

# **Toxine botulique et spasticité**

## **dans la sclérose en plaques**

**P Gallien\* , S Pétrilli\*\*,A Durufle\*, B Nicolas\*\***

**\*Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU Pontchaillou,  
rue Henri Le Guillou 35 033 Rennes Cedex**

**\*\* Centre MPR Notre Dame de Lourdes - 54, rue Saint Hélier - 35000 Rennes**

Juin 2005

La toxine botulique est utilisée depuis plusieurs années en thérapeutique dans le traitement de différentes atteintes neurologiques. Les premières indications ont surtout concernées les mouvement anormaux dystoniques. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) actuelles de la toxine botulique sont le torticolis spasmodique, le blépharospasme, le strabisme, l'hémi spasme facial, la dysphonie spasmodique et la spasticité de l'infirme moteur cérébral et de l'hémiplégie vasculaire (5,6,11,12,13,16). D'autres indications ont également été développées comme le traitement des rides de l'hypersudation. A coté de ces indications AMM, la toxine botulique est également utilisé dans d'autres cadres pathologiques pour la spasticité notamment dans la sclérose en plaques, ou dans d'autres indications comme les vessies neurologiques. La spasticité correspond à une exagération du tonus musculaire et s'exprime par des contractures musculaires incontrôlées pouvant être douloureuse et entraînant une gêne fonctionnelle.

L'utilisation de la toxine botulique dans la SEP est courante et documentée dans la littérature (2,3,6,10,17). L'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire et ainsi de réduire le handicap induit par la spasticité. Deux toxines sont disponibles actuellement sur le marché : la toxine A, qui a l'utilisation la plus large avec deux produits commercialisés : Botox et Dysport et la toxine B (Neurobloc) de commercialisation plus récente (7,11,12). Seule les toxines A disposent de l'AMM dans

le cadre de la spasticité, mais des études sont en cours en ce qui concerne la toxine B notamment dans la SEP.

Les toxines botuliques sont responsables d'une dénervation chimique du muscle. Elles agissent au niveau présynaptique de la jonction neuro-musculaire en bloquant la libération d'acétyl choline, le neurotransmetteur, par une altération directe des mécanismes impliqués dans l'exocytose. Cette action est irréversible, mais s'accompagne d'une repousse axonale avec une néo synaptogénèse dans un délai de 3 à 4 mois après l'injection. Ainsi un retour à l'état de base est observée à l'issue de cette période, qui amène souvent à rediscuter une nouvelle injection. Néanmoins la prise en charge kinésithérapique peut permettre d'avoir un effet plus prolongé. La toxine B serait un peu moins puissante que la A à dose équivalente avec une durée d'action plus courte. La différence entre les deux toxines A, est une activité biologique différente avec une équivalence discutée. Une unité Botox ne correspond pas à une unité Dysport, l'équivalence pour 1 unité Botox se situe entre 3 et 4 unités Dysport. La diffusion semble plus importante avec la toxine Dysport, d'où un nombre de sites d'injection moins important, notamment dans le traitement des blépharospasmes avec cette dernière. Les toxines sont susceptibles d'induire une résistance par formation d'anticorps anti-toxine. L'introduction de la toxine B en cas d'immuno-résistance est alors une alternative thérapeutique.

Les contre indications à l'utilisation de la toxine sont la myasthénie, le syndrome de Lambert-Eaton, ( pathologies neurologiques concernant la jonction neuro-musculaire), la grossesse et la prise d'amino-glucosides (classe d'antibiotique).

Les effets secondaires sont essentiellement locaux à type de faiblesse musculaire par diffusion locale du produit ou plus rarement systémiques : allergie, botulism-like (1,4,9,11). Une bonne connaissance des techniques d'injection et le respect des doses permettent de limiter les risques d'effets secondaires. L'intérêt de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité est connu depuis les années 90 (7). Les premières études ont considéré la spasticité sans tenir compte de la pathologie sous-jacente, puis se sont recentrées sur des pathologies précises : hémiplésies vasculaires, traumatismes

crâniens, infirmité motrice cérébrale... (5,6,14,16) Toutes s'accordent pour souligner l'intérêt de la toxine botulique, avec des critères d'évaluation variables : mesure de la spasticité, amélioration de la fonction, du nursing... Quelques études en ouvert ont également été menées dans la SEP, allant dans le même sens (2,3,6,16).

Le problème thérapeutique posé par la spasticité dans la SEP doit tenir compte du handicap global bien sûr, mais aussi de la qualité de la fonction motrice sous jacente. La spasticité peut effectivement masquer un déficit musculaire massif, elle sera alors utile, notamment lors des transferts avec un verrouillage quadricipital spastique. La place de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité concerne la spasticité focalisée avec comme principales indications :

- Amélioration de la qualité de la marche, lors d'une spasticité focalisée, notamment lors de la spasticité du triceps sural responsable d'un équin et entraînant un accrochage du pied
- Traitement de confort dans le cadre d'une spasticité diffuse dans le but d'améliorer le positionnement au fauteuil et les soins de nursing avec une indication intéressante au niveau des adducteurs de hanche au membre inférieur ou au niveau des fléchisseurs du coude et des adducteurs d'épaule au membre supérieur.

Différent cas de figure peuvent être envisagés.

Le premier concerne les patients présentant un handicap modéré avec des performances de marche largement conservées. Le problème thérapeutique sera bien celui d'une spasticité focale gênante sur le plan fonctionnelle en l'occurrence la marche. Les muscles le plus souvent concernés sont ceux de la loge postérieure (triceps sural, fléchisseurs des orteils...). L'objectif thérapeutique est alors clair, et l'indication sans ambiguïté. Aucune étude de doses n'a jamais été réalisée dans ce contexte, il faut donc se référer aux études précédentes concernant des muscles similaires mais dans un contexte pathologique différent comme pour l'hémiplégie vasculaire ou l'infirme moteur cérébral. Le deuxième cas de figure est celui des personnes lourdement handicapées, confinées au fauteuil. Certains bénéficieront d'un traitement général avec un bon résultat, d'autres

seront gênés par des éléments focaux. Au premier rang de cette spasticité focale se trouve la spasticité des adducteurs qui pose problème pour les soins de nursing et la station assise. Les ischio-jambiers, fléchisseurs du genou, peuvent également être concernés. Au membre supérieur l'injection des fléchisseurs de coude peut faciliter l'habillage et améliorer le confort.

La dernière situation concerne les personnes avec un handicap intermédiaire, et donc un périmètre de marche réduit à quelques mètres. Le déficit musculaire est souvent important, masqué par la spasticité. Cette dernière est donc fonctionnellement utile et doit être respectée car elle permet une petite autonomie de déplacement debout et favorise les transferts. Un traitement général par voie orale ou par pompe de baclofène risque d'être un échec sur le plan de la station debout et de la déambulation avec une perte d'autonomie. Après une analyse clinique précise une injection de toxine sur un groupe musculaire ciblé peut permettre une amélioration du confort en limitant la perte d'autonomie.

Au total la toxine botulique a une place à part entière dans le traitement de la spasticité chez les patients atteints de SEP. Deux situations particulières sont à souligner : l'indication dans la spasticité focale qui ne se discute pas, et le traitement d'un groupe musculaire ciblé dans un contexte de spasticité diffuse pour à la fois améliorer la qualité de vie et préserver la spasticité utile.

## Bibliographie

1. Bakheit AMO, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:198.
2. Bianchi I, Monaldi F, Paolucci S, Iani C, Lacquaniti F. Quantitative analysis of the pendulum test : application to multiple sclerosis patients treated with botulinum toxin. *Funct Neurol* 1999; 14: 79-92
3. Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, Brin MF. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *New Observations. Am J Phys Med Rehab* 1993,72 : 364-368
4. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB et al. Histologic assesment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum toxin injections. *Mov Disorder* 1994; 9: 31-39
5. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:265-269
6. Davis EC, Baenes MP. Botulinum Toxin and spasticity. *J Neurol Neurosurg Psy* 2000; 69: 143-149
7. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 1989;65:208-210
8. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psy* 1995; 58: 232-235
9. Eleopra R, Tugnoli V, Caniatti L, et al. Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion. *Neurology* 1996;46:1158-1160
10. Hyman N, Barnes M, Bhakta et al . Botulinum toxin (dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis : a prospective, randomised, double blind, placebo controlled dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psy* 2000, 68 :707-712

11. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 1994;7:358-366
12. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B (BotB): a double blind, placebo controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997;49:701-707
13. Memin B, Pollak P, Hommel M, et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:212-214
14. Pullman SL, Greene P, Fahn S, et al. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. *Arch Neurol* 1996;53:617-624
15. Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, et al. Neuromuscular effects distant from the site of botulinum injections. *Neurology* 1988; 38:1780-1783
16. Simpson DM. Clinical trial of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle Nerve* 1997 ; S169-S175
17. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varela M, Hashimoto SA, Calne DB. Treatment of spasticity with botulinum toxin : a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512-515