

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1664

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Hélène DESSORT

le 29 Novembre 2019

TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A, BACLOFENE ET RISQUE DE
CHUTES, DYSPHAGIE, PNEUMOPATHIE ET DECES CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE SPASTICITE

Directeur de thèse : Docteur François Montastruc

JURY

Monsieur le Professeur Philippe Marque	Président
Monsieur le Professeur Xavier De Boissezon	Assesseur
Monsieur le Professeur Yves Rolland	Assesseur
Madame le Docteur Charlotte Chotard	Assesseur
Monsieur le Docteur François Montastruc	Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis
 Professeur ARBUS Louis
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
 Professeur BOCCALON Henri
 Professeur BONEU Bernard
 Professeur CARATERO Claude
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur CONTE Jean
 Professeur COSTAGLIOLA Michel
 Professeur DABERNAT Henri
 Professeur FRAYSSE Bernard
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LARENG Louis
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MANELFE Claude
 Professeur MASSIP Patrice
 Professeur MAZIERES Bernard
 Professeur MOSCOVICI Jacques
 Professeur MURAT
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
 Professeur SALVAYRE Robert
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E) Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique
M. BUJAN Louis (C.E) Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie
M. COURBON Frédéric Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie
Mme DÜLY-BÔUHANICK Béatrice Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E) Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E) Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E) Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E) Endocrinologie
M. KAMAR Nassim Néphrologie
M. LARRUE Vincent Neurologie
M. LAUWERS Frédéric Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie
M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette Dermatologie
M. MINVILLE Vincent Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E) Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E) Pharmacologie
M. SERRANO Elle (C.E) Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E) Urologie
M. SUC Bertrand Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie

P.U. - P.H. 2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie
M. BOUNES Vincent Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoît Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick Anatomie
Mme DALENC Florence Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric Urologie
Mme LAPRIE Anne Radiothérapie
M. LAURENT Camille Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe Cardiologie
M. MEYER Nicolas Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein Réanimation
M. SOLER Vincent Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan Physiologie
M. VERGEZ Sébastien Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc Hématologie

P.U. Médecine générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale
M. BOYER Pierre
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie
Mme CLAUDET Isabelle

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSANG Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOLY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Soïène	Histologie embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével et de la reproduction
M. LEPAGE Benoît	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Monsieur le Professeur Philippe Marque

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Physique et de Réadaptation

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury.

Avoir pu bénéficier de votre enseignement dès le début de mon internat a été un privilège.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Xavier de Boissezon

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Physique et de Réadaptation

Vous me faites le grand honneur de siéger parmi les membres du jury et de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Yves Rolland

Directeur de thèse

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gériatrie

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur de pouvoir vous compter parmi les membres du jury.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur François MONTASTRUC

Praticien Hospitalier

Pharmacologie

Merci de la confiance que vous m'avez accordée et de m'avoir permis de réaliser ce travail qui me tient à cœur.

Merci pour votre encadrement et votre soutien au cours de ces années.

Je suis fier d'avoir pu écrire cette thèse sous votre direction.

Madame la Docteur Charlotte CHOTARD

Praticien Hospitalier

Médecine Physique et de Réadaptation

C'est une immense joie pour moi que tu fasses partie de ce jury.

Merci pour tes enseignements, depuis le début de mon internat jusqu'à ce jour.

Merci de ton soutien et de ta bienveillance.

C'est un honneur d'avoir pu travailler à tes côtés.

Merci Jeanne Montastruc, de m'avoir aiguillée puis soutenue dans ce projet, pour tes enseignements et ta sympathie.

Merci à Madame Vanessa Rousseau pour son aide précieuse et ses conseils concernant l'analyse statistique.

Merci à Monsieur Charles Davis pour tes commentaires et corrections linguistiques de mon travail.

A ma famille,

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

Merci mon grand frère chéri, Benoît, pour ta présence, ta bienveillance et ton soutien, tu restes un modèle à mes yeux.

Merci Dominique, pour ta clairvoyance et ton soutien qui m'ont permis d'affronter les épreuves.

Merci à Véronique, Philippe et Marie-Odile, qui êtes présents depuis toujours, même à distance.

A mes amis de toujours,

Merci à Céline, fidèle depuis de nombreuses années et ce malgré la distance, tu m'as toujours éclairé de ta pensée bienveillante. Merci de préserver notre belle et profonde amitié.

Merci à Gaby, partenaire de route depuis la P2, à notre amitié, à toutes ces étapes franchies ensemble mais aussi à tous ces bons moments. A ton courage et à ta force que j'admire. Merci aussi à la famille Sill, à Dominique et un merci céleste à Paule pour leur accueil toujours chaleureux et bienveillant.

Aux Angevins,

Merci Kevin, Bubuch, Auriane, Pauline. Que de bons moments passés ensemble pendant l'externat.

Merci Benjamin pour la patience et la gentillesse dont tu as toujours fait part, merci de préserver ce lien que nous gardons encore.

Aux Toulousains,

Merci Loulou, neurologue trop stylé, jamais perdu de vu depuis notre arrivée dans la ville rose, merci pour ton grain de folie.

Merci Yanou, pour ta présence, ta finesse d'esprit, pour ton soutien et ton aide précieuse depuis 4 ans. Sans toi je n'aurais jamais pu pédaler autant.

Merci Kreutzer, pour les rires, Narbonne, la découverte de la zithologie, merci pour ton soutien sans faille et ta présence.

Merci à Marine, Justine et Kevin pour tous les bons moments passés ensemble.

A Morgane et Audrey, mes infirmières préférées, vous m'avez tellement appris, merci !

Merci à tous mes co-internes de MPR et des autres spécialités avec qui j'ai pris plaisir à apprendre et travailler ; merci Ahmed, partenaire de galère, pour ton oreille toujours attentive ; merci Clémence B. pour ces moments passés ensemble et pour ton écoute ; merci Pr Julia pour ta patience, ta bonne humeur et ton caractère de feu.

A tous ceux qui m'ont tant appris,

Merci aux services de MPR de Rangueil, Albi et Paul Dottin.

Merci à Chantal, Mounir, Slim et Thierry de m'avoir enseigné et fait aimer la rhumatologie.

Merci aux services de neuro-inflammatoire et neurovasculaire du CHU de Toulouse pour les enseignements de qualité. Un remerciement particulier à Fleur, pour ta pédagogie, ta douceur et tes qualités humaines.

Merci Virgile de m'avoir fait découvrir une autre vision de la MPR

Je remercie chaleureusement l'équipe du CHAC. Merci Charlotte et Jean-Jacques du fond du cœur. Ariège terre courage mais aussi terre de partage et de joie.

Merci au Dr Voisin, merci Thomas et Mathieu, pour votre soutien sans limite et vos enseignements.

Merci à tous mes maîtres de MPR avec qui j'ai travaillé et qui ont tous participé - et participent encore - à m'enseigner la MPR.

Et à tous ceux j'oublie qui ont été là de près ou de loin, merci.

.

Sommaire

I. Introduction : La spasticité	15
a. Définition et physiopathologie de la spasticité.....	15
b. Evaluation de la spasticité.....	17
c. Moyens thérapeutiques.....	19
d. Traitements médicamenteux	19
e. Traitements chirurgicaux.....	23
II. Effet indésirable et pharmacovigilance.....	27
a. Effet indésirable	27
b. Pharmacovigilance	27
III. Spécificités et enjeux de la prise en charge de la spasticité chez le sujet âgé.....	28
a. Spasticité du sujet âgé	28
a. Spécificités de la prise en charge du sujet âgé	29
IV. Contexte et Problématique de l'étude.....	31
V. Etude : Botulinum Toxin A, Baclofen and the Risk of Falls, Dysphagia, Pneumonia, or Death among Patients with Spasticity.....	35
What this paper adds:	36
Abstract	37
Introduction	38
Methods.....	39
Results	40
Discussion	41
Conclusion.....	43
Article information	49
VI. Remarques complémentaires par rapport à l'étude.....	50
VII. Conclusion	51
Annexes.....	53
Références	56

I. Introduction : La spasticité

a. Définition et physiopathologie de la spasticité

D'après la définition de Lance en 1980, la spasticité est un trouble moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe myotatique d'étirement, et par une augmentation des réflexes ostéotendineux, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement.(1) L'hypertonie spastique survient après une atteinte du système nerveux central (encéphale ou moelle épinière) lors de l'atteinte du neurone moteur supérieur. Elle rentre dans le cadre des signes dits « positifs » du syndrome pyramidal avec les réflexes ostéotendineux (ROT) vifs, diffus et polycinétiques, les dystonies et les syncinésies. Le déficit moteur, partiel ou complet, constitue le signe « négatif » du syndrome pyramidal.

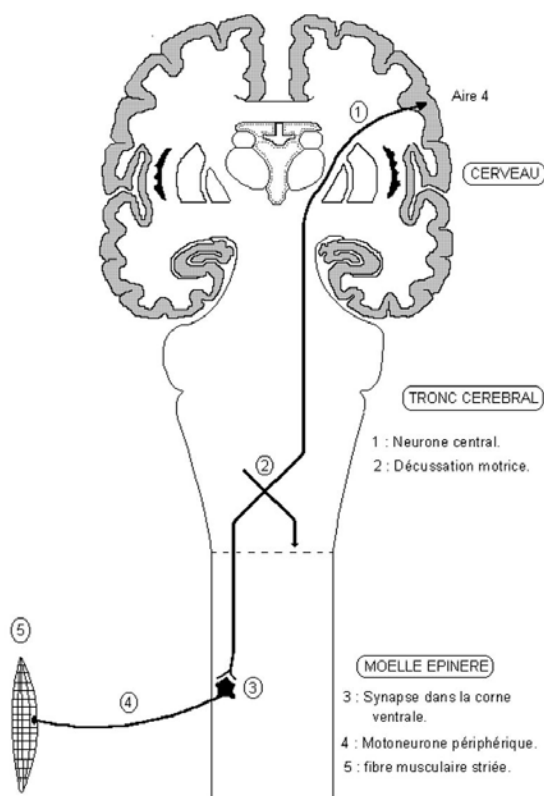


Figure 1 : Organisation générale de la voie pyramidale (polycopié Dr. Bertrand Boutillier et Pr. Gérard Outrequin)

La majoration du réflexe d'étirement est conséquence d'une réorganisation progressive des connexions spinales. Suite à l'atteinte du motoneurone supérieur, on observe une repousse axonale et une libération du réflexe myotatique et des phénomènes de facilitation avec une diminution des contrôles inhibiteurs et augmentation du contrôle facilitateur.(2)

Sur un plan histologique, survient une atrophie concernant surtout les fibres de type II (fibres musculaires « blanches » dites phasiques, peu vascularisées) ayant un rôle dans la régularisation des mouvements actifs, avec alors une prédominance de fibres de type I (fibres musculaires « rouges » dites fibres toniques, très vascularisées) qui sont responsables de la résistance à l'étirement. En parallèle s'effectue un raccourcissement du muscle par un raccourcissement et une diminution du nombre de sarcomères.(3)

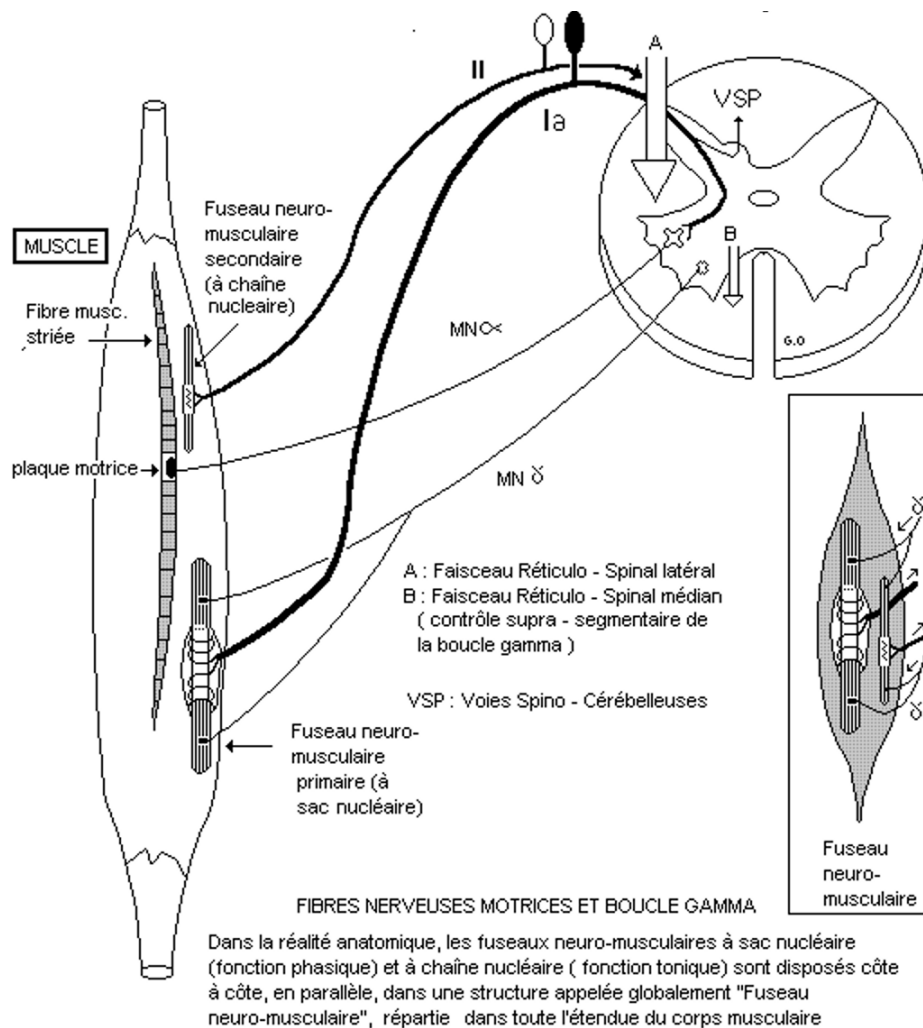


Figure 2 : Réflexe médullaire segmentaire : le réflexe myotatique de Sherrington (polycopié Dr. Bertrand Boutillier et Pr. Gérard Outrequin)

Les étiologies de la spasticité sont principalement représentées par les lésions cérébrales (en premier lieu les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les traumatismes crâniens, les tumeurs, la sclérose en plaques (SEP), et la paralysie cérébrale) et les lésions médullaires (traumatisme, SEP).

b. Evaluation de la spasticité

Parfois, la spasticité est un symptôme utile dans la mesure où elle supplée à la perte de force musculaire. Néanmoins, dans la plupart des cas elle peut devenir excessive et gênante. Une évaluation rigoureuse du symptôme est donc nécessaire afin de ne pas traiter à tort. Il convient d'évaluer si la spasticité est la cause principale de la gêne et de caractériser l'atteinte localisée ou diffuse de la spasticité. Enfin, il ne faut pas oublier de rechercher une éventuelle épine irritative pouvant majorer les phénomènes de spasticité, les plus fréquentes étant les escarres ainsi que les infections et lithiases urinaires.(4)

L'évaluation de la spasticité s'effectue lors d'un examen clinique rigoureux et complet comprenant un examen orthopédique ostéo-articulaire, un testing musculaire et un examen de la sensibilité. La spasticité s'évalue à l'aide d'échelles analytiques du tonus musculaire, les deux les plus communément employées sont :

- L'échelle d'Ashworth modifiée (cf Annexe 1) est la plus utilisée mais a une spécificité limitée, celle-ci évaluant autant les contractures et les rétractions musculo-tendineuses que le tonus musculaire.
- L'échelle de Tardieu (cf Annexe 2), qui est plus sélective en prenant en compte la posture et la vitesse d'étirement et qui présente une meilleure reproductibilité inter examinateur.

L'examen doit ensuite être complété par la recherche du retentissement de la spasticité : existence de rétractions musculo-tendineuses en mesurant les amplitudes articulaires,

l'évaluation de la douleur (à l'aide d'échelle type EVA), la gêne aux mouvements actifs de préhension et/ou de marche (utilisation d'échelles cliniques comme le Box and Block test, le Motor Activity Log, et le Frenchay Arm Test pour le membre supérieur, la vitesse de marche et les analyses cinématiques pour le membre inférieur) et la gêne au nursing (évaluée par la Disability Assessment Scale).(5)

Après ces évaluations, il convient de définir une liste d'objectifs qui permet de fonder une stratégie thérapeutique, en accord avec le patient et/ou les aidants principaux. Ceux-ci ont principalement pour rôle de limiter les déformations orthopédiques et leurs conséquences (troubles posturaux, positionnement, atteinte cutanée), d'obtenir un but fonctionnel (marche, préhension) et d'améliorer le confort (douleur, nursing). La figure 3 ci-dessous résume la procédure d'évaluation de la spasticité.

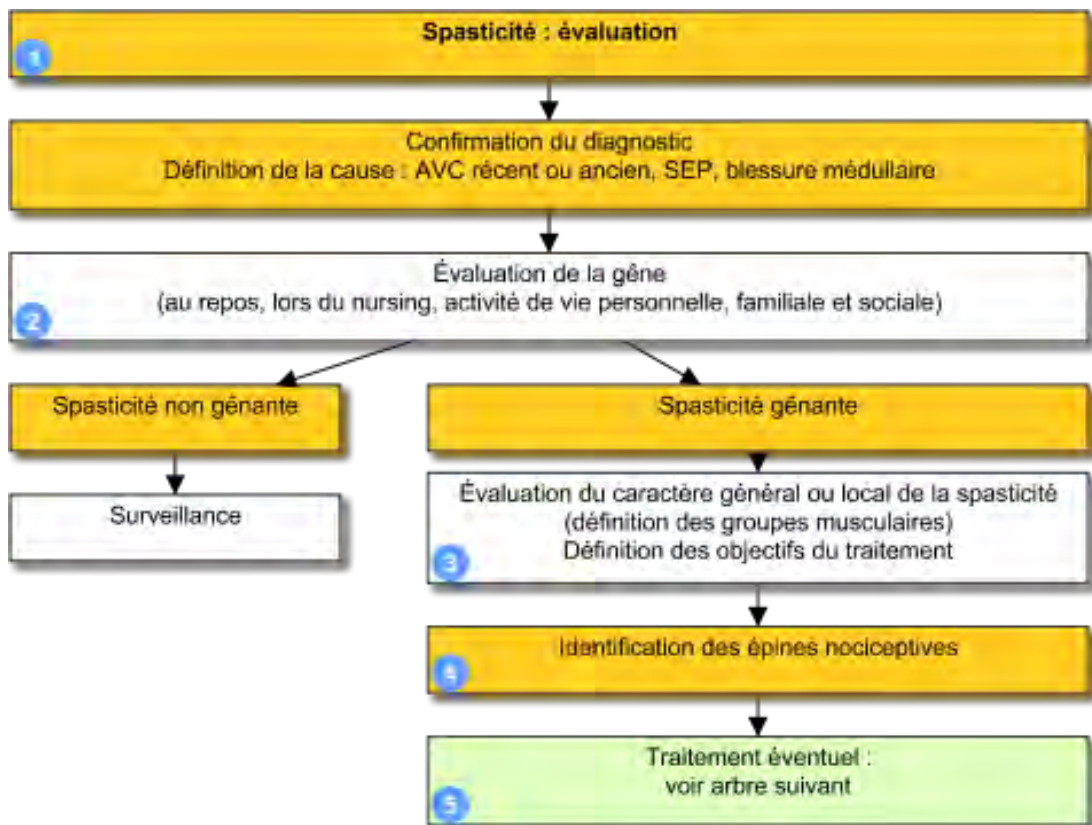


Figure 3 : Evaluation de la spasticité (source : vidal.fr)

Après instauration d'un traitement, le suivi du patient doit être systématiquement réalisé afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de celui-ci selon les objectifs initialement fixés. Cette évaluation peut être faite à l'aide d'une échelle de réalisation d'objectif comme la Goal Attainment Scaling (cf Annexe 3).(6) Le suivi est d'autant plus important que la spasticité varie en fonction de l'état de santé du patient, peut s'aggraver lors d'épisodes infectieux, de troubles digestifs, d'états douloureux qu'il conviendra de traiter. Par ailleurs, le tableau clinique peut être modifié par l'évolution naturelle. Celle-ci peut se faire vers une aggravation de la symptomatologie du fait du déséquilibre postural que la spasticité engendre entre les muscles hypertoniques et déficitaires.

c. Moyens thérapeutiques

La spasticité requiert une approche multidisciplinaire et les traitements envisageables sont multiples.(7,8) Il existe actuellement plusieurs traitements, médicamenteux ou chirurgicaux, qui permettent de lutter contre la spasticité. Ceux-ci viennent en complément d'un programme thérapeutique qui associe à des degrés divers : kinésithérapie, ergothérapie, appareillage (orthèses), auto-rééducation, ...

d. Traitements médicamenteux

Les médicaments couramment utilisés pour le traitement de la spasticité sont :

- Ceux agissant sur le système γ -aminobutyrique acide (GABA)ergique : baclofène et benzodiazépines
- Ceux agissant sur le système α 2adrénergique : Tizanidine
- Et ceux qui bloquent la libération de calcium dans le muscle : Dantrolène

Baclofène par voie orale

Le baclofène est un analogue structural GABA (Acide Gamma Amino-Butyrique), il inhibe les réflexes rachidiens monosynaptiques et polysynaptiques.(9) Il se lie au récepteur GABA_B,

qui est couplé aux canaux calciques et potassiques. La membrane au niveau du site présynaptique est hyper polarisée et inhibe l'afflux de calcium, ce qui entraîne une diminution de libération de neurotransmetteurs dans les voies spinales excitatrices et une diminution de l'activité des neurones moteurs alpha. De plus, la liaison postsynaptique sur le terminal afférent augmente la conductance du potassium, hyperpolarise la membrane et renforce l'inhibition présynaptique.

Les effets indésirables les plus fréquents du baclofène comprennent : la faiblesse musculaire, la sédation, la confusion, les troubles mnésiques et de l'attention.(10) Ils surviennent majoritairement lors de l'instauration du traitement, d'une augmentation trop rapide de la posologie ou bien en cas de posologie trop élevée.(10,11) Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées ce qui nécessite des précautions chez cette catégorie de patients.(12) L'abaissement du seuil épileptogène en fait un traitement difficile à utiliser chez des patients épileptiques et cérébrolésés. Enfin, une vigilance doit être observée lors de l'arrêt du traitement qui peut entraîner un syndrome de sevrage, parfois léthal.

Baclofène intrathécal (BIT)

Le BIT correspond à une instillation continue de baclofène via une pompe implantée sous la surface abdominale et attachée à un cathéter intrathécal dans les espaces sous-arachnoïdiens lombaires. Cette technique utilisée depuis les années 1980 est indiquée dans le traitement symptomatique de la spasticité chronique sévère d'origine médullaire ou secondaire à une infirmité motrice d'origine cérébrale de l'enfant ou de l'adulte. Son avantage principal est de limiter les effets indésirables centraux du baclofène par une action directe sur la moelle épinière. Les pompes à baclofène sont programmables, leur effet anti-spastique est donc titrable et réversible.

Les principaux inconvénients de cette thérapeutique sont tout d'abord le risque de complications per-opératoire élevé ainsi que de complications tardives. Il faut notamment se méfier du surdosage en baclofène et du syndrome brutal de sevrage se manifestant par les symptômes suivants : malaise, hypertension artérielle ou hypotension majeure, augmentation de la spasticité, prurit diffus.

Tizanidine

Ce traitement n'a actuellement pas l'AMM en France et fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans l'indication du traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements antispastiques.

La tizanidine est un myorelaxant à action centrale en stimulant les récepteurs alpha2-adrénergiques pré-synaptiques, ce qui entraîne une inhibition de la libération d'acides aminés neuro-exciteurs (aspartate, glutamate) en pré-synaptique. La transmission du signal polysynaptique au niveau interneuronal rachidien, qui est responsable du tonus musculaire excessif, est donc inhibée.

Les effets indésirables principaux sont : la sédation, l'asthénie, les vertiges, l'hypotension, la bradycardie, la faiblesse musculaire, la sécheresse buccale, les troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une augmentation des transaminases. Lors de l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage peut survenir avec une hypertension et une tachycardie de rebond.

Dantrolène

Le Dantrolène est indiqué dans le traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémipariés, aux parapariés et à la sclérose en plaques.(13)

Contrairement aux thérapeutiques évoquées ci-dessus, le Dantrolène a des propriétés myorelaxantes avec une action directe sur la fibre musculaire striée en inhibant le couplage excitation-contraction en réduisant la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique. Il ne modifie pas la conduction nerveuse ni la transmission neuromusculaire. Cette molécule est très peu prescrite pour la faiblesse musculaire qu'elle entraîne et de par son risque hépato-toxique important nécessitant une surveillance régulière du bilan hépatique. Par ailleurs, l'ancienneté des études et leurs niveaux de preuve insuffisants ne permettent pas de recommander cette thérapeutique sur les données de la littérature.

Autres thérapeutiques orales

D'autres traitements, utilisés en pratique courantes, n'ont pas l'AMM dans le traitement de la spasticité. C'est notamment le cas des benzodiazépines (clonazépam, tetrazépam, diazépam). Les benzodiazépines sont des agonistes GABA_A qui favorisent l'ouverture du canal chlore, ce qui déclenche une libération de chlore et entraîne une inhibition présynaptique dans la moelle épinière (cf figure 3).(14)

Aucune preuve ne permet de les recommander sur les données de la littérature. De plus, leurs effets indésirables, fréquents, sont des facteurs limitant de leur utilisation : sédation, confusion, risque de syndrome de sevrage.

Les injections intra-musculaires de toxine botulique de type A

La toxine botulique de type A est la neurotoxine la plus puissante chez l'humain, elle est produite par une bactérie anaérobie : *Clostridium Botulinum*. La toxine botulique de type A inhibe la transmission neuromusculaire en bloquant la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques, en clivant la SNAP-25, une protéine impliquée dans le stockage et la libération de l'acétylcholine à partir des vésicules

situées dans les terminaisons nerveuses. Après environ douze semaines, de nouvelles terminaisons nerveuses se forment et les connexions se rétablissent.

Ses premières utilisations thérapeutiques ont eu lieu dans les années 1980 pour le strabisme puis ses indications se sont ensuite étendues pour toutes les manifestations focales d'hyperactivité musculaire (dystonie cervicale, blépharospasme...). Dans l'indication de la spasticité, elle est injectée en intra musculaire dans les muscles cibles à l'aide d'un guidage électromyographique ou échographique. L'effet clinique de la toxine est observé à partir du quatrième jour post injection et son efficacité optimale se retrouve après un mois. L'efficacité clinique perdure alors généralement pendant trois à six mois.

La fréquence des injections est limitée à tous les 3 mois pour éviter ou retarder le développement d'une résistance au traitement due à la formation d'anticorps dirigés contre la toxine botulique.

Les effets indésirables peuvent être liés localement au site d'injection : douleurs, ecchymoses, faiblesse musculaire. Plus rarement on peut observer un syndrome pseudo-grippal ainsi qu'un syndrome « botulisme like » dans les jours suivant l'injection (faiblesse musculaire généralisée). Certains effets indésirables rares liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration ont été rapportés et ont conduit à de très rares cas de décès suite parfois à une dysphagie, une pneumopathie d'inhalation chez des patients ayant reçu des doses importantes de toxine botulique ou avec des comorbidités.(15,16)

e. Traitements chirurgicaux

Classiquement, la prise en charge chirurgicale de la spasticité est envisagée dans le cadre d'une spasticité gênante et résistante à la prise en charge médicale et rééducative, en l'absence d'épine irritative. Elle ne s'envisage que dans une évaluation et une décision multidisciplinaire entre chirurgiens, médecins rééducateurs et autres spécialistes dans la prise en charge du patient

médullo ou cérébro-lésé. Nous allons ici citer sans les développer les différentes techniques existantes :

Techniques neurochirurgicales

- Conservatrices : le baclofène intrathécal
- Non conservatrices : interruptions sélectives
 - o Neurotomie sélective
 - o Radicotomie dorsale
 - o Myélotomie
 - o DREZotomie (*dorsal root entry zone*)

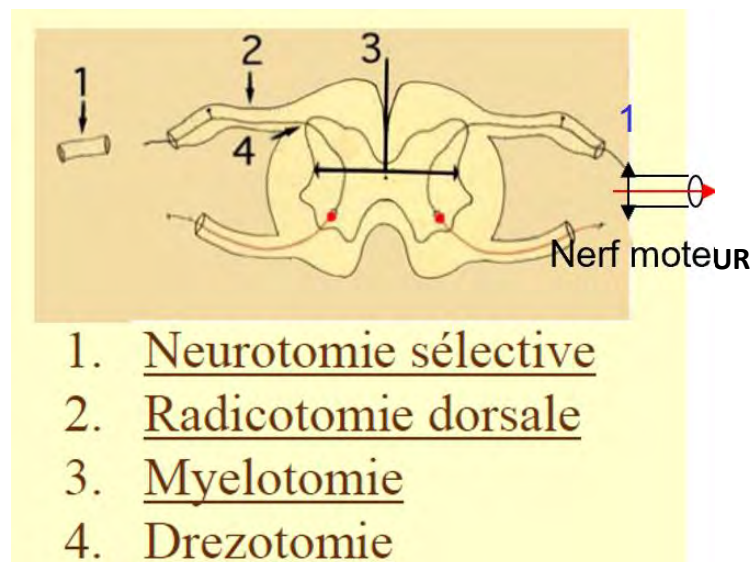


Figure 4 : Illustration des différentes localisations cibles des techniques neurochirurgicales de la spasticité

(Source : Polycopié du Docteur Luc Bauchet – CHU Nîme-Montpellier)

Techniques chirurgicales orthopédiques

Elles jouent un rôle important dans les cas où les déformations neuro-orthopédiques sont fixées. L'objectif de la chirurgie orthopédique dans ce cadre-là est d'obtenir une correction biomécanique du système musculo squelettique. La chirurgie musculo-tendineuse comprend les allongements tendineux, les ténotomies ainsi que les transferts musculo-tendineux. La chirurgie ostéo-

articulaire comprend les ostéotomies correctrices, les arthrodèses et les épiphysiodèses pour les membres inférieurs, les arthrodèses rachidiennes pour la correction des scolioses neurologiques.

Les différentes stratégies thérapeutiques possibles en cas de spasticité gênante sont résumées dans le schéma ci-dessous. (cf Figure 5)

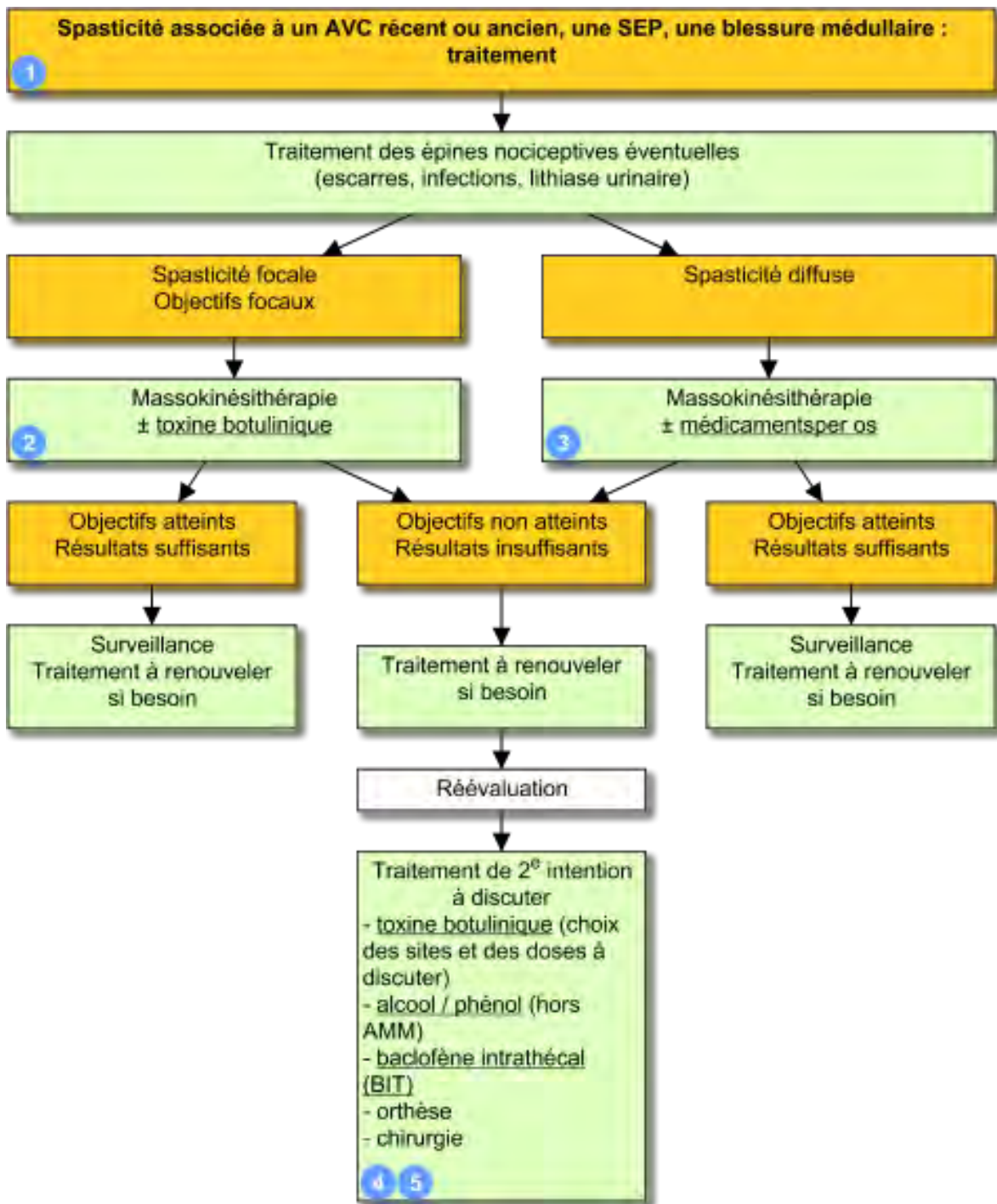


Figure 5 : Traitement de la spasticité (source : vidal.fr)

II. Effet indésirable et pharmacovigilance

a. Effet indésirable

Un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».(17)

Selon l'OMS, un effet indésirable est considéré comme étant grave lorsque celui-ci a nécessité une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci, a mis la vie en danger, a entraîné un décès, une invalidité ou incapacité durable ou importante ou une anomalie ou malformation congénitale.

b. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est définie comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré ».

Les médicaments sont commercialisés depuis plusieurs siècles, mais ce n'est que depuis les années 1960 que la pharmacovigilance s'est développée dans le but de contrôler la sécurité d'emploi des médicaments avant et après leur commercialisation.

En 1968, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a instauré un programme international de pharmacovigilance qui est exécuté depuis 1978 par un centre international de pharmacovigilance, le WHO UMC (World Health Organisation, Uppsala Monitoring Centre) qui centralise les données relatives aux effets indésirables, récoltées par les centres nationaux de pharmacovigilance.

En France, le système de pharmacovigilance est représenté par l'ANSM à l'échelle nationale, et par les ARPV (Agence Régionale de PharmacoVigilance) à l'échelle régionale. Ce système national s'intègre ensuite dans l'organisation européenne de pharmacovigilance (groupe de travail européen de pharmacovigilance/eudravigilance) et de l'évaluation du médicament (agence européenne du médicament : EMA). Enfin à l'échelle internationale, l'OMS dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center).

III. Spécificités et enjeux de la prise en charge de la spasticité chez le sujet âgé

a. Spasticité du sujet âgé

Les pathologies les plus couramment pourvoyeuses de spasticité chez la personne âgée sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les démences mixtes avec participation vasculaire, les lésions médullaires et la sclérose en plaque.(18)

La spasticité chez le patient âgé s'intègre dans une entité nosologique plus large que constitue l'Hypertonie Déformante Acquise (HDA) qui inclue aussi l'hypertonie extrapyramidale et les paratonies. L'HDA est définie comme « toute déformation articulaire, avec réduction d'amplitude articulaire et augmentation de la résistance à la mobilisation passive, quelle qu'en soit la cause et à l'origine d'une gêne fonctionnelle, d'un inconfort et de toute autre limitation dans les activités de la vie quotidienne ».(19) L'HDA est fréquente, avec une prévalence estimée à 22% en institution en France.

L'hypertonie extrapyramidale résulte d'une atteinte au niveau du système cérébral dopaminergique nigro-strié et plus largement du système extrapyramidal (aires motrices du cortex cérébral, noyaux gris centraux (striatum, palladium, thalamus, noyau sous-thalamique)

et la réticulée du tronc cérébral). Les étiologies les plus fréquentes sont les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, les atteintes vasculaires cérébrales et le syndrome extrapyramidal iatrogénique, principalement par les traitements neuroleptiques. (20)

La paratonie a été définie en 2006 par un groupe international d'experts comme « une hypertonie involontaire avec une résistance et variable à l'étirement passif dans toutes les directions. » (21) Les paratonies ont été décrites dans les démences dégénératives, vasculaires et mixtes ainsi que chez les cérébrolésés (traumatisé crânien, post anoxique, ...) ainsi que dans certains tableaux de dépression.(22) Ces trois types d'hypertonie sont souvent intriqués chez le patient gériatrique et doivent donc être pris en compte lors de la réflexion thérapeutique.

Les complications liées à l'HDA sont multiples : douleurs, atteintes cutanées, dépendance fonctionnelle, problématique de positionnement et d'installation au fauteuil et au lit, difficultés pour les soins par l'aidant... En termes de santé publique, ces complications entraînent une augmentation de la quantité de soins et un surcoût. L'absence de consensus thérapeutique et d'arbre décisionnel dans cette indication rend l'accès aux soins compliqué pour cette population de patients.

a. Spécificités de la prise en charge du sujet âgé

De par le vieillissement physiologique différentiel et l'existence ou non de pathologies associées, la population gériatrique forme un ensemble très hétérogène.

L'évaluation globale du statut du patient, notamment de sa fragilité est importante à prendre en compte avant toute intervention. La fragilité peut se définir comme une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. C'est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs (incapacités, chutes, hospitalisations, entrée en institution,...).(23) Les critères de Fried permettent de détecter cette

fragilité si leur nombre est supérieur à trois (cf annexe 5). En cas d'identification de facteurs de risque de fragilité, il conviendra de les prendre en charge si possible en prévention d'une perte d'autonomie : prise en charge diététique, exercice physique adapté...

Sur un plan physiologique, on observe avec l'âge une modification du système locomoteur : diminution de la force musculaire et de l'extensibilité des tissus musculaires et conjonctifs, altération de la proprioception, diminution des amplitudes articulaires, altération des capacités cardiovasculaires et respiratoires à l'effort, troubles sensoriels (vision, audition). Tous ces phénomènes sont à prendre en compte lors de l'évaluation et de la prise en charge du patient.

Par ailleurs, l'existence fréquente de troubles cognitifs associés (déficit mnésique, troubles phasiques et praxiques, atteinte des fonctions exécutives, ...) influe sur les capacités d'acquisition d'information ou de réalisation de certaines tâches et rend donc difficile certaines prises en charge, par exemple en séance de rééducation.

Sur un plan pharmacologique, le vieillissement physiologique et les comorbidités modifient le rapport bénéfice-risque des médicaments par rapport à une population jeune. La polypathologie justifie la prescription de traitements multiples, mais la polymédication est le principal facteur de risque de iatrogénie, pourvoyeuse de morbi-mortalité.(24) Enfin, chez cette population, on observe des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement physiologique. Celles-ci touchent la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments et nécessitent des adaptations posologiques et des précautions d'emploi.

IV. Contexte et Problématique de l'étude

Les injections intra musculaire de toxine botulique et le baclofène par voie orale sont des thérapeutiques couramment utilisées dans le traitement de la spasticité. Ces thérapeutiques s'envisagent selon le caractère localisé ou diffus de la spasticité et selon l'étiologie. (cf Figure 5)

La toxine botulique est recommandée dans le traitement de première intention de la spasticité focalisée ou multi-focalisée chez l'adulte et est utilisée depuis les années 2000 en France.(25) Les résultats en termes d'efficacité et de tolérance chez l'adulte en font un traitement de première intention.(26–28) Néanmoins, les effets indésirables de celle-ci ont été peu étudiés, les études réalisées ne portant que sur des effectifs limités de patients et sur une durée courte.(27,29)

Un risque de diffusion systémique de la toxine botulique et d'effets indésirables graves a été mis en évidence dans l'étude de pharmacovigilance de Coté et al. en 2005. Celle-ci répertoriait les déclarations d'effets indésirables de la toxine botulique aux Etats-Unis entre 1989 et 2003.(15) Au total, 1437 cas ont été répertoriés (406 dans une indication thérapeutique et 1031 dans une indication cosmétique). Parmi les 406 cas avec indication thérapeutique, 217 ont été considérés comme graves (selon la définition de l'OMS), dont 28 décès. Aucun effet indésirable grave n'a été retrouvé dans les cas d'utilisation cosmétique. Cette étude suggère une probable relation dose-effet et une influence des pathologies associées.

Suite à cette étude, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a procédé en 2006 à l'évaluation des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection.(30) Des cas de faiblesse musculaire excessive, de dysphagie pouvant conduire à une pneumopathie d'inhalation d'évolution fatale ont été rapportés. A la suite de ces résultats, les professionnels injecteurs ont été informés du risque présenté et les informations contenues

dans le résumé des caractéristiques des produits contenant de la toxine botulique A ont été modifiées. Aux États-Unis, en janvier 2008, le Public Citizen Health Research Group (un groupe de défense des consommateurs basé à Washington) a requis à la Food Drug Administration (FDA) la mise en place d'une « Black Box Warning » sur les étiquettes de produits contenant de la toxine botulique. La « Black Box Warning » correspond à un avertissement encadré sur les emballages de médicament spécifiant un risque d'effet indésirable grave. Associé à cela, ils ont exigé que chaque patient reçoive une brochure avant les injections, avertissant du risque de diffusion systémique de la toxine botulique au-delà du site d'injection avec un risque potentiel de dysphagie, de pneumonie et de décès.(31)

Dans le cas d'une spasticité généralisée, les médicaments par voie orale sont souvent utilisés en traitement de première intention.(25) Seul le baclofène et la tizanidine ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité évaluée par le score d'Ashworth.(32) Il n'y a toutefois, pour le moment, pas d'argument pour une amélioration sur le retentissement fonctionnel de la spasticité.(25) Bien que ces médicaments soient utilisés depuis des décennies, leur efficacité reste discutée. Plusieurs revues de la littérature ont montré un faible pourcentage d'études de bonne qualité ainsi qu'une preuve d'efficacité très modérée du baclofène dans le traitement de la spasticité.(32–34) En terme de tolérance, la revue de littérature de Dario et al. sur le traitement par baclofène oral dans l'indication d'une spasticité d'origine rachidienne a montré que l'incidence de tous les effets indésirables se situerait entre 10 et 75%.(35) La majorité des effets indésirables retrouvés ne sont pas graves (sommolence, faiblesse généralisée,...), la plupart sont liés à la dose et sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement. Ils se manifestent principalement chez les patients présentant des lésions cérébrales et chez les personnes âgées.

Concernant la prise en charge de la spasticité du patient âgé, celle-ci reste à l'heure actuelle mal définie avec une absence de consensus et d'arbre décisionnel.(36) Les

thérapeutiques médicamenteuses ont une place réduite étant pourvoyeuses d'iatrogénie avec un risque d'effets indésirables parfois sévères. C'est notamment le cas pour le baclofène, souvent utilisé en première intention en thérapeutique orale dans le cadre d'une spasticité diffuse. L'étude en cross-over de Hulme et al. a observé la tolérance et la pharmacocinétique du baclofène oral chez 12 sujets âgés comparativement à 12 sujets jeunes.(12) En terme de tolérance, des effets indésirables (faiblesse généralisée) n'ont été retrouvés que dans le groupe des sujets âgés et ont nécessité l'arrêt du traitement. Sur le plan pharmacocinétique, un pic plasmatique similaire a été retrouvé pour une même dose de baclofène oral chez les deux groupes. L'hypothèse pour expliquer cette différence de tolérance serait une sensibilité accrue au baclofène chez les personnes âgées. Enfin, le baclofène est un médicament avec un effet anticholinergique, classé de niveau 2 (moyen) sur l'Anticholinergic Risk Scale.(37) L'effet anticholinergique est reconnu comme à risque dans la population gériatrique, notamment de chutes, dysphagie, et de démence.(38–40)

De par la mauvaise tolérance des traitements médicamenteux, la difficulté d'accès aux traitements chirurgicaux et le caractère le plus souvent localisé de la spasticité, les injections intra-musculaires de toxine botulique semblent avoir un intérêt dans la population gériatrique. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à son utilisation et au risque d'effets indésirables dans cette population.(41) Il n'existe aucune recommandation spécifique pour l'utilisation chez le sujet âgé, seules des doses plus faibles sont préconisées lors de la première injection, d'autant plus chez des patients présentant des comorbidités.

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité réaliser une étude de pharmacovigilance afin d'analyser les effets indésirables reportés pour toxine botulique et le baclofène oral dans l'indication de la spasticité et de comparer leur profil de risque pour quatre effets indésirables d'intérêt que sont les chutes, dysphagies, pneumopathies et décès chez l'adulte et la personne âgée, par une méthode de disproportionnalité.(42). Cette étude a été réalisée à partir du recueil

des effets indésirables de la base de données internationale de pharmacovigilance. Nous avons sélectionné ces quatre effets indésirables car pourvoyeurs de morbi-mortalité, notamment chez le sujet âgé, et déjà décrits pour la toxine botulique et suspectés pour le baclofène de par ses mécanismes pharmacologiques (faiblesse musculaire, action anticholinergique...).

Cette étude est actuellement en cours de révision dans la revue « *Annals of Physical Medicine and Rehabilitation* ».

V. Etude: Botulinum Toxin A, Baclofen and the Risk of Falls, Dysphagia, Pneumonia, or Death among Patients with Spasticity

Hélène Dessort¹, Jeanne Montastruc², Philippe Marque¹, Vanessa Rousseau⁴, François Montastruc^{4,5}

1. Service de Médecine Physique et de Réadaptation, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.
2. Centre Paul Dottin ASEI, Pediatric Rehabilitation Center, Toulouse, France
3. Department of Medical and Clinical Pharmacology, Centre of PharmacoVigilance and Pharmacoepidemiology, Toulouse University Hospital, Faculty of Medicine, Toulouse, France
4. INSERM, UMR 1027 Pharmacoepidemiology, Assessment of Drug Utilization and Drug Safety, CIC 1426 - University Paul Sabatier Toulouse, Toulouse, France

Corresponding author:

Dr François Montastruc

Department of Medical and Clinical Pharmacology, Toulouse University Hospital, Faculty of Medicine
37 allées Jules-Guesde 31000 Toulouse, France

Tel : +335-61-14-59-60 Fax : +335-61-25-51-16

E-mail: francois.montastruc@uiv-tlse3.fr

Short title: Adverse drug reactions of botulinum toxin type a and baclofen

Text words: 2288/3500

Abstract: 289/300

References: 26/40

Key words: Botulinum toxin type A, baclofen, spasticity, adverse drug reaction, drug safety, elderly.

September 29, 2019

What this paper adds:

- In adults with spasticity, a significant association is suggested between intramuscular injections of BoNT-A and dysphagia, pneumonia and death compared to oral baclofen.
- The risk differences between intramuscular injections of BoNT-A and oral baclofen in elderly patients was less important in the sub-group of elderly patients with spasticity.

Abstract

Background: Intra muscular injections of botulinum toxin type A (BoNT-A) and oral baclofen are commonly used in spasticity treatment, but the safety profile of each drug compared to the other and their tolerance in the elderly are not well known. Therefore, we aimed to investigate whether BoNT-A used in patients, particularly in elderly, with spasticity was associated with an increased risk of reporting dysphagia, falls, pneumonia and death when compared to baclofen.

Methods: We performed an observational study within Vigibase®, the WHO's global database of individual case safety reports, from 2008 to 2018 to compare the cases of four adverse drug reactions (ADRs) of interest reported in patients with spasticity exposed to intramuscular injection of BoNT-A with those reported in patients exposed to oral baclofen. We conducted a disproportionality analyse allowing the estimation of reporting odds ratios along with their 95% confidence interval of the exposure odds among spontaneous reporting of side effects to the exposure odds among other reported side effects. Secondary analyses were performed according to age group.

Results: We found 409 cases for BoNT-A and 575 cases for baclofen with respectively 106(25.9%) and 33(5.7%) ADRs of interest. Compared with baclofen, the use of BoNT-A was associated with an increased risk of reporting dysphagia (ROR 10.3; 95% CI 5.3 – 23.1), pneumonia (ROR 4.03; 95% CI 1.6 – 10.6) and death (ROR 10.8; 95% CI 3.4 – 4.8). In patients of 65 years and older, we found an increased risk of reporting dysphagia (ROR 6.39; 95%CI 2.31-20) and falls (ROR 3.94; 95%CI 1.16-15.08).

Conclusions: Our study suggests a higher risk of dysphagia, pneumonia, and death using BoNT-A than baclofen. This over-risk decreases in the elderly, suggesting that the safety profile of baclofen is worse in elderly patients than younger patients.

Introduction

Intra muscular injections of botulinum toxin type A (BoNT-A) and oral baclofen are both recommended for spasticity treatment and first received Food and Drug Administration (FDA) approval for therapeutic use in 1989 and 1965 respectively.(43,44) Safety data on these two drugs has been provided by randomized clinical trials, but the safety profile of each drug compared to the other is not known. Furthermore, in clinical studies, elderly patients are not well represented.(41) Some studies have suggested an increased need of spasticity management in this population.(12,41) Therefore, concerns emerged related to use of each drug in this population. They have a potential higher risk of adverse drug reactions (ADRs) especially about BoNT-A since the Black Box warning by FDA in 2008.(31,45)

BoNT-A blocks acetylcholine released from the presynaptic terminals of the neuromuscular junction, thus reducing muscle contraction.(46) Baclofen is a structural analogue of GABA, it depresses all types of spinal neurons and inhibits monosynaptic and multisynaptic reflex activity.(47) These pharmacological mechanisms of BoNT-A and baclofen could explain ADRs associated with their uses such as dysphagia, pneumonia, and falls. Most of the ADRs associated with the two drugs have been described separately in spasticity indications, but we don't know if there is an over-risk of using one anti-spastic treatment over the other, especially in the elderly.(11,12,41,48) We choose these four ADRs because they are often highlighted in pharmacological studies about BoNT-A and could be trained by current known ADRs of baclofen (weakness, drowsiness, somnolence, nausea, confusion...).(11,15,33,49) They also have an impact on clinical practice because they are indicators of morbidity and mortality, especially in elderly.(14–16)

We investigated whether BoNT-A used in patients for spasticity treatment is associated with an increased risk of reporting dysphagia, pneumonitis, falls, or death when compared to baclofen using Vigibase the World Health Organization (WHO) global Individual Case Safety Report (ICSR) database. Afterwards, we stratified this analysis for the elderly (≥ 65 years).

Methods

We performed a disproportionality analysis using VigiBase®, the largest pharmacovigilance database, including more than 21 million reported Individual case safety reports (ICSRs). These reports have been forwarded to the WHO Uppsala Monitoring Center by national pharmacovigilance systems from over 130 countries since 1967. The Uppsala Monitoring Centre has been responsible for the coordination of the WHO Programme for International Drug Monitoring.⁽⁵⁰⁾ The Centre collects cases of suspected ADRs and other drug-related problems spontaneously reported by health care professionals, hospitals, lawyers, manufacturers, or patients via the national pharmacovigilance center. The likelihood that the drug has caused the reported effect varies from case to case. Available data through reports include administrative information (country, type of report, qualification of reporter), patient data (sex, age), characteristics of the reported ADR (description with MedDRA terms [Medical Dictionary for Regulatory Activities] <http://www.meddrasso.com>, date of onset reaction, outcome, WHO assessment causality), and drug involved (name, drug start and stop dates, time to onset, dose, indication, dechallenge, rechallenge). ADRs are classified as serious or non-serious. A serious ADR is defined by the WHO International Drug Monitoring Centre as any untoward medical occurrence that at any dose: results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability/incapacity or is a congenital anomaly/birth defect. Level of completeness of information varies from case to case on a scale from 0 (the lowest score) to 1000 (the highest score). An agreement from an ethics committee was not required as we conducted an observational study, and French clinical research law does not require an ethics committee agreement for these studies. The patients' consent was not necessary as all data from VigiBase® were deidentified. We have considered all ICSRs reported in adults aged 18 years and older and originating from any country.

We considered reports registered from January 1, 2008 to November 1, 2018 on patients with known age and sex. All patients with intramuscular injection of BoNT-A or oral baclofen prescription were included. Considered drug exposures were all instances of Botulinum toxin A (Botox, Dysport, Disport, Meditoxin, Botulax, Nabota, Lantox, Dysport, Xeomin) and Baclofen (Baclofene, Baclofeno,

Baclofen) used in the world for the indication of spasticity treatment. Those cases were identified with predefined terms of spasticity and selected by two physical medicine and rehabilitation doctors (HD and JM). We excluded reports with missing data for indications and duplicate ICSRs.

Within this selected population of patients with spasticity, we identified cases of “dysphagia” or “fall” or “pneumonia” or “death” using the corresponding preferred term (PT) of the MedDRA dictionary (supplemental table I).(51) Non-cases were all other reports recorded in VigiBase® during the same period with these drugs. For all cases and non-cases (controls), we identified patients exposed to BoNT-A and those exposed to baclofen. We conducted descriptive statistics to compare report characteristics between patients with BoNT-A and baclofen. The risk of reporting dysphagia, fall, pneumonia and death for BoNT-A versus baclofen was calculated using the Reporting Odds Ratios (ROR) with its 95% confidence interval (CI), a ratio similar in concept to the Odds Ratio in case-control studies. To control for potential confounding, multivariate logistic regression analyses adjusted for age, sex, country (USA), number of medications (0, 1-4, ≥ 5) and the reporting person (physician) were performed. In secondary analyses we stratified according age group, i.e. adults (<65 years old) and the elderly (≥ 65 years). All computations were performed using the SAS software (version 9.4; SAS Institute Inc).

Results

We extracted 30,645 reports of BoNT-A or baclofen for the years between 2008 and 2018, which included known age and sex. Among them, 5,806 (5,289 of baclofen and 517 of BoNT-A) were used in the indication of spasticity treatment. After excluding cases treated by the combination of BoNT-A and baclofen and keeping only intramuscular injection route for BoNT-A and oral route for baclofen, we had left 575 reports remaining for baclofen and 409 reports remaining for BoNT-A. Notifications came from 28 different countries for baclofen and 16 for BoNT-A, mainly from the US and Europe. In our sample, we didn't find any major difference between the two groups and the characteristics of the patients were similar for sex and age (Table 1). The proportion of physician declarant was higher for BoNT-A (56.5%) than for baclofen (35.1%). The level of completeness of information was higher for the baclofen group [623.2 ± 241.2 (212-1000)] than for the BoNT-A group [595.0 ± 213.2 (239-1000)].

The percentage of serious ADR (defined by the WHO International Drug Monitoring Centre) was higher in baclofen group (65.2%) than in BoNT-A group (54%). Among the 409 cases reported using BoNT-A, 97 (23.72%) had at least one of the four ADRs of interest against 31 (5.39%) in the 575 cases reported using baclofen. Compared to baclofen, exposure to BoNT-A in patients with spasticity was associated with an increased risk of reporting dysphagia (ROR 10.63; 95%CI 5.38-23.14), pneumonia (ROR 4.03; 95%CI 1.64-10.69), and death (ROR 10.85; 95%CI 3.46-48.03) (Table 2). The ROR for falls was not statistically significant (ROR 2.081; 95%CI 0.86-5.11). In patients aged 65 years and older, we found increased risk of reporting dysphagia (ROR 6.39; 95%CI 2.31-20.83) and falls (ROR 3.94; 95%CI 1.16-15.08) for BoNT-A compared to baclofen. The number of cases reporting pneumonia and death were insufficient to draw conclusions. (Table 3)

Discussion

Among all ADR reports, we found an important part of dysphagia, fall, pneumonia and death in the two groups.

Concerning the main results of our study, intramuscular injections of BoNT-A were associated with an over risk of reporting dysphagia, pneumonia and death compared to oral baclofen exposure. These results are also found in the ≥ 65 year old age group for dysphagia and falls. We found only one study which compared a systemically acting drug (tizanidine) versus a locally acting drug (BoNT-A).(52) This study was a double-blind randomized clinical trial that recruited 68 patients with post-stroke upper limb spasticity. Among 34 patients treated by tizanidine, 20 had ADRs (sedation, dizziness and abdominal pain), no ADR was found in patients treated by BoNT-A. Thus, we can observe in our study an important part of the four ADRs of interest in BoNT-A group (23.72%), which is in accordance with the observational study conducted by Coté et al.(15) They reviewed all BoNT-A therapeutic use ADRs reported to the FDA and found that out of 406 cases (including 117 treated for spasticity), 217 were considered to be serious by the FDA, including 28 deaths. Of these 28 patients who died, 26 had underlying systemic diseases with high risk of mortality. From a pharmacological view, these adverse events are explained by a systemic spread of BoNT-A. Patients with severe comorbidity seem to have

higher risk of severe ADR which is in accordance with the higher instances of serious ADRs that we found in the elderly.(16,53,54)

This important part side effect was not found in randomized clinical trials.(29,55) In the BoTULS trial which included 333 adults with upper limb spasticity, only one serious adverse event (dysphagia) was reported after 12 months.(28) The same results were found in the meta-analysis conducted by Naumann et al. with 36 controlled trials of BoNT-A on 2,309 subjects (1,425 received BoNT-A and 884 placebo), including 9 studies in the indication of spasticity.(27) No serious ADRs were reported. On the subject of the elderly population, we found only one retrospective study by Chol et al. which evaluated the efficacy and safety of intramuscular injection of BoNT-A for spasticity treatment, including 49 patients over 70 years for a follow up period of 6 years and 8 months.(41) They only had 8 ADRs reported, and none of them were serious.

Differences observed between data from clinical trials and our observational study could be explained by several hypotheses. First of all, clinical trials are of short duration and don't offer a true representation of rare but potentially serious ADRs. Next, ADRs are not necessarily associated with exposure to BoNT-A, and other causes of reported events may include underlying diseases as the causal relationship is not guaranteed and depends on several factors.(56,57) Then, we must not neglect the incomplete nature of ADRs reported and the fact that in real life, serious side effects are more often reported than less severe effects. Finally, we can imagine that BoNT-A injections are done in trials which are performed by doctors who are more highly trained than in the current clinical practice.

With baclofen, we found a low percentage of reports concerning our four ADR of interest (5.7%). This result is in accordance with the review of the literature about oral antispastic drug by Montané et al. which found a range of adverse events in 25 to 27% of patients treated by baclofen. They were principally sedation, dizziness, and muscle weakness, and no serious ADRs were reported.(33) These adverse events seemed to be dose-related, and they tended to disappear when doses were reduced. A second review of literature from Dario et al. about baclofen used to treat spasticity of a spinal origin found that incidences of all adverse effects is reported to range from 10 to 75% with oral baclofen. The majority of these incidences are not severe as most are dose related, transient and/or reversible. The

main risks of oral baclofen administration are related to withdrawal (seizures, hyperthermia...). When not related to withdrawal, these symptoms mainly present in patients with brain damage and in elderly.(35) In this category of patients, we found one crossover study about side effects and pharmacokinetics of baclofen including 12 subjects aged ≥ 69 years and older compared with 12 healthy young subjects from another study.(12) In the elderly group, five started on baclofen group, 4 of them were excluded because of drowsiness, and 3 developed drowsiness while on baclofen during the second medication period. Concerning the pharmacokinetics, they didn't find any difference of baclofen concentration in the plasma compared between the elderly patients and the young patients. They explained that the difference of onset of drowsiness in these two different groups was a potential increase of organ sensitivity to baclofen in the elderly.(7) These results are in accordance to our study where we found that the over risk of using BoNT-A compared with baclofen is reduced in the elderly, suggesting that baclofen is less tolerated in this population.

The originality of our study was to analyze common ADRs between BoNT-A and baclofen from all over the world using the largest available pharmacovigilance database. This allowed us to have a large data set and to focus on the elderly in particular. However, there were some limitations. First, the completeness of data was not guaranteed as we had to deal with missing data. The missing data was most often drug dosage, so we could not study the dose effect of treatments. Second, while we adjusted our results with the origin of the reports (Physician), there was still a declaration bias, and the causal relationship was not guaranteed. Finally, we didn't adjust our results with the level of disability and pre-existent medical comorbidities, which were not recorded in Vigibase.

Conclusion

Our study found that dysphagia, pneumonia, falls, and death are common ADRs of anti-spastic drugs, and it seems that use of BoNT-A is associated with an over-risk of dysphagia, pneumonia, and death when compared to baclofen. This over-risk decreases in the elderly, suggesting that the safety profile of baclofen is worse in elderly patients than younger patients. According to literature, it seems that most of the ADRs are dose-related and occur in patients with underlying diseases. Physicians should be vigilant before using anti-spastic drugs in the elderly population, especially when using oral baclofen

and in the case of comorbidities. It could be interesting to conduct clinical studies with a sufficient number of elderly patients in order to evaluate the safety profile of anti-spastic drugs while taking into account the dose-effect of each drug and the influence of underlying diseases.

Table 1: Characteristics of reports with BoNT-A and Baclofen

	BoNT-A	Baclofen
Number of reports n	409	575
Age, mean \pm SD	54.8 \pm 18.5	56.1 \pm 16.4
[18-65[n (%)	236 (57.7)	339 (59)
[65-80[n (%)	109 (26.7)	150 (26)
\geq 80 n (%)	32 (7.8)	43 (7.5)
Women, n (%)	234 (57.2)	323 (56.2)
Completeness score*, mean \pm SD	595.0 \pm 213.2	623.2 \pm 241.2
Origin of notification, n (%)		
North America (USA and Canada)	265 (64.8)	276 (48)
Europe	74 (18)	238 (41.4)
South America, Asia and Oceania	70 (17.1)	61 (10.6)
Reported by a healthcare professional, n (%)	303 (74.1)	404 (70.3)
Serious ADR		
Not known	1 (0.2)	17 (3)
Yes	221 (54)	375 (65.2)
No	187 (45.7)	183 (31.8)

Abbreviations: n, number; SD, standard deviation

* Completeness score is a measure of the amount of information on Individual Case Safety Reports and utilizes information on 12 key details. This score is on a scale from 0 (the lowest score) from 1000 (the highest score). <https://www.who-umc.org/>

Table 2: Reporting Odds Ratios of dysphagia, fall, pneumonia and death associated with BoNT-A compared with baclofen in adults

Exposure	Cases	Non-cases	Crude ROR	Adjusted ROR* (95% CI)
Dysphagia				
Baclofen	10	565	1.00	1.00 (Reference)
BoNT-A	57	352	9.15	10.63 (5.38-23.14)
Fall				
Baclofen	12	563	1.00	1.00 (Reference)
BoNT-A	13	396	1.54	2.081 (0.86-5.11)
Pneumonia				
Baclofen	8	567	1.00	1.00 (Reference)
BoNT-A	17	392	3.07	4.03 (1.64-10.69)
Death				
Baclofen	3	572	1.00	1.00 (Reference)
BoNT-A	19	390	9.29	10.85 (3.46-48.03)

Abbreviations: ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval; BoNT-A, Botulinum Toxin type A

*ROR adjusted on age, sex, origin of report (US), reporters (physician), number of other medications

Table 3: Reporting Odds Ratios of dysphagia, fall, pneumonia and death associated with BoNT-A compared with baclofen in elderly patients (≥ 65 years)

Exposure	Cases	Non	Crude ROR	Adjusted ROR* (95% CI)
Dysphagia				
Baclofen	5	188	1.00	1.00 (Reference)
BoNT-A	18	123	5.5	6.39 (2.31-20.83)
Fall				
Baclofen	5	188	1.00	1.00 (Reference)
BoNT-A	9	132	2.56	3.94 (1.16-15.08)
Pneumonia				
Baclofen	2	191	ID	ID
BoNT-A	9	132	ID	ID
Death				
Baclofen	2	191	ID	ID
BoNT-A	13	128	ID	ID

Abbreviations: ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval; BoNT-A, Botulinum Toxin type A; ID, insufficient data

*ROR adjusted on age, sex, origin of report (US), reporters (physician), number of other medications

Supplemental Table I : Terms used to identify Adverse drug reactions

- 1) Dysphagia
- 2) Fall
- 3) Lower respiratory tract infection
Respiratory tract infection
Upper respiratory tract infection
Upper respiratory tract infection bacterial
Pneumonia aspiration
Pneumonitis
Pneumonia
Pneumonia bacterial
Lung infection
- 4) Death
Apparent death
Cardiac death
Sudden cardiac death

Article information

Author Contributions: Dr. François Montastruc had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design : Hélène Dessort and François Montastruc

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Hélène Dessort, Vanessa Rousseau and François Montastruc

Drafting of the manuscript: Hélène Dessort

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Vanessa Rousseau

Supervision: François Montastruc

Obtained funding: NA

Conflict of Interest Disclosures: None

Funding/Support: The work was performed using the university research time, and the authors used the database which is available without fees in the department of the authors.

Acknowledgements: The authors acknowledge the Uppsala Monitoring Centre (UMC) which provided and gave permission to use the data analyzed in the present study. VigiBase® is freely available in our department which is part of the WHO pharmacovigilance network. The authors are indebted to the National Pharmacovigilance Centers that contributed data. The opinions and conclusions in this study are not necessarily those of the various centers or of the WHO or ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, France).

VI. Remarques complémentaires par rapport à l'étude

Nous avons trouvé dans cette étude un risque plus élevé de déclaration d'effets indésirables d'intérêt chez les patients traités par toxine botulique comparé au baclofène. Il convient de ne pas négliger certains facteurs avant d'interpréter ces résultats :

- Les injections de toxines botuliques sont plus récentes et plus spécifiques dans leur mode d'administration que la prescription de traitement par baclofène oral, ce qui peut entraîner une déclaration plus importante d'effets indésirables.
- Concernant les effets indésirables d'intérêt, nous avons choisi les chutes, dysphagies, pneumopathie et décès. Ce sont des effets déjà observés dans le cadre des injections de toxine botulique.(15) Cela peut expliquer leur prévalence plus importante dans le groupe toxine que dans le groupe baclofène. Ces effets ne sont effectivement pas spécifiquement décrit pour le baclofène mais pouvaient être suspectés, d'une part car il peut entraîner une faiblesse musculaire généralisée et d'autre part par son action anticholinergique.(10,35,38,39)
- Enfin, il faut noter la proportion importante de déclaration d'effet indésirable en provenance des Etats-Unis dans notre étude (56% pour la toxine et 44% pour le baclofène). Contrairement à la France où les injections de toxine botulique ne peuvent être réalisées que par certaines spécialités médicales, aux États-Unis, il n'y a pas de restriction concernant le praticien injecteur. On peut donc suspecter que les praticiens ne sont pas tous formés à l'utilisation et aux techniques d'injection de la toxine botulique.

Concernant la population gériatrique, le pourcentage plus important d'effets indésirables d'intérêt que dans la population adulte implique une réflexion approfondie de la balance bénéfique/risque de décision thérapeutique.

- Pour la toxine botulique, il n'existe aucune recommandation spécifique de son utilisation chez le sujet âgé, notamment sur la dose à injecter pour être efficace sans entraîner d'effets indésirables et sur le nombre de séances d'injections et le délai entre chacune. Seule l'utilisation de doses plus faibles est recommandée lors de la première injection, d'autant plus chez les patients présentant des comorbidités, sans notion d'âge. Une seule étude rétrospective a évalué l'efficacité et la tolérance des injections de toxine botuliques chez 49 patients gériatriques, aucun effet indésirables sévère n'a été rapporté. (41) Il serait intéressant de réaliser d'autres études afin de déterminer plus spécifiquement le champ d'utilisation de la toxine en gériatrie.
- Concernant le baclofène, dans notre étude il semblerait que sa tolérance diminue avec l'âge comparativement à la toxine botulique. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Hulme et al. et invitent à des précautions d'utilisation chez les sujets âgés.(12)

VII. Conclusion

Les injections de toxine botulique se sont démocratisées ces deux dernières décennies. Tandis que les indications s'élargissent et que la tendance s'oriente vers une augmentation des doses injectées, notre étude souligne que l'utilisation de la toxine botulique n'est pas sans risque. Des connaissances théoriques et pratiques solides doivent rester des prérequis indispensables aux médecins pratiquant les injections de toxine botulique. Par ailleurs, chez le sujet âgé, devant l'absence de recommandations à l'heure actuelle, des études complémentaires semblent nécessaires afin de caractériser les modalités d'utilisation de la toxine botulique dans cette population.

Concernant le baclofène, le manque de preuve de son efficacité notamment sur le versant fonctionnel et la fréquence importante d'effets indésirables retrouvés dans la littérature – même

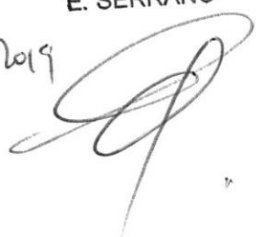
si peu sévères – limite son utilisation, d’autant plus chez le sujet âgé où le profil de tolérance semble moins bon.

Enfin, cette étude permet de mettre en évidence le rôle capital de la déclaration des effets indésirables, d’autant plus après la mise sur le marché du médicament. Les essais cliniques sont en effet peu adaptés à l’étude des effets indésirables (durée d’étude et nombre de patients limités). Les notifications spontanées restent les piliers de la pharmacovigilance.(56) Celles-ci seraient d’autant plus exploitables si les données récoltées étaient complètes, notamment sur la chronologie, les comorbidités et les interactions.

le 08/11/2019

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

13.11.2019 

~~Professeur Philippe MARQUE
Service de Médecine Physique et de Réadaptation
CHU RANGUEIL
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
N° Finess : 310783055~~
Professeur Philippe POUJOL
Service de Médecine Physique et de Réadaptation
CHU RANGUEIL
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
N° Finess : 310783055

Annexes

Annexe 1 : Echelle d'Ashworth Modifiée (4)

0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement
1 +	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime 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 2 : Echelle de Tardieu (4)

<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 où 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 3 : Quotation de la GAS (Quantification des niveaux de réussite de l'objectif)

-2	-1	0	1	2
Niveau actuel	Amélioration	Niveau attendu après action	Niveau meilleur qu'attendu	Niveau maximal espéré

Annexe 4 : Exemple de GAS

Score	Objectif : Descendre 6 marches d'escalier
-2	Descend marche par marche sans alternance, une main sur la rampe, TENU par une tierce personne
-1	Descend marche par marche sans alternance, en utilisant la rampe SEUL, sous surveillance
0	Descend marche par marche AVEC alternance, une main sur la rampe, une main TENUE par une tierce personne
+1	Descend marche par marche AVEC alternance, en utilisant la rampe SEUL, sous surveillance
+2	Descend de façon autonome AVEC alternance, en utilisant la rampe SEUL, sans surveillance

Annexe 5 : Critères de fragilité du sujet âgé de Fried

Perte de poids	$\geq 5\%$ / ans
Fatigue ressentie	Epuisé ou fatigué en permanence ou fréquemment
Activité physique	Aucune activité physique ou moins de 2 activités de marche par semaine
Vitesse de marche	<1 mètre/seconde Ou difficultés à marcher 100 mètres
Force	Evaluation par la force dans le poignet « grip strenght »

0 critères : non fragile ou robuste ; 1 à 2 critères : pré-fragile ; 3 critères ou plus : fragile

Références

1. Lance JW. Disordered muscle tone and movement. *Clin Exp Neurol*. 1981;18:27-35.
2. Marque P, Brassat D. Pathophysiology of spasticity. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2012;168 Suppl 3:S36-44.
3. Streichenberger N, Mertens P. Pathology of spastic muscles. Study of 26 patients. *Neurochirurgie*. mai 2003;49(2-3 Pt 2):185-9.
4. Ben Smaïl D, Kiefer C, Bussel B. Clinical evaluation of spasticity. *Neurochirurgie*. mai 2003;49(2-3 Pt 2):190-8.
5. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies J-M, Gordon MF, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. oct 2002;83(10):1349-54.
6. Krasny-Pacini A, Hiebel J, Pauly F, Godon S, Chevignard M. Goal Attainment Scaling in rehabilitation: A literature-based update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. avr 2013;56(3):212-30.
7. Barnes MP. Medical management of spasticity in stroke. *Age Ageing*. mars 2001;30 Suppl 1:13-6.
8. Yelnik AP, Simon O, Bensmail D, Chaleat-Valayer E, Decq P, Dehail P, et al. Drug treatments for spasticity. *Ann Phys Rehabil Med*. déc 2009;52(10):746-56.
9. Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol*. févr 1985;17(2):107-16.
10. Résumé des caractéristiques du produit - BACLOFENE - <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
11. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *J Rehabil Med*. 6 mars 2017;49(3):193-203.
12. Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, John VA, Shotton PA. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;29(4):467-9.
13. Vidal - DANTRIUM - <https://www.vidal.fr>
14. Bacon E, Viennot F. Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine. *médecine/sciences*. 1990;6(8):770.
15. Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 sept 2005;53(3):407-15.
16. Howell K, Selber P, Graham HK, Reddihough D. Botulinum neurotoxin A: an unusual systemic effect. *J Paediatr Child Health*. juin 2007;43(6):499-501.
17. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 7 oct 2000;356(9237):1255-9.
18. Wiese M, Pol S, Vassilev K, Deffontaines S, Mazevet D. Prise en charge de la spasticité chez les patients âgés : analyse des pratiques d'un service de MPR. *Ann Phys Rehabil Med*. mai 2014; vol 57(3):e54

19. Dehail P, Simon O, Godard AL, Faucher N, Coulomb Y, Schnitzler A, et al. Acquired deforming hypertonia and contractures in elderly subjects: definition and prevalence in geriatric institutions (ADH survey). *Ann Phys Rehabil Med*. févr 2014;57(1):11-23.
20. Blair DT, Dauner A. Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. *Nurse Pract*. nov 1992;17(11):56, 62-4, 67.
21. Hobbelen JSM, Koopmans RTCM, Verhey FRJ, Van Peppen RPS, de Bie RA. Paratonia: a Delphi procedure for consensus definition. *J Geriatr Phys Ther*. 2006;29(2):50-6.
22. Vahia I, Cohen CI, Prehogan A, Memon Z. Prevalence and impact of paratonia in Alzheimer disease in a multiracial sample. *Am J Geriatr Psychiatry*. avr 2007;15(4):351-3.
23. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2001;56(3):M146-156.
24. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014;8 - irdes.fr
25. Traitements médicamenteux de la spasticité : Recommandations de bonnes pratiques Juin 2009 - <https://www.em-consulte.com/en/article/247632>
26. Marque P, Denis A, Gasq D, Chaleat-Valayer E, Yelnik A, Colin C, et al. Botuloscope: 1-year follow-up of upper limb post-stroke spasticity treated with botulinum toxin. *Ann Phys Rehabil Med*. juill 2019;62(4):207-13.
27. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. juill 2004;20(7):981-90.
28. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess*. mai 2010;14(26):1-113, iii-iv.
29. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. nov 2001;8(6):559-65.
30. Toxine Botulique - Modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) - ANSM : <https://www.ansm.sante.fr>
31. Narayanan UG. Botulinum toxin: does the black box warning justify change in practice? *Dev Med Child Neurol*. févr 2011;53(2):101-2.
32. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 août 2004;28(2):140-75.
33. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology*. 26 oct 2004;63(8):1357-63.
34. Lindsay C, Kouzouna A, Simcox C, Pandyan AD. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 oct 2016;10:CD010362.
35. Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity. *Drug Saf*. 2004;27(11):799-818.
36. Barnes MP. Spasticity: a rehabilitation challenge in the elderly. *Gerontology*. déc 2001;47(6):295-9.

37. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 10 mars 2008;168(5):508-13.
38. Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P, et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2014;34(5):565-70.
39. Kose E, Hirai T, Seki T. Assessment of aspiration pneumonia using the Anticholinergic Risk Scale. *Geriatrics & Gerontology International.* 2018;18(8):1230-5.
40. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 25 avr 2018;361:k1315.
41. Chol C, Blanchon M-A, Le Quang B, Celarier T, Gonthier R. [Botulinum toxin in the elderly to the care of limbs spastic hypertonia and toes or fingers dystonias]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* mars 2012;10(1):17-26.
42. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):905-8.
43. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity. *Br Med J.* 2 oct 1971;4(5778):15-7.
44. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J.* avr 1989;65(762):208-10.
45. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk Factors for Adverse Drug Events Among Nursing Home Residents. *Arch Intern Med.* 9 juill 2001;161(13):1629-34.
46. Dressler D, Saberi FA. Botulinum Toxin: Mechanisms of Action. *ENE.* 2005;53(1):3-9.
47. Curtis DR, Watkins JC. The pharmacology of amino acids related to gamma-aminobutyric acid. *Pharmacol Rev.* déc 1965;17(4):347-91.
48. Naumann M, Albanese A, Heinen F, Molenaers G, Relja M. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol.* déc 2006;13 Suppl 4:35-40.
49. Montastruc J, Marque P, Moulis F, Bourg V, Lambert V, Durrieu G, et al. Adverse drug reactions of botulinum neurotoxin type A in children with cerebral palsy: a pharmaco-epidemiological study in VigiBase. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(3):329-34.
50. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2008;22(2):127-40.
51. Standardised MedDRA Queries | MedDRA - <https://www.meddra.org/standardised-meddra-queries>
52. Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H, Rikhtegar R, Mostafayi S, Mikailee H, et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iran J Neurol.* 2013;12(2):47-50.
53. Crowner BE, Torres-Russotto D, Carter AR, Racette BA. Systemic weakness after therapeutic injections of botulinum toxin a: a case series and review of the literature. *Clin Neuropharmacol.* oct 2010;33(5):243-7.

54. Paget SP, Swinney CM, Burton KLO, Bau K, O'Flaherty SJ. Systemic adverse events after botulinum neurotoxin A injections in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(11):1172-7.
55. Gracies J-M, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* oct 2015;14(10):992-1001.
56. Ahmad SR. Adverse Drug Event Monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med.* janv 2003;18(1):57-60.
57. Batra RS, Dover JS, Arndt KA. Adverse event reporting for botulinum toxin type A. *Journal of the American Academy of Dermatology.* déc 2005;53(6):1080-2.

TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A, BACLOFENE ET RISQUE DE CHUTES, DYSPHAGIE, PNEUMOPATHIE ET DECES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPASTICITE.

RESUME EN FRANCAIS:

Introduction: Les injections intramusculaires de toxine botulique de type A (BoNT-A) et le traitement par baclofène par voie orale sont couramment utilisés dans le traitement de la spasticité. Le profil de sécurité de chaque médicament par rapport à l'autre et leur tolérance chez les personnes âgées ne sont pas bien connus. Par conséquent, nous avons cherché à déterminer si les injections de toxine botulique chez les patients spastiques étaient associées à un risque accru de dysphagie, de chutes, de pneumonie ou de décès par rapport au traitement par baclofène avec une analyse en sous-groupe dans la population gériatrique. Nous avons sélectionné ces quatre effets indésirables car pourvoyeurs de morbi-mortalité, notamment chez le sujet âgé. Ils ont déjà décrits pour la toxine botulique et peuvent être suspectés pour le baclofène de par ses mécanismes pharmacologiques (faiblesse musculaire, action anticholinergique...).

Méthode: Nous avons mené une étude observationnelle à partir de Vigibase®, la base de données internationale de pharmacovigilance de l'OMS. Nous avons étudié les rapports des quatre effets indésirables d'intérêt durant la période de 2008 à 2018, chez les patients traités par injection intramusculaire de toxine botulique ou par baclofène par voie orale dans l'indication de la spasticité. Nous avons effectué une analyse de disproportionnalité permettant d'estimer un risque de déclaration de chaque effet indésirable pour le groupe toxine botulique versus baclofène en calculant un Odds Ratio avec intervalle de confiance à 95%. Pour prendre en compte les facteurs de confusion, nous avons fait une analyse multivariée en ajustant sur les variables suivantes : l'âge, le sexe, la provenance (Etats-Unis), le type de rapporteur (médecin) et le nombre de traitement associé. Des analyses secondaires ont été effectuées chez les cas âgés de plus de 65 ans.

Résultats: Nous avons trouvé 409 cas pour la toxine botulique et 575 cas pour le baclofène avec respectivement 106 (25,9%) et 33 (5,7%) des quatre effets indésirables d'intérêt. Comparativement au baclofène, on retrouvait un risque accru de déclaration de dysphagie (ROR 10,3; IC 95% 5,3 - 23,1), de pneumonie (ROR 4,03; IC 95% 1,6 - 10,6) et de décès (ROR 10,8; IC 95% 3,4 - 4,8) chez les patients traités par toxine botulique. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, nous avons constaté un risque accru de dysphagie (ROR 6,39; IC 95% 2,31-20) et de chutes (3,94 ROR; IC 95% 1,16-15,08).

Conclusion: Notre étude suggère un risque plus élevé de déclaration de dysphagie, de pneumonie et de décès chez les patients traités par toxine botulique comparativement au baclofène. Ce sur-risque est moindre chez les personnes âgées, ce qui suggère que le profil de sécurité d'utilisation du baclofène chez cette catégorie de patients est moins bon que chez les patients plus jeunes.

TITRE EN ANGLAIS: Botulinum Toxin A, Baclofen and the risk of falls, dysphagia, pneumonia, or death among patients with spasticity

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Physique et de Réadaptation

MOTS-CLÉS : Toxine botulique de type A, baclofène, spasticité, effet indésirable, pharmacovigilance, gériatrie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Docteur François MONTASTRUC