés dans la sclérose en plaques et les spasticités d'origine médullaire en première intention (grade B) [1].

Parmi les traitements per os, on retrouve le baclofène, la tizanidine, le dantrolène, la gabapentine et les benzodiazépines. Seuls le baclofène et la tizanidine peuvent être recommandés dans la sclérose en plaques et les spasticités d'origine médullaire.

#### **i. Le baclofène (Liorésal®)**

Le baclofène ou acide beta4chlorophényl-aminobutyrique est un agoniste des récepteurs GABA B. Il agit par une action inhibitrice sur les réflexes mono et poly synaptiques au niveau présynaptique. Le baclofène est recommandé par l'AFSSAPS (ANSM)

en première intention à des doses comprises entre 70 et 120mg par jour. Les études évaluant son efficacité sont anciennes et une seule étude utilise une échelle validée (l'échelle d'Ashworth) [14]. Les effets secondaires sont fréquents (28% de sédation, 20% de faiblesse). [36]

## **ii. La tizanidine (Sirdalud®)**

La tizanidine est peu utilisée en France puis qu'elle est l'objet d'une demande temporaire d'utilisation. C'est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques centraux. Plusieurs études de niveau 2 ont évalué son efficacité spécifiquement dans la sclérose en plaques. Elle a un mécanisme d'action différent du baclofène, d'où sa complémentarité. La tizanidine diminue la spasticité (spasmes, hypertonie) avec une relation entre l'effet et la dose. La dose doit être d'au moins 16 mg par jour. Les doses utilisées vont jusqu'à 36 mg par jour. Dans la plupart des études, il est observé plus de 50% d'effets indésirables. La tolérance est également dose-dépendante. Comme effets secondaires principaux on note les vertiges, la sécheresse buccale, des hallucinations, la sédation, l'augmentation des enzymes hépatiques ou encore l'hypotension. Elle est recommandée en cas d'inefficacité, d'effets indésirables ou de contre-indication au baclofène (accord professionnel). [1]

Deux études de niveau 2 ont comparé la tizanidine au baclofène. Aucune différence significative n'a été retrouvée. [53] [74]

## **iii. Le dantrolène (Dantrium®)**

Le dantrolène (Dantrium®) bloque les mouvements intracellulaires de calcium. Seulement 4 études de niveau 4 ont été retenues par l'AFSSAPS. Ces études évaluaient l'efficacité du dantrolène chez des patients le plus souvent atteints de sclérose en plaques. Elles montraient une diminution de la spasticité (hypertonie et clonus) à des doses supérieures à 100mg/jour. Ces études sont méthodologiquement très critiquables. Aucune étude sur la fonction n'a été retrouvée. Les effets secondaires sont fréquents : somnolence, troubles digestifs (hépatotoxicité), majoration du déficit moteur. La faiblesse musculaire était présente dans plus de 50% des cas. Bien que le dantrolène ait une autorisation de mise

sur le marché (AMM), l'ancienneté des études et leurs niveaux de preuves insuffisants ne permettent pas de le recommander sur les données de la littérature. [1]

#### **iv. La gabapentine (Neurontin®)**

La gabapentine est un antiépileptique proche des GABAergiques parfois utilisée quand on veut avoir une action sur des douleurs neuropathiques associées. Deux études ont évalué son efficacité dans la sclérose en plaques. Une était randomisée en double aveugle contre placebo, elle a montré une amélioration significative du score d'Ashworth et du score de spasmes (Penn) dans une population de 22 patients atteints de sclérose en plaques [18].

#### **v. Les benzodiazépines**

Les benzodiazépines n'ont pas l'AMM dans la spasticité mais sont parfois utilisées en pratique courante, notamment pour la spasticité nocturne en utilisant ses propriétés décontracturantes et sédatives. Toutefois aucune preuve ne permet de les recommander sur les données de la littérature. [1]

#### **c. *Toxine botulique***

Quand la gêne induite par la spasticité a une répartition plutôt focale, il convient de privilégier les injections de toxine botulique.

La toxine botulique est une protéine initialement produite par une bactérie le clostridium botulinum qui bloque la libération de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire en inhibant la fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane présynaptique.

La toxine botulique est en fait une neurotoxine (protéine bicaténaire) liée à une ou plusieurs protéines accompagnatrices non toxiques. Les neurotoxines se fixent aux régions démyélinisées des neurones. Les protéines servant de récepteur sont des protéines transmembranaires qui équipent les vésicules synaptiques et jouent un rôle dans la libération du neurotransmetteur. Elles transduisent l'entrée des ions de calcium dans la terminaison nerveuse en déclenchant la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique. Le domaine intra vésiculaire de la vésicule synaptique est alors exposé à la

neurotoxine permettant l'internalisation de la toxine lors du recyclage des vésicules synaptiques. Il se produit alors une acidification de la vésicule via des ATPases. Cela permettrait à un domaine de la neurotoxine de s'insérer dans la membrane vésiculaire puis de transloquer la chaîne dans le cytosol neuronal. Cela entraîne alors le blocage de la libération du neurotransmetteur en clivant les protéines SNAREs (SNAP-25, VAMP, syntaxine). [60]

Le traitement consiste en des injections intra musculaires. Les injections se font de préférence sous repérage électromyographique, sous électrostimulation ou sous échographie. Il s'agit d'une thérapie dont l'effet est réversible. Un début d'efficacité se fait pressentir au bout de 10 jours, le pic d'efficacité est en général à 4-6 semaines et dure environ 3 mois pour le muscle strié. Il s'agit aussi d'un traitement à la carte : il est possible d'adapter la dose et de cibler les muscles selon les besoins de chaque patient et cela à chaque séance.

#### ***d. Neurolyse chimique***

Cette technique consiste en l'injection d'alcool à 50° ou de phénol 5% au contact d'un nerf en se repérant à l'aide d'un neurostimulateur ou d'une échographie. Son efficacité dure en général 3 à 6 mois. On réserve cette technique aux nerfs moteurs quasi-exclusifs afin d'éviter les effets secondaires à type de douleurs ou de dysesthésies. Les localisations les plus fréquentes sont le nerf musculo cutané, l'anse des pectoraux et le nerf obturateur. C'est une thérapeutique efficace, rapide, facile à mettre en place et peu coûteuse. [80][81][82]

#### ***e. Baclofène intrathécal***

Quand la (les) gêne(s) induite(s) par la spasticité est (sont) diffuse(s), il est difficile de la traiter par la toxine botulique, la dose AMM étant vite atteinte. Même si aujourd'hui, la dose AMM est souvent dépassée, la pratique montre qu'on reste limité par les doses si on veut éviter les effets secondaires de la toxine botulique.

Le baclofène infusé par voie intrathécale peut alors prendre toute sa place. Le baclofène ou acide beta4chlorophényl-aminobutyrique est un agoniste des récepteurs GABA B particulièrement nombreux au niveau des couches superficielles de la moelle épinière

(zones I à IV de la corne dorsale). Il agit par une action inhibitrice sur les réflexes mono et poly synaptiques au niveau présynaptique. [68]

Le baclofène per os a souvent des effets décevants avec de nombreux effets secondaires comme la somnolence. En effet, la biodisponibilité plasmatique du baclofène est très bonne (environ 80%) mais il passe peu la barrière hémato encéphalique, on estime que bien moins d' 1/10 de la dose se retrouve dans le LCR. Il faut donc que le patient prenne de grosses doses per os pour espérer avoir un effet au prix d'effets secondaires alors importants.

L'efficacité du baclofène intrathécal est bien démontrée dans diverses pathologies que ce soit les traumatismes médullaires, la sclérose en plaques ou la paralysie cérébrale.

Dans une étude publiée en 2006, il a été montré l'efficacité du baclofène intrathécal dans une population de 64 patients atteints de sclérose en plaques. [10]

Quand l'objectif est le confort, une meilleure installation assise ou allongée chez un patient ne marchant pas, cet objectif est le plus souvent atteint. En revanche pour le patient marchant, l'objectif est plus difficile à atteindre d'où l'importance de tests dans tous les cas avant l'implantation d'une pompe. En effet quand le score EDSS est entre 4 et 5,5, le patient décrit souvent une marche plus « coûteuse », entre 6 et 7,5, une marche souvent dégradée, voire impossible après injections de baclofène intrathécal. Il s'agit d'une thérapeutique dont les effets sont malgré tout réversibles. Le taux de complications est plutôt faible, d'autant plus quand l'indication est bien pesée au départ (rapport bénéfices- risques). 0,10 à 0,16 complications par année pompe avec comme principales complications des dysfonctionnements de cathéter. Grâce au suivi prospectif d'une cohorte de 158 patients en monocentrique sur un an, Borrini et al ont montré que le taux de complications était de 0,023 par mois-pompe avec essentiellement des complications péri-opératoires et des dysfonctionnements de cathéter [13].

Vender a montré en 2006 des résultats concordants sur une population de 33 patients atteints de sclérose en plaques, le taux de satisfaction des patients était d'environ 70%. Il n'est par contre pas précisé le degré de handicap de ces patients. Il a noté surtout une amélioration du confort plus qu'une amélioration fonctionnelle. Quand le patient avait recours à une tierce personne pour sa toilette, l'aidant décrivait une amélioration dans 70% des cas [79].

## ***f. Techniques chirurgicales***

Quand les traitements pharmacologiques associés à la kinésithérapie ne suffisent pas, on peut proposer des interventions chirurgicales.

Il en existe différents types :

La neurotomie périphérique consiste en une section des deux tiers ou des trois quarts des fascicules d'un nerf moteur d'un muscle dont la spasticité est gênante fonctionnellement. La neurotomie n'intéresse que les branches collatérales motrices, elle entraîne à court terme une diminution de la force musculaire puisqu'elle intéresse les fibres afférentes (fibres Ia, II et fibres IB) et les axones efférents des motoneurones. A long terme, la spasticité est diminuée sans perte de la force motrice puisque qu'il existe une réinnervation motrice caractérisée par une augmentation de la taille des unités motrices (un axone prend en charge plus de fibres musculaires) alors que la réinnervation des fibres afférentes reste plus aléatoire. [21] Les neurotomies les plus souvent réalisées sont au membre inférieur la neurotomie tibiale pour le pied varus équin et/ou la griffe d'orteils, la neurotomie obturatrice pour l'adductum de hanche. Au membre supérieur, les neurotomies les plus souvent réalisées sont la neurotomie du nerf musculo cutané pour le flessum de coude, la neurotomie pectorale pour l'adductum d'épaule. Cette thérapeutique a montré de bons résultats quand l'indication est bien posée (spasticité focale).

La DREZotomie (Dorsal Root Entry Zone) est, elle, une technique neurochirurgicale centrale consistant à léser par coagulation la zone d'entrée d'une racine dorsale en interrompant de façon sélective les afférences nociceptives tout en préservant les sensibilités tactile et proprioceptive, et en interrompant les afférences myotatiques et polysynaptiques. [72] La DREZotomie constitue un geste chirurgical irréversible, accompagné d'un risque de complications beaucoup plus important que l'implantation d'une pompe à baclofène intrathécal. Contrairement au traitement par baclofène intrathécal, la baisse de tonus engendrée par la DREZotomie n'est pas modulable, mais cette technique permet de cibler les groupes musculaires dont on souhaite une réduction de la spasticité. De plus, la DREZotomie ne nécessite pas de suivi au long cours. [49]

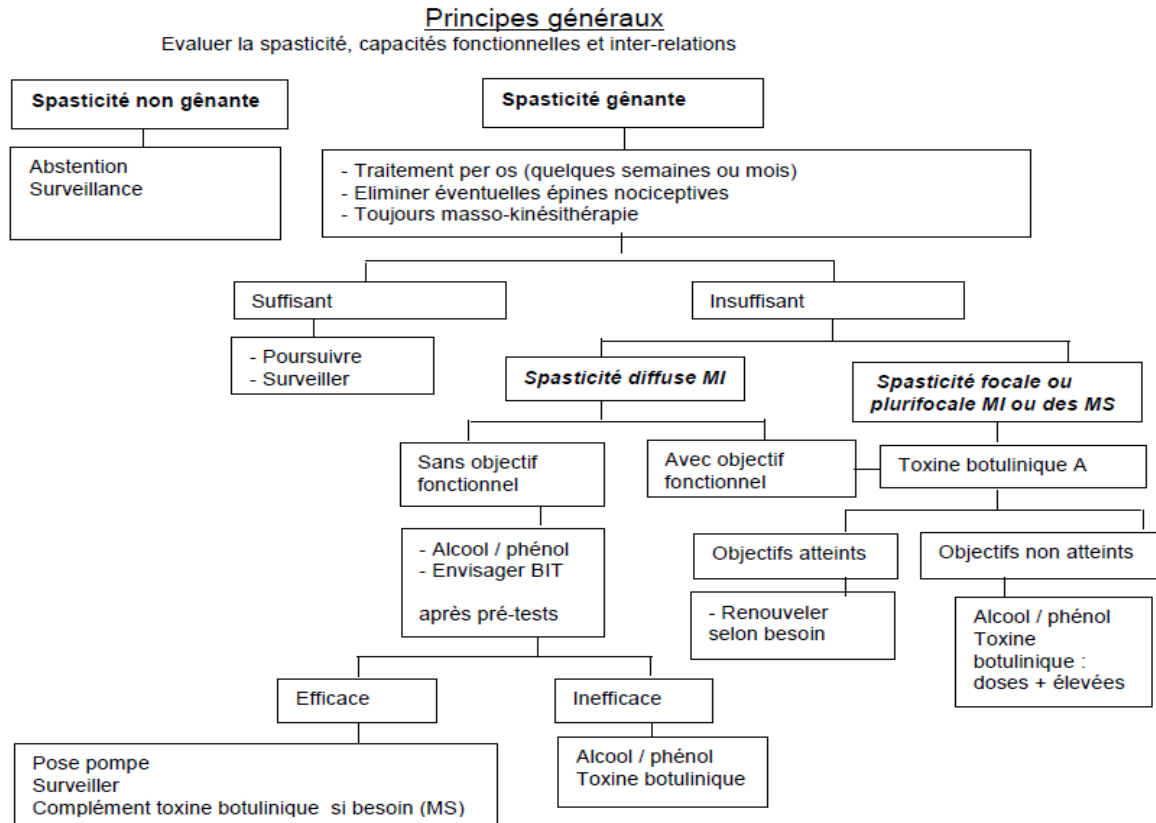
La radicotomie postérieure est une technique qui consiste à sectionner les radicelles de la racine postérieure de façon incomplète afin d'éviter les effets sensitifs. [67]

La radicotomie postérieure, tout comme la DREZotomie, est moins coûteuse que le baclofène intrathécal, ne nécessite pas de suivi régulier et peut représenter un réel intérêt dans certains cas. La radicotomie postérieure autorise un geste ciblé sur certains groupes musculaires, mais cette intervention est le plus souvent définitive contrairement au baclofène intrathécal.

Il peut aussi être parfois proposé des techniques orthopédiques comme des allongements tendineux (ténotomie complète percutanée, ténotomie dite en Z ou allongement intra tendineux, ténotomie intramusculaire), des transferts tendineux voir des gestes osseux. Le traitement orthopédique vise à rééquilibrer la balance musculaire des différentes articulations concernées en redonnant une longueur suffisante aux complexes musculo-tendineux des antagonistes et en renforçant les agonistes avec des transferts tendineux. Ce rééquilibrage s'accompagne parfois de gestes articulaires qui doivent permettre une mobilité et/ou une stabilité articulaire. [24]

### 3. Recommandations sur la prise en charge de la spasticité dans la sclérose en plaques (Afssaps 2009)

#### Sclérose en plaques



#### Approche par objectifs

	<b>1=Spasticité : prédomine MS</b>	<b>2=Spasticité : prédomine MI</b>	<b>Spasticité : MS et MI</b>
<b>Motricité</b>  Correcte ou bonne = A	Très rare <u>Objectifs</u> : ↑ extension active ouverture main <u>Traitement</u> : * Traitement per os 2-3 mois, puis si insuffisant: * Toxine botulinique 2 <sup>ème</sup> intention à doses + élevées (puis selon schéma)	<u>Objectifs</u> : Améliorer marche <u>Traitement</u> : * Traitement per os 2-3 mois puis si insuffisant: - Focale : * Toxine botulinique 2 <sup>ème</sup> intention à doses modérées à élevées (puis selon schéma) - Diffuse : * BIT ? * Toxine botulinique	<u>Objectifs</u> : Améliorer fonction 1 A et 2 A <u>Traitement</u> : * Traitement per os 2-3 mois puis si insuffisant: - Focale : * Toxine botulinique 2 <sup>ème</sup> intention * +/- Alcool/Phénol (puis selon schéma) - Diffuse : * BIT ? * Toxine botulinique
<b>Motricité</b>  Nulle ou très déficitaire = B	Très rare <u>Objectifs</u> : - Prévention rétractions - Douleurs toilette <u>Traitement</u> : * Traitement per os 2-3 mois puis si insuffisant: * Toxine botulinique 2 <sup>ème</sup> intention à doses + élevées (puis selon schéma)	<u>Objectifs</u> : - Nursing - Prévention rétractions, escarres <u>Traitement</u> : * Traitement per os 2-3 mois puis si insuffisant: - Focale ou pluri focale : * Toxine botulinique 2 <sup>ème</sup> intention à doses + élevées (puis selon schéma) - Diffuse : * Discuter BIT * Sinon Toxine botulinique * +/- Alcool/phénol	<u>Objectifs</u> : 1 A + 2 B ou 1 B + 2 B <u>Traitement</u> : * Traitement per os 2-3 mois puis si insuffisant: - Focale ou pluri-focale : * Toxine botulinique 2 <sup>ème</sup> intention à doses + élevées (puis selon schéma) * +/- Alcool/phénol - Diffuse : * Discuter BIT * Et/ou Toxine botulinique (MS+) * +/- Alcool/phénol



## **IV.ETUDE : INDICATIONS DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES**

### **A. Matériel et méthodes**

#### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et mono centrique.

Critères d'inclusions : être un patient âgé d'au moins 18 ans et ayant une SEP confirmée, quel que soit le type et le stade d'évolution, et avoir eu une injection de toxine botulique au sein de l'unité spasticité de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches au cours de l'année 2013.

#### **2. Objectif principal**

Alors que les indications de la toxine botulique ont été décrites dans plusieurs pathologies telles que l'AVC et la paralysie cérébrale, ses indications ne sont pas décrites dans la sclérose en plaques. Le but de cette étude est donc de décrire de manière rétrospective les indications et objectifs des injections de toxine botulique, dans le cadre du traitement d'une spasticité gênante, dans une population de patients atteints de sclérose en plaques

#### **3. Objectif secondaire**

Le deuxième objectif est de définir les indications de la toxine botulique en association au baclofène intrathécal dans cette pathologie.

Nous avons étudié si les patients ayant eu des injections de toxine botulique étaient porteurs d'une pompe à baclofène intrathécal et inversement si ceux ayant une pompe à baclofène intrathécal avaient recours aux injections de toxine botulique et avec quelles indications.

#### **4. Données recueillies**

L'âge, le sexe, le score EDSS, le type de SEP, les indications (fonctionnelle, antalgique, prévention des limitations orthopédiques, amélioration de l'image corporelle ou autres) et les objectifs des injections de toxine botulique (adductum de hanche, griffe d'orteils...), les sites d'injection ainsi que la présence ou non d'une pompe de baclofène intrathécal ont été colligés dans un recueil de données.

Le recueil de données a été réalisé à partir d'un fichier informatique mis en place dans le service depuis plusieurs années retraçant toutes les injections de toxine botulique et tous les remplissages de pompe à baclofène faits dans l'unité spasticité. [Annexe n°5 et 6]

Les dossiers médicaux de chaque patient ont également été consultés pour compléter les données.

#### **5. Analyse statistique.**

Les objectifs ont été analysés dans la population globale ayant eu des injections de toxine botulique et dans la population ayant une pompe à baclofène intrathécal puis dans les sous-groupes EDSS inférieur à 7, EDSS supérieur ou égal à 7. Cette répartition nous semble pertinente car nous avons émis l'hypothèse que les indications des injections de toxine botulique seraient différentes chez les patients marchants et non marchants.

### **B. Résultats principaux**

#### **1. Description de la population**

41 patients atteints de sclérose en plaques sont passés en unité spasticité à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches pour une injection de toxine botulique en 2013. 17 hommes et 24 femmes. L'âge moyen était de 51 ans avec un écart type de 9,95.

7 patients avaient une forme progressive, 6 une forme rémittente, 28 avaient une forme rémittente secondairement progressive. Le score EDSS médian était de 7,5 [3-9,5]. [cf. Tableau 1]

	Hommes	Femmes	Population totale
Nombre de patients	17	24	41
Age médian [min-max]	50 [34-74]	51 [28-69]	50 [28-74]
Age moyen [écart type]	51,3 [11,1]	50,9 [9,2]	51 [9,95]
EDSS médian [min-max]	8 [3-9]	6,5 [3,5-9,5]	7,5 [3-9,5]
Nombre de formes rémittentes	2	4	6
Nombre de formes rémittentes secondairement progressives	14	14	28
Nombre de formes progressives	1	6	7

Tableau 1 : Description de la population ayant reçu une injection de toxine botulique

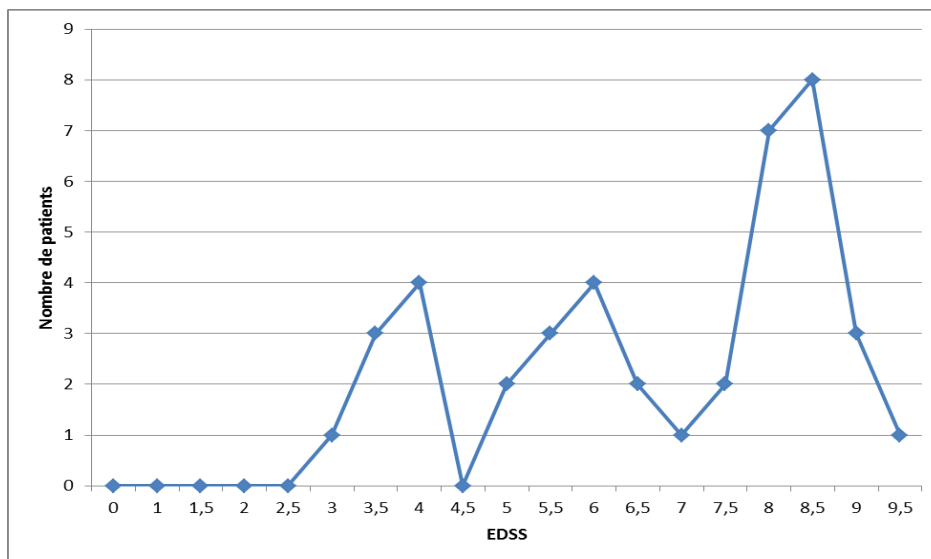


Figure 1: Répartition de l'échantillon selon le score EDSS

L'échantillon de population de notre étude semble bien comporter deux sous-populations, ceux ayant un score EDSS inférieur à 7 (déambulants) et ceux ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 (non déambulants). Ces deux sous-groupes sont comparables en termes d'effectifs et d'âge. [cf. figure 1 et Tableau 2]

	<u>EDSS &lt;7</u>			<u>EDSS ≥ 7</u>		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Nombre	6	13	19	11	11	22
Age médian [min-max]	45,5 [34-62]	55 [39-62]	52 [34-62]	54 [41-71]	47 [28-69]	50 [28-74]
Age moyen [écart type]	45,7 [10,6]	52,3 [7,7]	50,2 [9]	54,4 [10,7]	49,3 [11]	51,8 [10,9]

Tableau 2 : Description des deux sous-groupes (EDSS <7 et EDSS ≥ 7).

## 2. Description des objectifs des injections de toxine botulique

Les 3 objectifs principaux étaient : un objectif fonctionnel, un objectif de prévention des rétractions orthopédiques et un objectif antalgique. Aucune injection de toxine botulique n'a été réalisée avec un objectif d'amélioration de l'image corporelle.

L'objectif fonctionnel était le motif le plus fréquent des injections de toxine botulique (58,5% des patients). Pour 31,7 % des patients injectés a été retenu l'objectif antalgique, pour 41,5% l'objectif de prévention des rétractions orthopédiques. Certaines injections ont été réalisées avec plusieurs objectifs et/ou dans plusieurs localisations.

70,8% des injections de toxine botulique réalisées avec un objectif fonctionnel ont été réalisées chez des patients ayant un score EDSS inférieur à 7 alors que les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 ont reçu 84,6% des injections de toxine botulique réalisées avec un but antalgique et 76,5% des injections de toxine botulique réalisées avec un but de prévention orthopédique. [cf. figure 2]

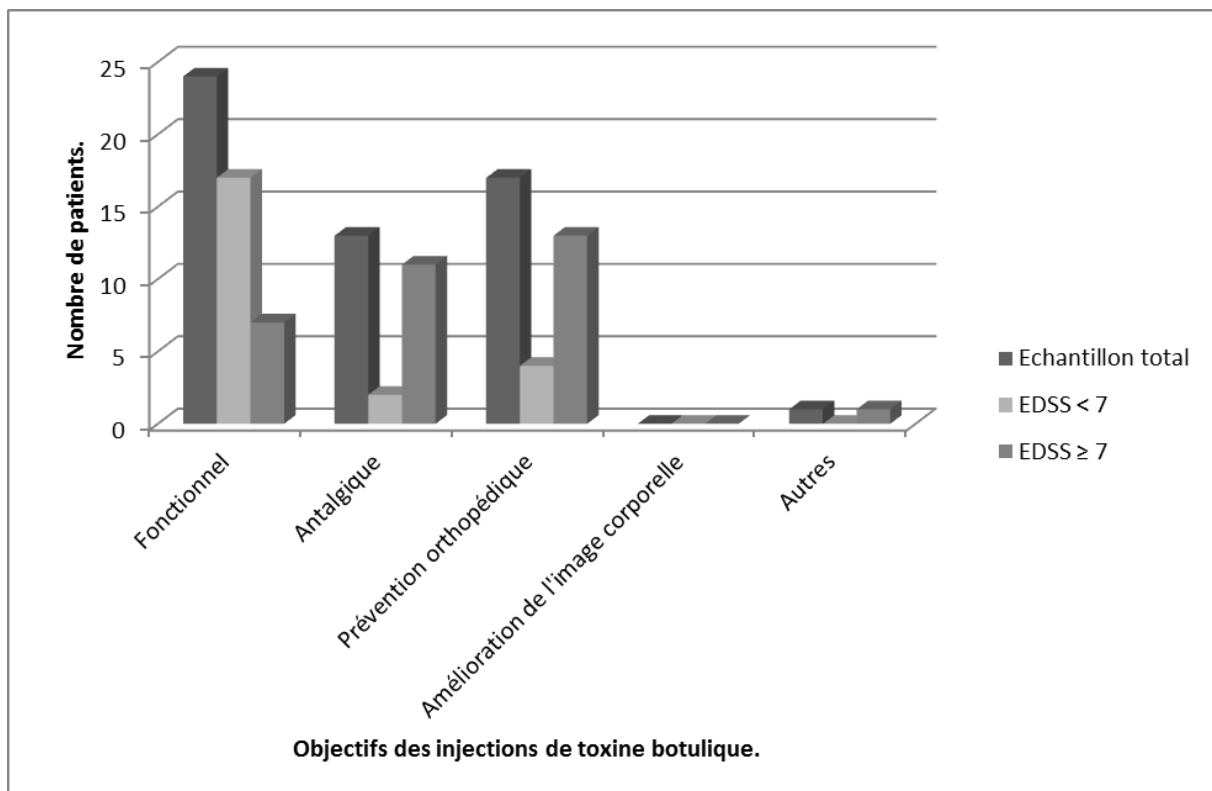


Figure 2 : Répartition des objectifs des injections de toxine botulique dans la population.

### 3. Description des injections de toxine botulique

63,4% des injections de toxine botulique réalisées ont été faites aux membres inférieurs, 29,3% aux membres supérieurs, 22% au niveau du tronc.

73,1% des injections de toxine botulique réalisées aux membres inférieurs ont eu lieu chez les patients ayant un score EDSS inférieur à 7. En revanche, 100% des injections de toxine botulique réalisées aux membres supérieurs et au niveau du tronc ont eu lieu chez les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7.

54,5% des patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 ont reçu une injection au niveau des membres supérieurs. [cf. figure 3]

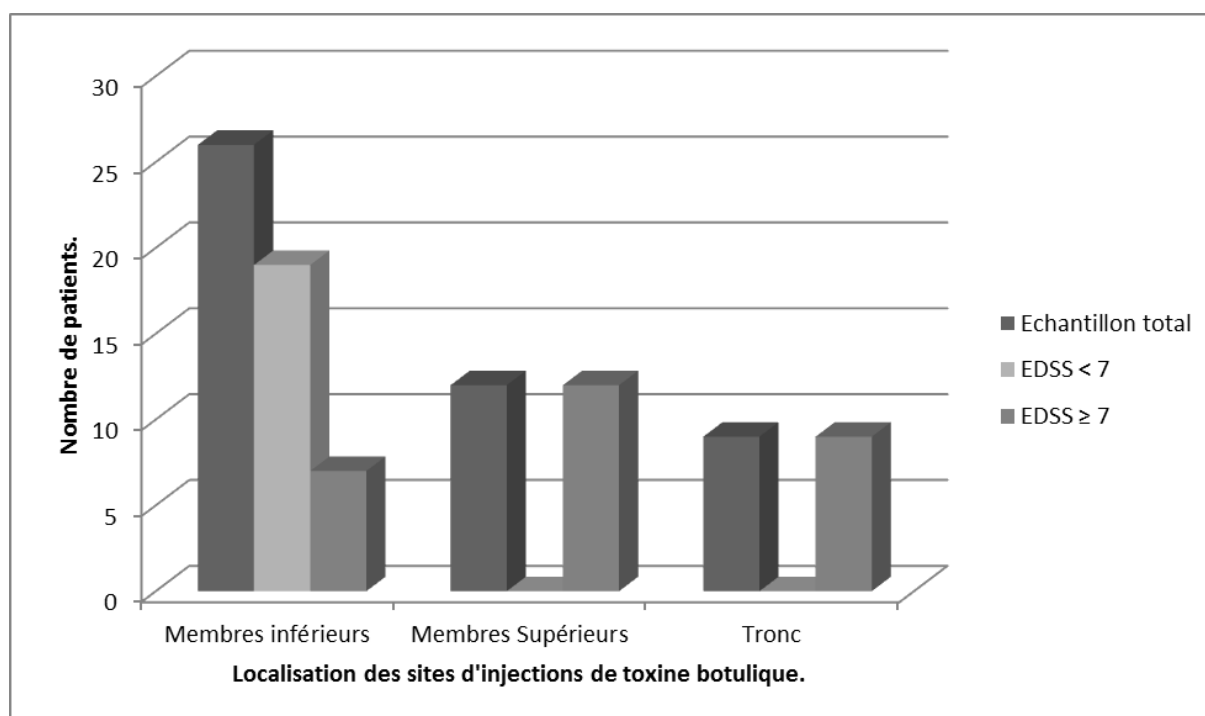


Figure 3 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique dans la population.

20 patients sur 41, soit 48,8%, ont reçu une injection de toxine botulique pour un varus et/ou équin. Le triceps sural a été le principal muscle injecté, que ce soit de façon générale ou parmi les injections aux membres inférieurs. Il a surtout été injecté chez des patients ayant un score EDSS inférieur à 7 (88,9% des triceps suraux injectés l'ont été pour des patients ayant un score EDSS inférieur à 7). Les 3 patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 avaient un objectif fonctionnel, 1 des 3 avait aussi un objectif de prévention orthopédique.

Seuls 2 patients avaient un varus gênant, un isolé causé par le tibial antérieur chez un patient ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7, un autre causé par le tibial postérieur associé à une composante d'équin chez un patient ayant un score EDSS inférieur à 7.

Les 3 autres groupes musculaires les plus fréquemment injectés aux membres inférieurs étaient le quadriceps, les ischio-jambiers et les fléchisseurs des orteils. Le quadriceps et les fléchisseurs des orteils ont uniquement été injectés chez des patients ayant un score EDSS inférieur à 7 [cf. figure 4]. 2 patients ayant un score EDSS inférieur à 7 et 3 patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 ont eu une injection de toxine botulique dans les ischio-jambiers. Pour ceux qui avaient un score EDSS inférieur à 7, l'objectif était fonctionnel. Pour ceux qui avaient un score supérieur ou égal à 7, les objectifs étaient antalgiques ou de prévention des rétractions orthopédiques (diminution des spasmes, limitation du flessum de genou).

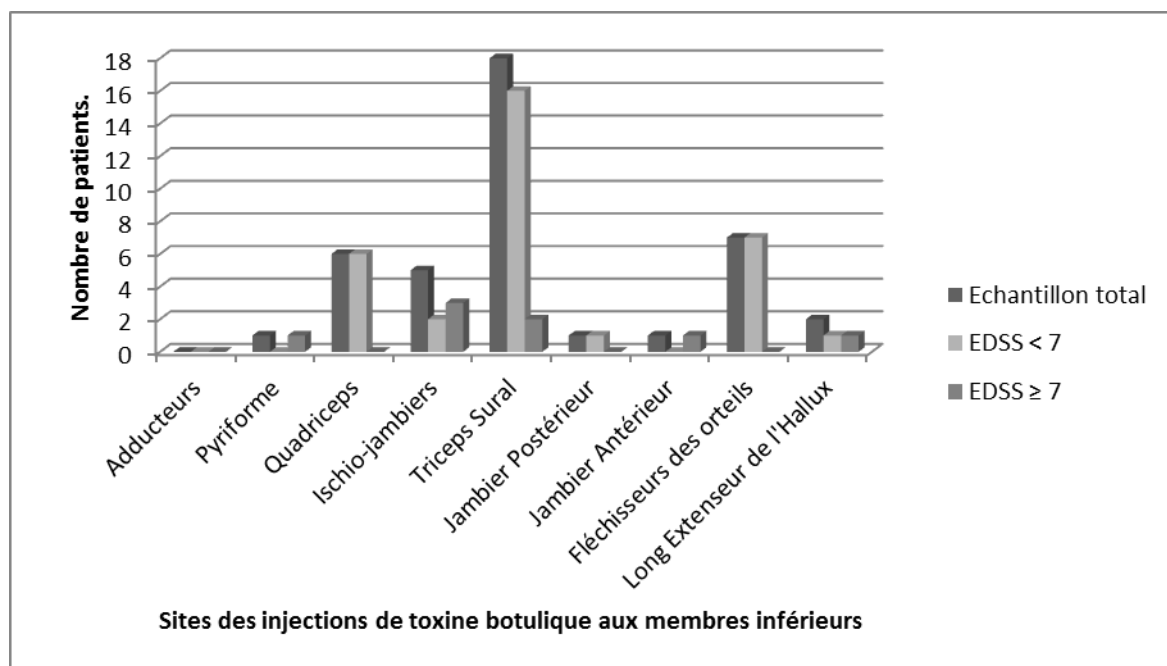


Figure 4 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique aux membres inférieurs dans la population.

Le principal groupe musculaire injecté aux membres supérieurs était le groupe des fléchisseurs des doigts puisque 91,7% des patients ayant eu une injection de toxine botulique aux membres supérieurs l'ont reçue dans les fléchisseurs des doigts.

Le deuxième groupe musculaire le plus injecté (1/3 des patients) était celui des fléchisseurs du coude (biceps brachial, brachial et/ou brachio-radial) [cf. figure 5].

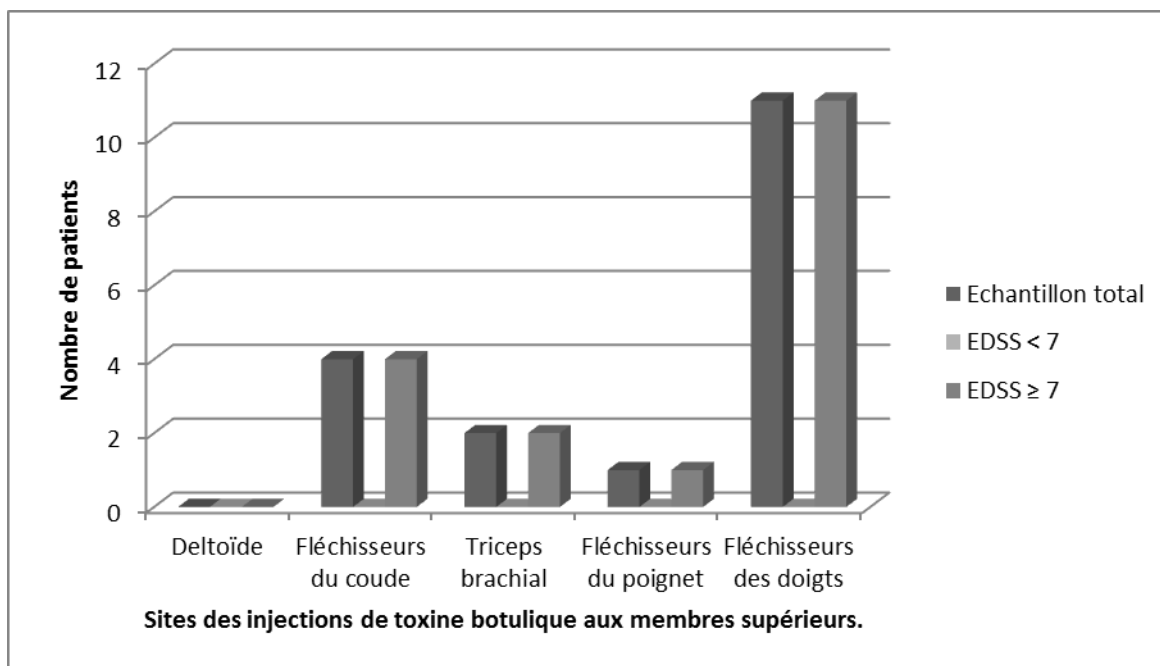


Figure 5 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique aux membres supérieurs dans la population.

Les principaux muscles axiaux injectés étaient les sterno-cléido-mastoïdiens (SCM), les trapèzes et les grands pectoraux. 2/3 des patients ayant eu une injection de toxine botulique au niveau du tronc l'ont reçu dans les trapèzes ou les SCM, 44,4% au niveau des grands pectoraux. [cf. figure 6]

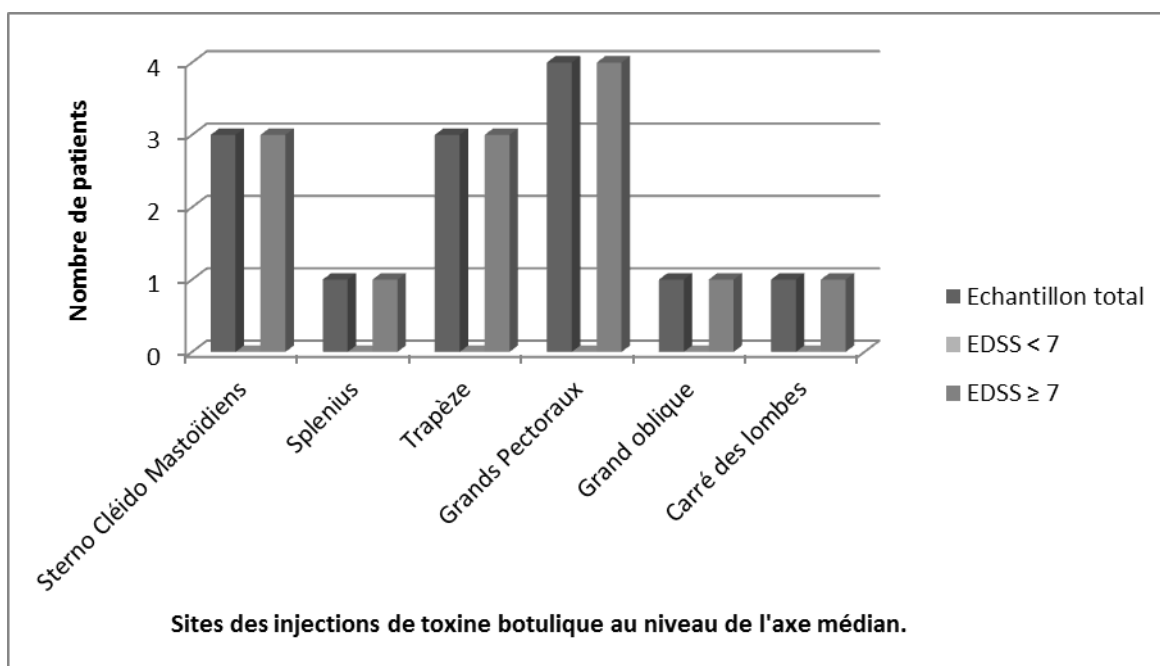


Figure 6 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique au niveau de l'axe médian dans la population.

## C. Résultats de l'objectif secondaire

21,9% des patients SEP (9/41) ayant eu une injection de toxine botulique en 2013 étaient déjà porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.

49 patients atteints de sclérose en plaques et porteurs d'une pompe à baclofène ont été suivis sur l'hôpital Raymond Poincaré de Garches pendant l'année 2013. [Tableau 3]

	Hommes	Femmes	Population totale
Nombre	19	30	49
Age médian en années [min-max]	53 [33-65]	57 [41-80]	55 [33-80]
Age moyen en années [écart type]	51,6 [8,7]	55 [10,4]	53,7 [9,8]
EDSS médian [min-max]	8,5 [7,5-9,5]	8 [7-9]	8 [7-9,5]
Nombre de forme Rémittente	0	0	0
Nombre de forme Rémittente secondairement progressive	15	21	36
Nombre de forme progressive	4	9	13

Tableau 3 : Description de la population SEP porteuse d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.

18.4% des patients SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène ont reçu au moins une injection de toxine botulique au cours de l'année 2013. (9 patients /49)

4 hommes et 5 femmes porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène ont reçu une injection de toxine botulique. Ces patients étaient âgés en moyenne de 50,2 ans (écart type : 7,4 ans). L'âge médian était de 46 ans [43-60]. L'EDSS médian était de 8,5 [7,5-9]. Il y avait 3 formes progressives, 6 formes rémittentes secondairement progressives.

Chez ces patients sévèrement atteints, les objectifs étaient essentiellement antalgiques ou de prévention des rétractions musculaires. En effet, 2/3 des patients injectés porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène ont eu une injection de toxine botulique avec un objectif de prévention des rétractions orthopédiques, 55,6% pour un objectif antalgique et 22,2% avec un objectif fonctionnel. [cf. figure 7]



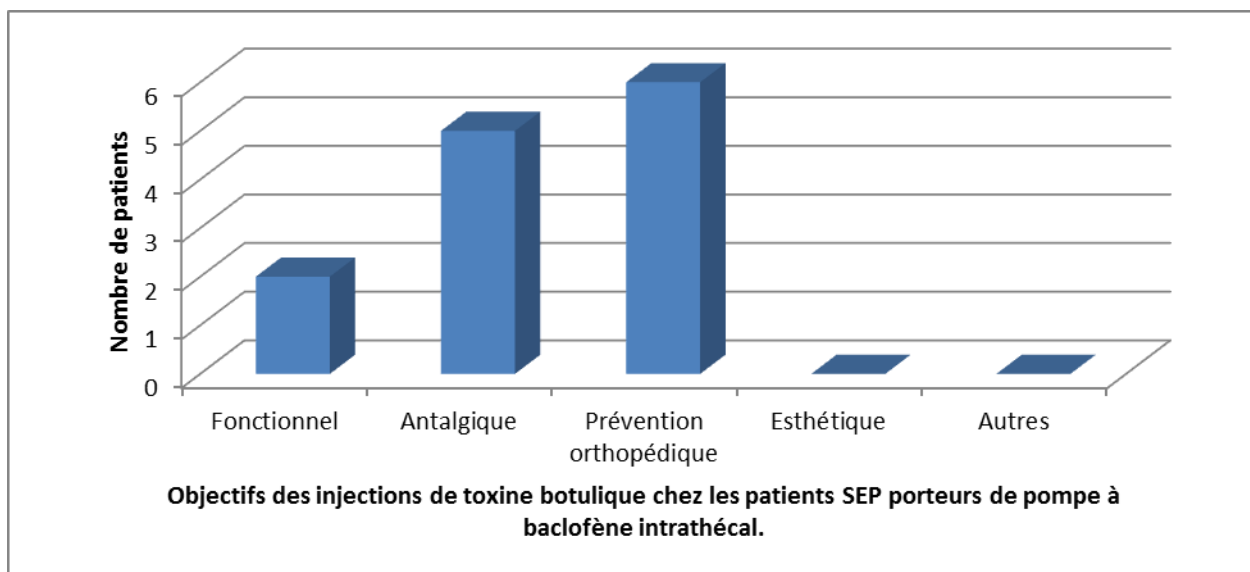


Figure 7 : Répartition des objectifs des injections de toxine botulique chez les patients porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène.

Aucun patient injecté et porteur d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène n'a eu besoin d'une injection de toxine botulique aux membres inférieurs. 77,8% des patients injectés porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène ont reçu une injection de toxine botulique aux membres supérieurs, 55,6% au niveau du tronc. [cf. figure 8]

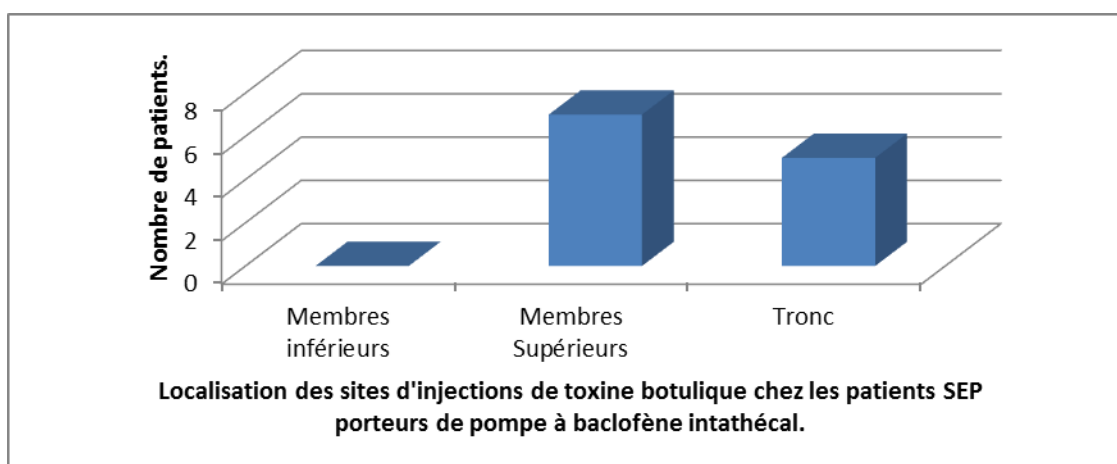


Figure 8 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique chez les patients SEP porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène.

La répartition des sites d'injection de toxine botulique aux membres supérieurs chez les patients atteints d'une SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène était sensiblement identique à celle des patients n'ayant pas de pompe à infusion intrathécale de baclofène [cf. figures 5 et 9].

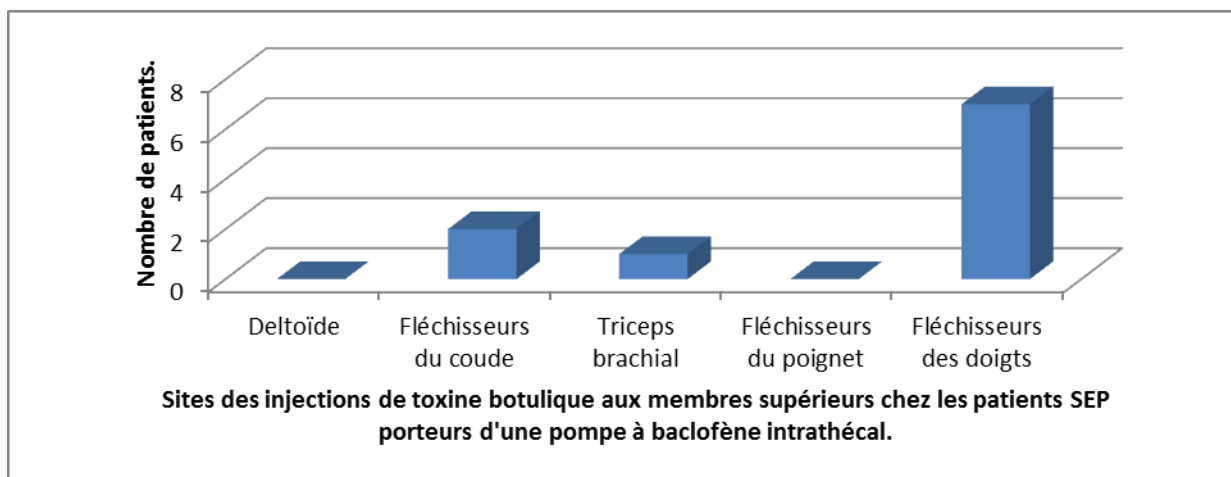


Figure 9 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique aux membres supérieurs chez les patients SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.

La répartition des sites d'injection de toxine botulique au niveau du tronc chez les patients porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène était sensiblement la même que celle des patients non porteurs de pompe. On note toutefois que les muscles obliques externes et les carrés des lombes n'ont pas été injectés chez les patients porteurs de pompe. [cf. figures 6 et 10]

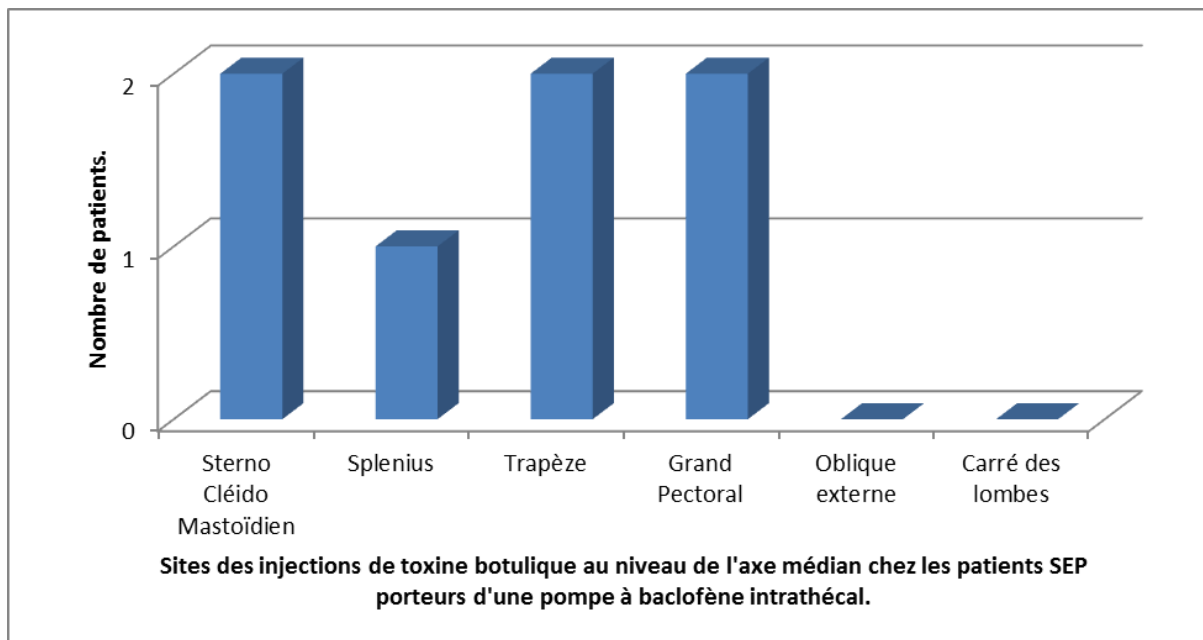


Figure 10 : Répartition des sites d'injections de toxine botulique au niveau de l'axe médian chez les patients SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène.

## V. DISCUSSION

### A. Objectifs de la toxine botulique dans la sclérose en plaques

#### 1. Comparaison des résultats à la littérature

##### *a. Toxine botulique seule*

L'intérêt de ce travail est d'essayer de décrire les indications des injections de toxine botulique pour la spasticité dans la sclérose en plaques et voir s'il existe des indications spécifiques à cette pathologie.

Dans la littérature, il n'existe pas d'étude similaire à notre travail. Gallien a décrit dans une communication orale à la SOFMER en 2012 [27] une cohorte de 126 patients atteints de sclérose en plaques suivis sur un intervalle de 4 ans en HDJ. Cette population comprenait 85 femmes et 41 hommes. Ils étaient âgés en moyenne de 49,4 ans ( $\pm 11$ ), l'EDSS moyen était de 5,8 ( $\pm 1,7$ ) [2,5-9,5]. Les indications principales des injections de toxine dans cette population étaient des troubles de la marche ou des problèmes de nursing et d'installation. Concernant les troubles de la marche, le muscle le plus souvent injecté était le triceps sural. Dans cette indication, le score EDSS moyen était de 5 ( $\pm 1$ ). Pour l'indication « aide au nursing ou à l'installation », les muscles les plus souvent injectés étaient les adducteurs et les ischio-jambiers, l'EDSS moyen était alors de 7,7 ( $\pm 1$ ). Il a constaté que les membres inférieurs étaient les membres les plus souvent injectés (seuls 11 patients ont reçu de la toxine botulique aux membres supérieurs). 9 patients avaient reçu de la toxine botulique pour des troubles vésico sphinctériens à type de dyssynergie vésico sphinctérienne.

Les autres publications, peu nombreuses, sont des revues de la littérature concernant les indications [43][64]. D'autres études ont évalué de façon plus ou moins spécifique un objectif, soit uniquement chez des patients « sclérose en plaques », soit chez des patients tout venants atteints d'une pathologie neurologique centrale.

On constate dans notre étude que, davantage d'injections de toxine botulique sont pratiquées aux membres inférieurs, comme dans le communiqué de Gallien. La littérature est également plus riche sur l'efficacité de la toxine aux membres inférieurs. Par ailleurs, les

objectifs fonctionnels de préhension sont peut-être plus délicats à obtenir aux membres supérieurs compte tenu des troubles sensitifs, cérébelleux, etc. associés.

### **Injections de toxine botulique aux membres inférieurs :**

Les adducteurs n'ont pas été injectés dans notre échantillon de patients alors qu'il s'agit dans la littérature de l'indication la plus documentée. Snow et al ont publié en 1990 [73] une étude montrant l'intérêt de la toxine à la dose de 400 UI Botox® dans les adducteurs chez 9 patients atteints de SEP à un stade avancé et ayant un adductum gênant pour la station assise ou au lit, l'hygiène ou les sondages. Ils ont montré une diminution de l'hypertonie spastique et une facilitation des soins de nursing. Hyman et al ont publié en 2000 une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec 74 patients atteints d'une sclérose en plaques ayant un score EDSS supérieur à 7 et une spasticité gênante sur les adducteurs (douleur ou gêne pour les soins d'hygiène). Les patients ont reçu 0, 500, 1000 ou 1500 UI Dysport®. Les critères d'évaluation étaient l'angle d'abduction de hanche en passif et actif, la distance entre les 2 genoux, la douleur, la fréquence des spasmes, le tonus, le score d'Ashworth modifié et un score d'hygiène. L'abduction passive, la douleur, la fréquence des spasmes étaient améliorées dans tous les groupes même le placebo. La distance mesurée entre les 2 genoux était améliorée dans tous les groupes mais de façon significative par rapport au groupe placebo uniquement dans le groupe 1500 UI Dysport® ( $p=0,02$ ). Le tonus musculaire était également diminué dans les groupes Dysport®, pas dans le groupe placebo. Le score hygiène n'était amélioré que dans le groupe 1000 ou 1500 UI Dysport®. Il y avait davantage d'effets secondaires dans le groupe traité avec 1500 UI Dysport® par rapport au groupe 500 et 1000 UI. [35] L'absence d'injection dans les adducteurs dans notre étude peut, peut-être, s'expliquer par le manque de puissance (petite cohorte) mais aussi par le fait que les praticiens du service privilégient l'injection de phénol au contact du nerf obturateur dans cette indication. La durée d'action est souvent plus longue et le fait de faire une neurolyse chimique permet de libérer des doses de toxine botulique pour d'autres indications. D'autre part, une grande part des adductum sont traités lors de l'implantation de pompes à baclofène. La neurotomie de la branche obturatrice est rarement proposée dans la sclérose en plaques où on privilégie des traitements réversibles du fait que c'est une pathologie évolutive.

Un ou des chefs du quadriceps ont été injectés pour 14.6% des patients (6/41), 23.1% des injections réalisées aux membres inférieurs. Le quadriceps n'a été injecté que chez des patients marchants (score EDSS inférieur à 7). Nous n'avons pas retrouvé d'études spécifiques sur l'injection de toxine botulique au niveau du quadriceps dans la sclérose en plaques. Son utilisation pour le stiff-knee gait est en revanche plus décrite dans l'AVC. [65][77]

Le motif le plus fréquent d'injection de toxine botulique est l'équin, comme dans le communiqué de Gallien. Le triceps sural est essentiellement injecté chez des patients ayant un score EDSS inférieur à 7, beaucoup moins chez les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7. L'objectif est le plus souvent fonctionnel (améliorer la marche chez les patients avec un score EDSS inférieur à 7, diminuer le clonus gênant le sommeil ou l'installation au fauteuil chez les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7). Alors qu'il s'agit de la localisation la plus fréquente, il est intéressant de constater qu'on ne retrouve aucune étude dans la littérature évaluant l'efficacité de la toxine botulique sur l'équin de façon spécifique dans la sclérose en plaques. Les populations étudiées sont essentiellement la paralysie cérébrale notamment chez l'enfant [16] ou l'hémiplégie post AVC. [59]

Il est fréquemment retrouvé des griffes d'orteils chez les patients atteints de sclérose en plaques, celles-ci entraînent des difficultés de chaussage, des douleurs et/ ou des lésions cutanées. Elles perturbent la phase d'appui. Le long fléchisseur des orteils est le plus souvent impliqué avec ou sans le long fléchisseur de l'hallux et parfois le court fléchisseur des orteils ou le long extenseur des orteils. La griffe peut être le symptôme principal ou être associée à une hyperactivité du tibial antérieur ou postérieur dans le cas d'un varus prédominant. Elle peut aussi être associée à une hyperactivité du triceps sural ou du tibial postérieur dans le cas d'un équin prédominant. Dans notre étude, 7 patients sur 41 consultants pour une injection de toxine botulique ont reçu une injection pour une griffe d'orteils soit 17,1% des patients. 26,9% des patients ayant reçu une injection de toxine botulique aux membres inférieurs. On note que les patients injectés pour une griffe d'orteils avaient tous un score EDSS inférieur à 7, ce qui n'est finalement pas étonnant puisque les griffes d'orteils sont surtout gênantes et/ou douloureuses chez les patients marchants. Le conflit des orteils avec la chaussure est alors plus important. L'objectif était fonctionnel chez nos 7 patients. Aucun des 7 patients n'a été injecté pour une griffe d'orteils avec un objectif antalgique. Il n'existe

pas d'article publié décrivant l'utilisation de la toxine botulique pour la griffe d'orteils de façon spécifique dans la sclérose en plaques.

Seulement 2 patients dans notre étude ont été injectés pour une dystonie gênante en extension de l'hallux soit 4.9% des patients, 7.7% des patients ayant eu une injection de toxine botulique aux membres inférieurs. Ce mouvement anormal occasionne des difficultés pour le chaussage, des douleurs ou des lésions unguéales. Le plus souvent, les traitements per os ne sont pas efficaces dans ce genre d'atteinte. Avant l'utilisation de la toxine botulique, la seule alternative était la chirurgie qui consistait en un allongement du tendon du long extenseur de l'hallux plus éventuellement du long extenseur des orteils à la jambe (allongement intramusculaire) ou en plein tendon à la face dorsale du pied et/ou une neurotomie partielle des rameaux du nerf fibulaire profond pour le long extenseur de l'hallux plus éventuellement du long extenseur des orteils. [34] L'étude multicentrique de Tarek publiée en 2011 reporte les cas de 29 patients ayant une dystonie gênante en extension de l'hallux (18 dues à un AVC, 5 à une paralysie cérébrale, 3 à un traumatisme crânien, 2 à une sclérose en plaques, et 1 à une maladie de Parkinson). Les objectifs étaient de traiter l'inconfort pour 18 des cas, la douleur pour 7 des cas, une difficulté dans les déplacements pour 4 des cas. 4 des patients avaient une atteinte bilatérale. La dose moyenne utilisée était de 170 UI Dysport® et 65 UI Botox® avec un schéma de dilution classique (100 UI Botox® dans 2 ml, 500 UI Speywood dans 2,5ml). 24 patients étaient satisfaits soit 83%. Les échecs étaient probablement dus à une dose injectée insuffisante (50 UI Botox®). Il n'y a pas eu d'effet secondaire notable. [76]

### **Injections de toxine botulique aux membres supérieurs :**

Nous injectons davantage aux membres supérieurs comparativement à l'étude de Gallien. 29.3% des patients de notre série ont été injectés aux membres supérieurs. 54.5% des patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7. Notre étude comporte plus de patients à un stade avancé que dans la description de Gallien d'où le nombre plus important de patients injectés aux membres supérieurs dans un but antalgique et préventif des rétractions musculaires.

Ces injections ont eu lieu uniquement chez des patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7. Un seul patient avait un objectif fonctionnel (faciliter la préhension), deux autres un objectif de faciliter l'hygiène, les 10 autres un objectif de prévention

orthopédique avec éventuellement un objectif antalgique. Il n'existe pas d'étude validant l'utilisation de la toxine botulique aux membres supérieurs de façon spécifique dans la SEP. En revanche, cela est bien décrit dans l'AVC (cf. page 41).

26.8% des patients ayant consulté en unité spasticité pour une injection de toxine botulique ont été injectés dans les fléchisseurs des doigts. 50% des patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 est injecté dans les fléchisseurs des doigts. 91.7% des patients injectés aux membres supérieurs ont eu au moins une injection dans les fléchisseurs des doigts avec surtout un objectif de prévention des rétractions musculaires et/ou antalgique.

### **Objectifs des injections de toxine botulique.**

Nous n'avons pas décrit d'injections avec un but d'amélioration de l'image corporelle. Le problème d'image corporelle semble plus souvent décrit par les patients hémiparétiques. L'attitude du membre supérieur en adduction, flexion, pronation est parfois mal vécue attirant le regard des autres dans la rue. Cette attitude du membre supérieur dans la sclérose en plaques est peut-être moins marquée, avec une asymétrie moins tranchée.

31.7% des patients SEP ayant eu une injection toxine botulique l'ont fait au moins fait dans un but antalgique. 84,6% des patients injectés dans un but antalgique sont des patients sévèrement atteints avec un score EDSS supérieur ou égal à 7. Les causes de douleurs sont multiples dans cette pathologie. Il est intéressant de voir que c'est un objectif fréquent de consultation. La toxine botulique, en traitant les sources d'inconfort, permet peut être d'améliorer la qualité de vie de ces patients et de diminuer leur consommation d'antalgiques per os, qui ont par ailleurs de nombreux effets secondaires gênants (sommolence, constipation, rétention d'urine...).

Pour 58.5% des patients, l'objectif fixé des injections était fonctionnel. Dans la plupart des cas, l'objectif était d'améliorer la marche. En effet, 70.8% des injections de toxine botulique réalisées avec un objectif fonctionnel l'ont été chez des patients ayant un score EDSS inférieur à 7, où les injections n'ont eu lieu qu'aux membres inférieurs. Un seul patient avait un objectif fonctionnel aux membres supérieurs (faciliter la préhension). Ce patient et un autre avaient l'objectif de faciliter l'hygiène. L'objectif fonctionnel aux membres supérieurs est rarement retenu, probablement du fait que la spasticité n'est pas le seul élément gênant la préhension dans cette pathologie (déficit moteur, troubles sensitifs, hypermétrie cérébelleuse...).

### **Autres indications de la toxine botulique que la spasticité dans la sclérose en plaques :**

D'autres indications de la toxine botulique dans la sclérose en plaques, non décrites dans notre étude, existent dans la littérature. Ces indications n'ont pas été trouvées puisque l'objectif de notre étude était de décrire les indications de la toxine botulique dans la spasticité gênante. D'autres symptômes, que la spasticité, peuvent être traités par toxine botulique dans la sclérose en plaques.

Le tremblement est un symptôme fréquemment retrouvé dans la sclérose en plaques, il affecte environ 2/3 des patients. Il est présent de façon bilatérale dans environ 36% des cas, est qualifié de sévère dans 3 à 15 % des cas entraînant un important retentissement fonctionnel. [58] Diverses thérapeutiques médicamenteuses, physiques ou chirurgicales ont été essayées mais les résultats à ce jour restent modérés. La toxine botulique a été essayée dans le tremblement dans d'autres pathologies avec parfois des résultats intéressants. Van der Walt et al ont montré dans une étude multicentrique australienne randomisée, contrôlée et en double aveugle, une amélioration significative après une injection de toxine botulique faite pour un tremblement gênant. Il s'agissait d'une population de 26 patients atteints de sclérose en plaques avec un score EDSS médian de 5,5 (33 membres supérieurs étudiés). Ils ont montré une amélioration significative après une injection de toxine botulique de 100 UI Botox® dispatchée dans les muscles agonistes/antagonistes selon la clinique. Les paramètres améliorés étaient le Bain tremor rating scale (score de sévérité du tremblement), les capacités d'écriture, de dessin, boire un verre ou encore les performances au Nine Hole Peg Test. [78]

L'utilisation de la toxine botulique est également bien décrite en neuro urologie notamment dans la sclérose en plaques. Alors que son efficacité est débattue pour la dyssynergie vésico-sphinctérienne, celle-ci est bien démontrée pour l'hyperactivité détrusorienne. En effet, Gallien, dans une étude randomisée contrôlée [28], n'a pas montré de diminution significative du résidu post mictionnel, 4 semaines après une injection de 100 UI Botox® dans le sphincter strié urétral, chez des patients atteints de la sclérose en plaques. En 2011, Deffontaines-Rufin S. et al ont montré, sur une étude prospective monocentrique, comprenant 71 patients une amélioration clinique après une injection intradétrusorienne de 300 UI Botox® chez 77% des patients, 46% étaient continents, 31% étaient partiellement améliorés. Ils ont également noté une amélioration significative des paramètres cystomanométriques (capacité vésicale maximale, volume pour lequel apparaît la première



contraction détrusorienne involontaire, pression détrusorienne maximale [22]. D'autres études corroborent l'efficacité clinique, paraclinique et l'amélioration de la qualité de vie après une injection de toxine botulique intradétrusorienne dans l'hyperactivité détrusorienne réfractaire au traitement anticholinergique dans la sclérose en plaques. [70][37][48]

La toxine botulique peut aussi être utilisée dans une indication moins connue comme la dysphagie. Comme le montre une étude italienne publiée en 2011, l'ensemble des 14 patients atteints de sclérose en plaques ayant reçu une injection de toxine dans le sphincter œsophagien supérieur par voie percutanée a été significativement amélioré [63].

En Neuro-ophtalmologie, plusieurs cas de l'utilisation de la toxine botulique dans l'ophtalmoplégie internucléaire et le nystagmus ont été décrits. L'ophtalmoplégie internucléaire est un symptôme fréquent qui peut être amélioré par la toxine botulique [52][50]. La diplopie diminue dans 87,5% des cas [52]. Le nystagmus est également amélioré [62][44]. Après une injection de 25 à 30 UI de toxine botulique type A en rétrobulbaire, l'ensemble des patients décrivait une amélioration subjective et objective (diminution de l'amplitude de battement). La fréquence du Nystagmus restait la même. [62]

De façon plus anecdotique, une étude a montré l'intérêt de la toxine botulique dans la névralgie du trijumeau qui serait présente chez 1% des patients souffrant de SEP. Elle diminuerait l'intensité et la durée des douleurs et diminuerait l'utilisation d'antalgiques [57].

Une étude montre aussi l'intérêt de la toxine botulique pour diminuer les myokymies de la face dans la SEP [71].

### ***b. Toxine botulique associée au baclofène intrathécal***

L'intérêt d'associer de la kinésithérapie à la toxine botulique pour potentialiser ses effets est bien décrit. Diverses études, plus ou moins bien construites sur le plan méthodologique, ont évalué l'intérêt d'associer à la toxine botulique des immobilisations plâtrées, des orthèses ou encore de l'électrostimulation afin d'augmenter l'efficacité. En revanche, il est peu décrit l'intérêt d'associer diverses thérapeutiques médicamenteuses à visée anti-spastique en particulier la toxine botulique au baclofène intrathécal.

Seuls 2 cas publiés d'association de la toxine botulique au baclofène intrathécal ont été retrouvés. Santamato a publié en 2010 le cas d'une patiente paraplégique spastique

incomplète secondaire à un épéndymome [69]. Cette patiente était marchante et bénéficiait d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène. Elle a eu recours à une injection de toxine botulique dans les fléchisseurs des orteils pour une griffe d'orteils résiduelle qui était douloureuse. Ce geste focal, sur un petit muscle, lui a apporté un gain fonctionnel et antalgique non négligeable. L'équipe médicale a préféré, dans son cas, ne pas augmenter les doses de baclofène intrathécal pour ne pas risquer d'altérer sa marche mais plutôt ajouter un geste local par toxine botulique. L'autre cas publié était celui d'une patiente très dépendante avec un retard mental sévère. L'injection a permis une amélioration des amplitudes articulaires notamment au niveau des épaules. Le bénéfice fonctionnel n'était pas précisé dans ce cas. [29]

Aucun cas dans la littérature d'association de la toxine botulique au baclofène intrathécal n'a été décrit dans la sclérose en plaques.

Dans notre série, 21.9% des patients SEP (9/41) ayant eu une injection de toxine botulique en 2013 étaient déjà porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène. 18.4% des patients SEP porteurs d'une pompe à infusion intrathécale de baclofène avaient reçu au moins une injection de toxine botulique au cours de l'année 2013. (9 patients/49) Les injections de toxine botulique étaient toutes réalisées aux membres supérieurs avec des objectifs antalgiques ou de prévention des limitations orthopédiques, ou au niveau des muscles axiaux comme les trapèzes, sterno-cléido-mastoïdiens, splenius et grands pectoraux avec des objectifs essentiellement antalgiques ou fonctionnels. (3 antalgiques, 2 fonctionnels, 1 orthopédique). Les carrés des lombes ou les muscles obliques externes n'étaient plus injectés chez les patients porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène car la spasticité de cette région est généralement traitée efficacement avec la pompe. Aucun des patients porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène n'a eu une injection de toxine botulique aux membres inférieurs. Cela peut s'expliquer par le fait que dans la sclérose en plaques les patients porteurs de pompe à infusion intrathécale de baclofène sont le plus souvent des patients non marchants sévèrement atteints. Chez ce type de population, il est moins gênant d'augmenter les doses de baclofène intrathécal pour ôter toute forme de spasticité gênante aux membres inférieurs sans risquer une détérioration fonctionnelle. Le cas de Santamato était celui d'une patiente marchante pour qui l'augmentation de la dose de baclofène intrathécal aurait pu lui faire perdre ses capacités de marche.

Aujourd'hui, beaucoup de praticiens ne pensent pas ou sont réticents à utiliser la toxine botulique en association au baclofène intrathécal. A ce jour, il n'existe pas de contre-indication ni d'argument pour penser que cela ne puisse se faire. D'ailleurs, nous décrivons ici des patients qui ont le plus souvent un score EDSS élevé et pour qui les soins de confort ont une place importante. En cas de spasticité ou de dystonie gênante, la toxine botulique peut alors être un traitement complémentaire simple, facilement accessible, adaptable, peu invasif et efficace.

Il serait intéressant d'être plus systématique dans notre façon d'interroger ou examiner les patients lorsque nous les revoyons pour les remplissages et réglages de pompe et d'être en particulier attentifs à la gêne que pourrait engendrer une spasticité résiduelle aux membres supérieurs.

## **2. Comparaison des résultats à d'autres pathologies**

### ***a. L'accident vasculaire cérébral.***

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est l'une des pathologies où les indications de la toxine botulique sont le plus décrites. L'incidence du symptôme spasticité après AVC est estimée entre 17 et 38%. La spasticité est gênante dans 4 à 9% des cas. [12] Ward a montré en 2012 que 39% des patients étaient spastiques un an après leur AVC. [83]

Dans l'AVC, aux membres inférieurs, la toxine botulique a montré son efficacité dans l'équinovarus, la griffe des orteils et la dystonie en hyper extension de l'hallux [84]. Dans l'étude du Pr. Yelnik de 2003, 11 patients ayant eu un AVC présentaient une hyperactivité du long extenseur de l'hallux, 5 se plaignaient de douleur, 10 de problèmes de chaussage, 6 de varus associé. Sur 16 des 18 injections, on notait une disparition de l'hyperactivité du long extenseur de l'hallux. 10/11 des patients étaient améliorés sur le plan antalgique, et 8/11 pour le chaussage [85]. Kurtis a montré dans une étude de niveau 4 une amélioration significative des patients traités par injection de toxine botulique dans le long extenseur de l'hallux. Les 8 patients (2 atteints de dystonie généralisée, 3 d'AVC, 1 de dystonie focale au niveau du pied, 1 de maladie de Parkinson) avaient reçu entre 40 et 160 UI Botox® ou Myobloc®. L'effet avait duré 3-4 mois à 1,5 mois près [41].

L'efficacité de la toxine botulique est moins documentée dans l'hyperactivité du quadriceps, du tibial antérieur, des adducteurs, ou encore des ischio-jambiers [84]. Il a été

montré qu'injecter de la toxine botulique dans le rectus femoris chez les patients ayant eu un AVC augmentait l'angle et la vitesse de flexion de genou en phase oscillante et tendait à augmenter la flexion de hanche durant la phase oscillante [77][65].

Dans l'AVC, il a été montré que l'on pouvait améliorer l'hygiène de la paume de la main, l'habillage, la douleur et la position de la main après une injection de toxine botulique chez les patients spastiques. Brashear a montré une amélioration significative de ces paramètres après une injection de 200 à 240 UI Botox® dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle chez une population de 126 patients à plus de 6 mois de leur AVC [15]. Elovic a confirmé cette indication dans une étude multicentrique sur 279 patients à plus de 6 mois de leur AVC. Il a noté une diminution significative du tonus musculaire mais surtout une amélioration significative de la fonction, du handicap et de la qualité de vie après des injections répétées de toxine botulique. (5 injections espacées d'au moins 12 semaines avec 200 à 400 UI Botox® dont au moins 200 UI dans le poignet et les fléchisseurs des doigts). [25] Barnes a montré dans une étude multicentrique européenne contrôlée et en double aveugle, une amélioration du handicap évaluée sur l'échelle DAS pour les paramètres positions du membre ou habillage. Il y avait aussi une diminution du tonus musculaire après les injections. (100 UI de Xeomin® réparties selon la clinique). Les patients spastiques avaient eu pour 88% d'entre eux un AVC (seulement un patient était atteint de SEP). 63% des patients avaient choisi comme objectif prioritaire d'améliorer la position de leur membre jugée inconfortable, 23,6% de faciliter l'habillage, 7,9% de faciliter les soins d'hygiène et 5,5% de diminuer ou supprimer la douleur. Les patients se sentaient améliorés dans 80,2% des cas. Le médecin constatait une amélioration significative dans 89% des cas. Il n'y avait pas de différence significative selon le schéma de dilution (100 UI dans 2ml versus 100 UI dans 5 ml). [7]

### ***b. Le traumatisme médullaire.***

Chez le blessé médullaire, l'utilisation de la toxine botulique dans les membres est peu décrite alors que l'utilisation pour l'hyperactivité détrusorienne est bien connue et documentée. Plusieurs raisons expliquent cela. Tout d'abord chez les patients ASIA A ou B, la spasticité est généralement plutôt diffuse (spasmes en flexion/extension), dans ce cas, le baclofène intrathécal est privilégié. Quand un adductum sévère de hanche gêne le nursing,

les sondages intermittents ou la sexualité, il est plus souvent proposé une injection de phénol au contact de la branche obturatrice ou une neurotomie du nerf obturateur. Chez les blessés médullaires ASIA C ou D, la toxine peut avoir sa place pour améliorer la marche (adductum de hanche, varus équin) ou pour améliorer la préhension chez un tétraplégique [9].

### ***c. La paralysie cérébrale.***

Dans la paralysie cérébrale, l'efficacité de la toxine dans l'équin est bien montrée avec notamment une amélioration de la marche sur l'échelle Physician rating scale et sur des analyses vidéo de marche [16].

## **3. Critiques de cette étude**

La population de patients suivie sur notre hôpital n'est pas forcément représentative de la pathologie. Le score EDSS médian de notre population était assez élevé. Comme nous l'avons démontré, les objectifs des injections de toxine botulique sont différents selon le degré de sévérité du score EDSS.

Il serait donc intéressant dans l'avenir de réaliser une étude multicentrique pour palier en partie à ce biais. Le recrutement de patients atteints de SEP pourrait être différent dans d'autres équipes avec notamment des patients au stade EDSS moins avancé ou avec des spécificités cliniques différentes.

Nous n'avons pas retrouvé d'études similaires retraçant l'ensemble des objectifs et leurs fréquences dans d'autres pathologies. Il est donc difficile de comparer nos résultats à d'autres pathologies.

## **4. Perspectives**

Afin de diminuer les biais de sélection rencontrés lors de cette étude, nous avons comme projet de réaliser une étude prospective, multicentrique pour avoir un effectif plus important et un plus grand panel de patients atteints de SEP. Le recueil pourrait comprendre non seulement l'analyse des indications mais également une évaluation de l'efficacité avec un outil de type GAS (Goal attainment scale).

## VI. CONCLUSION

La sclérose en plaques est une pathologie entraînant de nombreuses limitations d'activités. La spasticité peut y participer en partie. Il existe aujourd'hui des traitements sûrs et efficaces quand celle-ci devient gênante.

Le but de cette étude était de préciser les objectifs et les indications de la toxine botulique, seule ou associée au baclofène intrathécal, dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques.

L'objectif des injections de toxine botulique dans la sclérose en plaques le plus fréquemment retrouvé est fonctionnel. Cet objectif est surtout présent pour les patients ayant un score EDSS inférieur à 7 avec un objectif d'amélioration de la marche. En effet, ces patients sont surtout injectés aux membres inférieurs, le plus souvent au niveau du triceps sural pour un pied équin. Pour les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7, les objectifs sont surtout antalgiques ou de prévention des rétractions orthopédiques. Pour les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 qui sont les patients où l'indication du baclofène intrathécal est la plus pertinente en cas de spasticité diffuse et gênante, il a été proposé des injections de toxine botulique notamment aux membres supérieurs avec un objectif antalgique ou de prévention orthopédique le plus souvent, pour compléter l'action du baclofène intrathécal qui n'est pas actif aux membres supérieurs.

Afin de préciser d'avantage les indications des injections de toxine botulique dans la sclérose en plaques, il serait intéressant de réaliser maintenant une étude prospective, multicentrique sur un effectif plus important avec une population plus représentative de la pathologie dans son ensemble afin de mieux couvrir l'ensemble des indications.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : Traitements médicamenteux de la spasticité. Juin 2009.
- [2] Akkaya et al. Neurolytic phenol blockade of the obturator nerve for severe adductor spasticity. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Jan;54(1):79-85.
- [3] Angel et al. The H reflex in normal, spastic and rigid subjects. *Arch Neurol* 1963;9:591-6.
- [4] Arroyo et al. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *Int J Neurosci*.2013 Jul 15.
- [5] Aymard et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression: a comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. *Brain* 2000; 123:1688-702.
- [6] Barnes et al. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*.2003 Mar;17(1):66-70.
- [7] Barnes et al. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies: a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010 Oct;122(4):295-302.
- [8] Bennett et al. Evidence for plateau potentials in tail motoneurons of awake chronic spinal rats with spasticity. *J Neurophysiol* 2001;86(4):1972-82.
- [9] Bensmail et al. Botulinum toxin and spinal cord injury. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2003;46 :296–298.
- [10] Bensmail et al. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006 Feb;12(1):101-3.
- [11] Bensmail et al. Epidemiology and multiple assessment of spasticity in multiple sclerosis. *Rev. Neurol (Paris)* 2012;168:45-50.
- [12] Borg et al. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: Evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med*.2011;43:15–22
- [13] Borrini. Evènements indésirables lors de l'infusion intrathécale chronique de baclofène : étude descriptive d'une cohorte de 158 patients suivis durant une année. SCD Paris Descartes, 2012 ou *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* (accepted)
- [14] Brar et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991 Mar;72(3):186-9.

- [15] Brashear et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347(6):395-400.
- [16] Cardoso et al. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2006 Feb;34(2):106-9.
- [17] Crone et al. Disynaptic reciprocal inhibition of ankle extensors in spastic patients. *Brain* 1994;117(5):1161-8.
- [18] Cutter et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis : a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Feb;81(2):164-9.
- [19] Dalgas et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Nov 3;73(18):1478-84.
- [20] Debouverie et al. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, eastern France. *Multiple Sclerosis* 2007;13:962-967.
- [21] Decq. Les neurotomies périphériques dans le traitement de la spasticité focale des membres. *Neurochirurgie* 2003;49(2-3):293-305.
- [22] Deffontaines-Rufin et al. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol*.2011 Sep-Oct;37(5):642-8.
- [23] Delwaide. Clinical neurophysiology of tendon hyperreflexia. *Bull Acad R Med Belg* 1973;128(3):271-93.
- [24] Denormandie et al. Les traitements orthopédiques des conséquences de la spasticité au membre inférieur. *Neurochirurgie* 2003;49:339-352.
- [25] Elovic et al. Repeated treatments with botulinum toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(5):799-806.
- [26] Esquenazi A. Improvements in healthcare and costs benefits associated with botulinum toxin treatment of spasticity and muscle overactivity. *Eur J Neurol* 2006;13(December (Supl. 4)):27-34.
- [27] Gallien et al. Place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2012 Oct;55 (1).
- [28] Gallien et al. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1670-6.



- [29] Gill et al. Combined treatment with BTX-A and ITB for spasticity: case report. *Tenn Med.* 2007 Oct;100(10):41-2.
- [30] Gracies. Evaluation de la spasticité, apport de l'échelle de Tardieu. *Motricité cérébrale.* 2001;22:1-16.
- [31] Gracies. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve.* 2005;31(5):535-51.
- [32] Gracies. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve.* 2005;31(5):552-71.
- [33] Gracies et al. Contrat d'autorééducation guidée dans la parésie spastique. Bibliothèque nationale: juin 2013. ISBN: 978-35327-169-6
- [34] Grauwin et al. Quelle stratégie pour les dystonies du long extenseur de l'hallux et celle du long extenseur des orteils ? *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2013;56S:390-391
- [35] Hyman et al. Botulinum Toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:707-12.
- [36] Jerusalem F. Double-blind study on the antispastic effect of beta-94-chlorphenyl-gamma aminobutyric acid (CIBA) in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 1968;39:515-7.
- [37] Kalsi et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;62:452-7.
- [38] Katz et al. Recurrent inhibition in humans. *Prog Neurobiol.* 1999;57(3):325-55.
- [39] Khan et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Postgrad Med J.* 2008 Jul;84(993):385.
- [40] Kobelt et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918-26.
- [41] Kurtis et al. High doses of botulinum toxin effectively treat disabling up-going toe. *J Neurol Sci* 2008;264:118-20.
- [42] Lance. Symposium Synopsis. Spasticity: disordered motor control Chicago. Year Book Medical Publishers: 1980.
- [43] Lamotte et al. Multiple sclerosis and botulinum toxin. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2003;(46): 299-302.

- [44] Lennerstrand et al. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Feb;76(1):27-7.
- [45] Mailhan et al. Non-medicinal treatments of spasticity in multiple sclerosis. *Rev. Neurol (Paris)* 2012;168:S36-44.
- [46] Marque et al. Facilitation of transmission in heterogenous group II pathways in spastic hemiplegic patients. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):36-42.
- [47] Marque et al. Physiopathology of spasticity. *Rev. Neurol (Paris)* 2012 avr;168:S36-44.
- [48] Mehnert et al. The effect of botulinum toxin type A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol.* 2010;184:1011-6.
- [49] Mertens et al. Microsurgical drezotomy for spastic limbs. *Neurochirurgie.* 2003;49:325-38.
- [50] Moguel-Ancheita et al. Visual neurorehabilitation of patients with cerebral damage using botulinum toxin. *Cir Cir.* 2012 Jul-Aug;80(4):320-6.
- [51] Mostert et al. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002 Apr;8(2):161-8.
- [52] Murthy et al. Botulinum toxin in the management of internuclear ophthalmoplegia. *J AAPOS.* 2007 Oct;11(5):456-9.
- [53] Newman et al. Tizanidine in the treatment of spasticity. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:31-5.
- [54] Pandyan et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 2005;27(1-2):2-6.
- [55] Patti et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2002 Aug;249(8):1027-33
- [56] Paty et al. Clinical feature of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 1997:171-191
- [57] Piovesan et al. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005;65:306-8.
- [58] Pittock et al. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Mov Disord* 2004;19:1482-1485.
- [59] Pittock et al. A double-blind randomised placebo controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):289-300.

- [60] Poulain et al. Le mode d'action des neurotoxines botuliques: aspects pathologiques, cellulaires et moléculaires. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2003;46:265-273.
- [61] Rampello et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther.* 2007 May;87(5):545-55.
- [62] Repka et al. Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol* 1994;112(10):1320-4.
- [63] Restivo et al. A. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Mar;18(3):486-90.
- [64] Rizzo et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10:589-595.
- [65] Robertson et al. Relevance of botulinum toxin injection and nerve block of rectus femoris to kinematic and functional parameters of stiff knee gait in hemiplegic adults. *Gait Posture.* 2009 Jan;29(1):108-12.
- [66] Rudomin et al. Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res.* 1999;129(1):1-37.
- [67] Salame et al. Surgical treatment of spasticity by selective posterior rhizotomy: 30 years experience. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(8):543-6.
- [68] Sallerin B et al. Baclofene intrathecal: historique, preuves expérimentales et données pharmacocinétiques. *Neurochirurgie* 2003;49:271-275.
- [69] Santamato et al. Effect of intrathecal baclofen, botulinum toxin type A and a rehabilitation programme on locomotor function after spinal cord injury: a case report. *J Rehabil Med.* 2010 Oct;42(9):891-4.
- [70] Schulte-Baukloh et al. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn.* 2006;25:110-5.
- [71] Sedano et al. Continuous facial myokymia in multiple sclerosis: treatment with botulinum toxin. *Eur Neurol* 2000;43:1137-40.
- [72] Sindou et al. Surgery in the dorsal root entry zone: microsurgical DREZotomy for the treatment of spasticity. *Neurosurgery for spasticity.* Wien, New York: Springer-Verlag. 1991;165-182.

- [73] Snow et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990;28:512-5.
- [74] Stien et al. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurol Scand* 1987;75:190-4.
- [75] Svensson et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jan;129(1):13-20.
- [76] Tarek et al. Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe. *Neurorehabilitation* 2011 (28) 395-399.
- [77] Tok et al. The effects of onabotulinum toxin A injection into rectus femoris muscle in hemiplegic stroke patients with stiff-knee gait: a placebo-controlled, nonrandomized trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Apr;91(4):321-6.
- [78] Van Der Walt et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1):92-9.
- [79] Vender et al. Intrathecal baclofen therapy and multiple sclerosis: outcomes and patient satisfaction. *Neurosurg Focus*. 2006 Aug 15;21(2).
- [80] Viel et al. Neurolytic blockade of the obturator nerve for intractable spasticity of adductor thigh muscles. *Eur J Pain*. 2002;6(2):97-104.
- [81] Viel et al. Alcohol neurolytic blocks for pain and muscle spasticity. *Neurochirurgie*. 2003 May;49(2-3 Pt 2):256-62.
- [82] Viel et al. Peripheral neurolytic blocks and spasticity. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005 Jun;24(6):667-72.
- [83] Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. *Eur J Neurol*. 2012;19:21-7.
- [84] Yelnik et al. Poststroke hemiplegia: Lower limb benefit from botulinum toxin (review). *Ann Readapt Med Phys*. 2003;46:281-5.
- [85] Yelnik et al. Disabling overactivity of the extensor hallucis longus after stroke: clinical expression and efficacy of botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;(84):147-149.
- [86] Yelnik et al. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. *J Rehabil Med*. 2010 Oct;42(9):801-7.

## Annexe 1 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

- 0 : examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
- 1.0 : pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5 : pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- 2.0 : handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 2.5 : handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 3.0 : handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1) ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5 : pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.
- 4.0 : pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout douze heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5 : déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
- 5.0 : déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 5.5 : déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6.0 : aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5 : aide permanente et bilatérale (cane, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.
- 7.0 : ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins douze heures par jour.

- 7.5 :** incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0 :** essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5 :** confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0 :** patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5 :** patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.
- 10.0 :** décès lié à la SEP.

*Références :*

*Kurtzke J.F., 1983 ; Bowen J. et al., 2001 ; Gaspari M. et al., 2002 ; Goodkin D.E. et al., 1992.*

## Annexe 2 : Echelle d'Ashworth modifiée

0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minimale en fin de mouvement
1 +	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minimale perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement
3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction

## Annexe 3: Echelle de Tardieu.

<i>Qualité de la réaction musculaire (X)</i>	
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 ressentir clairement un ressaut à un angle précis
2	Ressaut franc interrompant le mouvement passif à un angle précis, suivi d'un relâchement
3	Clonus épuisable (< 10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
4	Clonus inépuisable (> 10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
<i>Angle ou apparaît la réaction musculaire (Y)</i>	
	La mesure est rapportée à la position d'étirement minimale 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

#### Annexe 4: Echelle de spasmes de Penn.

0	Absence de spasmes
1	Spasmes induits par des stimulations sensorielles ou mobilisation passive
2	Spasmes spontanés occasionnels
3	Nombre de spasmes spontanés compris entre 1 et 10/heure
4	Plus de 10 spasmes/heure



## Annexe 5: Modèle de compte-rendu d'injection de toxine botulique.



Pôle Handicap-Rééducation  
Chef de Service : Pr Philippe AZOUVI  
Unité de M.P.R. Vidal 1  
Responsable : Pr Diamel BEN SMAIL



Tel : 01.47.10.79.00 – Poste 5305 ou 01.47.10.46.26

COMPTE-RENDU INJECTION DE TOXINE BOTULIQUE HOPITAL DE JOUR - VIDAL 1 SECTEUR 2
--

Injection du JJ/MM/AAAA

NOM                      PRENOM                      né (e) le JJ/MM/AAAA                      NIP :123456789

a bénéficié ce jour d'une injection de toxine botulique de type A, sous repérage électromyographique en stimulation à 5 mA, avec une aiguille de 37.5 mm de type BOTOX.

Pathologie :  AVC    BM    TC    SEP    IMC    Autre ...

Traitement AVK :    Oui    Non

La forme commerciale de toxine botulique utilisée est :  Botox®    Xéomin®    Dysport®

N° lot :

Le geste a été fait sous Kalinox :    Oui  
    Non

La dose administrée est de : XXX U répartie comme suit :    droite    gauche

--	--

L'objectif de ce traitement est :    Fonctionnel                       Esthétique  
    Antalgique                       Prévention orthopédique  
    Autre... :

Complication pendant et au décours immédiat du geste :    Oui    Non

Le patient, la patiente sera revu(e) dans un mois en consultation dans notre Service pour évaluer l'efficacité de ce traitement et programmer, si nécessaire, une nouvelle injection.

Nom du médecin

Nom de l'IDE

Cachet du Service

Signature :

**Annexe 6: Modèle de compte-rendu de remplissage de pompe à infusion intrathécale de baclofène.**

COMPTE-RENDU D'HOPITAL DE JOUR REPLISSAGE DE POMPE A INFUSION INTRATHECALE DE BACLOFENE
--

**Remplissage du JJ/MM/AAAA**

**NOM**                      **PRENOM**                      né(e) le JJ/MM/AAAA                      NIP : 123456789

a bénéficié ce jour d'un remplissage de pompe en conditions stériles.

**Pathologie :**  AVC  BM  TC  IMC  SEP  Autre ....

**Date d'implantation :**

**Type de pompe :**  Synchroned 18 ml  
 Synchroned II 20 ml  
 Synchroned II 40 ml

**Spasticité :**  Augmentée  Stable  Diminuée

**Score Ashworth :**  1  2  3  4  5                      **Score Penn :**  0  1  2  3  4

**Epines irritatives :**  Non  Oui ....

**Volume annoncé par télémétrie égal au volume retiré :**  Oui  Non...

**Concentration de Baclofène utilisée :**  500 µg / ml  
 2.000 µg / ml

**Dose quotidienne administrée :**                      µg / jour

**Mode d'administration :**  Continu simple  
 Continu complexe  
 Bolus simple  
 Bolus périodique

**Le prochain remplissage devra être fait avant le JJ/MM/AAAA**

Nom du médecin

Signature

## RESUME

---

**Introduction :** La sclérose en plaques est une pathologie fréquente entraînant de nombreuses limitations d'activités. La spasticité en est parfois responsable. Il existe aujourd'hui des traitements sûrs et efficaces comme la toxine botulique ou le baclofène intrathécal quand celle-ci devient gênante. Les indications de la toxine botulique dans la sclérose en plaques ne sont pas décrites. Le but de cette étude est donc de préciser les objectifs et les indications de la toxine botulique, seule ou associée au baclofène intrathécal, dans le traitement de la spasticité dans la sclérose en plaques.

**Matériel et méthodes :** Tous les patients atteints de sclérose en plaques suivis sur l'unité spasticité de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches en 2013 pour une injection de toxine botulique ont été inclus.

**Résultats :** 41 patients avec un score EDSS médian de 7.5 [3-9,5] ont reçu une injection de toxine botulique avec un objectif fonctionnel dans 58,5% des cas. 63,4% des injections ont été réalisées aux membres inférieurs. Les patients ayant un score EDSS inférieur à 7 n'ont eu que des injections de toxine botulique aux membres inférieurs avec essentiellement un objectif fonctionnel, le muscle le plus fréquemment injecté étant le triceps sural. Les patients ayant un score EDSS supérieur ou égal à 7 ont été le plus souvent injectés aux membres supérieurs. Les objectifs des injections de toxine botulique chez ces patients étaient principalement analgésique ou orthopédique. 18.4 % des patients porteurs d'une pompe ont reçu une injection de toxine botulique contre la spasticité en plus du baclofène intrathécal. Ces patients avaient un score EDSS médian de 8 [7-9.5]. Les injections ont principalement été réalisées aux membres supérieurs, et dans une moindre mesure au niveau du tronc dans sa partie supérieure.

**Conclusion :** Il serait intéressant de compléter ce travail par une étude prospective, multicentrique portant sur un effectif plus important afin de mieux couvrir l'ensemble des indications chez ces patients.

**Mots clés :** Sclérose en plaques / Toxine botulique / Indications / Spasticité / Baclofène intrathécal.

## ABSTRACT

---

### Indications of botulinum toxin, alone or associated with intrathecal baclofen, to treat spasticity in multiple sclerosis

**Background:** Multiple sclerosis is a common disease resulting in many disabilities sometimes caused by spasticity. Today spasticity can be safely and effectively treated with botulinum toxin or intrathecal baclofen when it becomes inconvenient. Indications of botulinum toxin in multiple sclerosis are not described. The purpose of this study is to point out objectives and indications of botulinum toxin alone or associated with intrathecal baclofen to treat spasticity in multiple sclerosis.

**Methods:** All patients with multiple sclerosis followed in the "spasticity" unit in 2013 for an injection of botulinum toxin were included.

**Results:** 41 patients with a median EDSS score of 7.5 [ 3-9.5 ] received an injection of botulinum toxin with a functional objective in 58.5% of the cases. 63.4% of injections were performed in the lower limbs. Patients with EDSS score lower than 7 had only injections of botulinum toxin in the lower limbs with essentially a functional objective, the most frequently injected muscle being the triceps surae. Patients with an EDSS greater than or equal to 7 were most often injected in the upper limbs. These patients mainly received botulinum toxin injections with an analgesic or orthopedic objective. Besides intrathecal baclofen, 18.4% of patients having a pump, received toxin botulinum injections to treat spasticity. Those patients had a median EDSS score of 8 [7-9.5]. Injections have been performed mainly in the upper limbs, and to a lesser extent in the upper part of the trunk.

**Conclusion:** It would be interesting to complete this work with a prospective, multicenter study of larger numbers to better cover all indications in these patients.

**Keywords :** Multiple sclerosis / Botulinum toxin / Indications / Spasticity / Intrathecal baclofen.

## DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE

---

Médecine physique et réadaptation

## INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

---

Université Paris V, Faculté de médecine Paris Descartes, 15 rue de l'école de médecine, 75006 Paris