

## Utilisation de la toxine botulinique dans les pathologies spastiques

Judith Gravel et Patrick Boudreault, résidents en pharmacie, CHUQ-Pavillon St-François d'Assise

### Résumé

La toxine botulinique de type A est un complexe purifié de neurotoxine dérivé de la bactérie anaérobie *Clostridium botulinum*. Au Canada, un seul des sept sérotypes de la bactérie est actuellement commercialisé sous le nom de Botox. La toxine botulinique de type A est impliquée en clinique dans le traitement de l'hyperactivité musculaire produite par une stimulation excessive de la libération d'acétylcholine. Actuellement, le Botox est approuvé officiellement dans le traitement du strabisme, du blépharospasme, de la dystonie cervicale et de la paralysie cérébrale chez les enfants atteints du pied bot équin. Il existe également d'autres applications cliniques non reconnues de la toxine. En général, les effets indésirables sont transitoires et varient selon la région anatomique visée. Le Botox est un produit nécessitant des conditions particulières d'entreposage et de manipulation. Bien peu d'études cliniques ont été réalisées jusqu'à maintenant afin de connaître les doses optimales, les caractéristiques des patients pouvant bénéficier d'un tel traitement, les techniques d'injection optimales ainsi que les bénéfices cliniques des autres sérotypes de la toxine.

### Introduction

La toxine botulinique de type A (BTX-A), commercialisée sous le nom de Botox®, est un complexe purifié de neurotoxine dérivé de la bactérie anaérobie *Clostridium botulinum*. Cette bactérie, si elle est ingérée en grande quantité, cause le botulisme, un empoisonnement alimentaire. Cependant, on utilise cette toxine en petite quantité pour traiter de nombreuses affections associées à l'hyperactivité musculaire (1). Dès 1950, le docteur Vernon Brookes envisagea l'utilisation du BTX-A afin de réduire cet état d'hypercontractilité. Ce n'est que 27 ans après l'émission de cette hypothèse que le docteur Alan B. Scott en fit l'usage thérapeutique pour un cas de strabisme (1). Par la suite, de nombreuses recherches permirent d'élargir l'éventail des applications de cette toxine.

La BTX-A est l'un des sept types sérologiques différents de la toxine botulinique. Chacun possède des propriétés et modes d'action différents. Au Canada, seule la BTX-A est approuvée pour fins d'utilisation. Cependant, d'autres sérotypes pourraient être commercialisés dans un avenir prochain.

### Mécanisme d'action

L'hyperactivité musculaire est produite par une stimulation excessive de la libération d'acétylcholine. Normalement, les influx nerveux favorisent la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, entraînant ainsi, par l'intermédiaire des canaux calciques, une contraction musculaire.

Pour exercer son effet paralysant, la BTX-A doit se lier afin de traverser la membrane cholinergique pré-synaptique. La BTX-A est originellement synthétisée en une chaîne polypeptidique simple qui est clivée ultérieurement par des protéases bactériennes en un complexe composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère (2). C'est la chaîne lourde qui est responsable de la sélectivité de la liaison (3). Une fois liée, la BTX-A pénètre au niveau pré-synaptique par un processus d'endocytose. Ensuite, la chaîne légère est libérée dans le cytoplasme de la terminaison nerveuse où elle inactive des protéines impliquées dans le mécanisme d'exocytose des vésicules d'acétylcholine. Dans le cas de la BTX-A, la protéine inactivée est la *synaptosome-associated protein de 25kDa* (SNAP-25). En inhibant ainsi la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique, la contraction musculaire ne peut avoir lieu. Les jonctions musculaires affectées sont inhibées de façon permanente. Cependant, il se produit un phénomène de remodelage synaptique. En effet, dès les premiers jours suivant l'injection de BTX-A, il se produit un bourgeonnement de nouvelles terminaisons nerveuses à partir de l'axone terminal qui rétablit ainsi un contact avec le muscle (2,3). Ce processus explique donc l'effet réversible d'une injection de BTX-A. En général, la fonction musculaire revient à la normale après 4 à 6 mois.

### Indications

À la suite de son application dans le strabisme, la BTX-A a pris de plus en plus de place dans le traitement d'affections associées aux troubles du mouvement. Le Botox® est actuellement indiqué dans le traitement du blépharospasme et dans le traitement de la dystonie cervicale (ou torticolis spasmodique). À cela, s'est ajoutée en 1997, l'indication dans le traitement de la paralysie cérébrale chez les patients de deux ans et plus atteints du pied bot équin dynamique résultant de spasticité (4).

### **Le Botox® dans le strabisme, le blépharospasme et la dystonie cervicale**

Le strabisme se définit comme un défaut de convergence des deux axes visuels vers un point fixé. Cette affection de l'œil peut être corrigée par des lentilles ou des verres correcteurs, des agents miotiques, des exercices pour les yeux, une chirurgie ou par la toxine botulinique de type A. La dose initiale de BTX-A pour cette indication est de 1,25 à 5 unités variant selon le degré de déviation et les muscles impliqués. La paralysie survient 1 à 2 jours suivant l'injection. L'intensité de l'effet augmente pendant la première semaine et dure généralement de 2 à 6 semaines allant même jusqu'à 8 semaines chez certains répondants (5).

Le blépharospasme consiste en une contraction spasmodique des paupières. La BTX-A fait partie des traitements de rechange possibles. La dose initiale recommandée est de 1,25 à 2,5 unités injectées dans le muscle orbiculaire pré-tarsien médian et latéral de la paupière supérieure et dans l'orbiculaire pré-tarsien latéral de la paupière inférieure. Les patients manifestant une réponse partielle peuvent voir leur dose doubler. Cependant, des doses supérieures à 5 unités par site d'injection n'ont apporté aucun bénéfice supplémentaire. L'effet maximal se manifeste habituellement entre 1 à 2 semaines et dure approximativement 3 mois (6).

La dystonie cervicale est un spasme tonique ou intermittent des muscles du cou entraînant une déviation involontaire et douloureuse de la tête. La physiopathologie de ce désordre demeure obscure et, le plus souvent, le traitement n'est que symptomatique(7). Parmi les approches thérapeutiques utilisées, on trouve les agents anticholinergiques, les myorelaxants (dont les benzodiazépines), les neuroleptiques, les antidépresseurs, les interventions chirurgicales, la physiothérapie, certaines techniques de relaxation, et enfin, l'utilisation de la BTX-A (7). Les doses utilisées de BTX-A sont très variables allant de 15 à 200 unités par muscle. L'effet clinique apparaît après de 2 à 15 jours et les injections doivent être répétées en moyenne tous les trois mois (8,9).

### **Le Botox® dans la paralysie cérébrale**

La BTX-A est utilisée en traitement adjuvant dans la paralysie cérébrale. La physiothérapie représente le traitement de premier ordre. Les orthèses sont utilisées conjointement à la physiothérapie et facilitent le contrôle des mouvements suivant l'injection de BTX-A, particulièrement au niveau des membres inférieurs (10).

Un groupe d'experts a récemment établi un consensus concernant l'utilisation de la BTX-A dans le traitement

de la paralysie cérébrale chez les enfants. Les lignes directrices proposées consistent en des recommandations portant notamment sur la sélection appropriée des patients, l'âge optimal de traitement, le dosage et les techniques d'injection (10, 11).

La sélection des patients s'effectue en considérant certains facteurs favorables. D'abord, il faut avoir des buts thérapeutiques localisés et il faut anticiper des bénéfices fonctionnels spécifiques. Les patients auront une meilleure réponse s'ils présentent un processus dynamique de rigidité musculaire. La réponse sera moins favorable si les patients présentent de nombreuses régions musculaires contractées et s'ils souffrent d'instabilité au niveau des os jonctionnels (10).

Une réponse optimale au traitement a été observée chez les enfants âgés de 2 à 12 ans. En effet, un traitement avec la BTX-A pendant la phase dynamique du développement moteur de l'enfant maximise les chances de modifications permanentes de la paralysie (10). Pour la paralysie des membres inférieurs, une réponse maximale au traitement a été observée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Pour la paralysie des membres supérieurs, la réponse maximale était observée chez les enfants âgés de plus de 4 ans (10).

Les doses recommandées pour le traitement des membres inférieurs sont de 3 à 6 U/kg par muscle ou de 6 à 10 U/kg par muscle selon les références (max. : 12 U/kg). On suggère 2 à 3 U/kg par muscle pour les membres supérieurs (max. : 4 U/kg). La dose maximale suggérée par site d'injection est de 50 U. La dose maximale par enfant par session est de 300 U. Le nombre de sites d'injection par muscle varient selon sa morphologie. Un intervalle d'au moins trois mois entre les injections doit être respecté. Préférentiellement, les injections devraient se faire aux 6 à 12 mois (10).

### **Réponse insatisfaisante au Botox®**

Bien que plusieurs patients bénéficient d'un traitement avec la BTX-A, certains reçoivent plusieurs injections sans observer une réponse satisfaisante. Ce phénomène fut longtemps expliqué par la formation d'anticorps neutralisant la BTX-A. Étonnamment, une méta-analyse incluant 10 études permet de quantifier à 3,4 % l'incidence d'anticorps neutralisants (1). Ainsi, une diminution ou une absence de réponse n'est pas nécessairement reliée au développement d'anticorps. Plusieurs hypothèses peuvent être émises, soit une dose inappropriée, un mauvais calcul de la dose, un objectif thérapeutique irréaliste, une cible incorrecte d'injection, une progression de la condition, un mauvais diagnostic, une mauvaise reconstitution ou un mauvais entreposage du produit conduisant à une inefficacité (10).

## **Quelques autres applications du Botox®**

La BTX-A est également utilisée et étudiée dans de nombreuses autres affections caractérisées par une contraction musculaire excessive ou inappropriée. On l'utilise d'une part pour les troubles de spasticité au niveau des sphincters de l'organisme comme c'est le cas dans la dysphonie spasmodique, l'achalasie, l'anismus et le vagismus. D'autre part, on l'utilise dans le traitement des tics, des tremblements et de l'hyperhidrose. Dans le domaine de l'esthétique, on s'en sert pour la réduction des plis cutanés frontaux ou faciaux (rides). De plus, on explore son utilisation dans le contrôle de la douleur dont le soulagement des céphalées de tension (12,13).

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables surviennent au cours de la première semaine suivant l'injection de la toxine et ils sont transitoires. Comme on administre cet agent par voie intramusculaire, il peut y avoir de la douleur, de la sensibilité et des ecchymoses au site de l'injection. Également, on doit prévoir une faiblesse localisée au niveau du muscle ayant reçu l'injection de la toxine.

Les effets indésirables sont variables selon l'indication pour laquelle on utilise la BTX-A. Dans le cas du strabisme, la paralysie provoquée d'un ou de plusieurs muscles extra-oculaires peut entraîner une désorientation spatiale, une vision double, un ptosis ou une déviation verticale. Lorsqu'elle est utilisée pour le blépharospasme, la toxine peut entraîner un ptosis, de l'irritation et un larmolement dus à la sécheresse de l'œil ou à la photophobie. Pour la dystonie cervicale, l'effet indésirable le plus craint est la pneumonie d'aspiration causée par une dysfonction pharyngée en raison des injections dans les muscles du cou. Il peut également survenir des douleurs, de la faiblesse locale et de la dysphagie. Enfin, des chutes, des douleurs aux jambes, une faiblesse locale et généralisée comptent parmi les effets indésirables les plus souvent observés lors de l'utilisation de la BTX-A dans le traitement du pied bot équin dynamique résultant de spasticité chez les enfants atteints de paralysie cérébrale (4, 10).

On compte également parmi les effets indésirables, deux cas qui ont été rapportés dans la documentation scientifique d'incontinence urinaire transitoire suivant l'administration de BTX-A. Cet effet serait attribuable à une action au niveau du système nerveux autonome ou à une action directe au niveau des sphincters contrôlant la vidange de la vessie (10,14).

## **Reconstitution et technique d'administration**

Une fiole de Botox®, qui coûte 340 \$, contient 100 unités (U) de BTX-A lyophilisée, 0,5 mg d'albumine humaine

et 0,9 mg de chlorure de sodium. Le produit lyophilisé doit être conservé au congélateur à une température de -5 °C ou moins. Pour reconstituer la BTX-A, on doit utiliser du NaCl 0,9 % sans agent de conservation. Une fois reconstituée, la solution doit être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C et elle doit être administrée dans les 4 heures. Tout excédent doit être jeté dans les déchets biomédicaux. La solution reconstituée doit être incolore, claire et exempte de particules (4).

L'injection intramusculaire de la BTX-A peut être réalisée en utilisant une simple technique de palpation et une aiguille de calibre 30. Cette technique est adéquate pour atteindre les muscles superficiels tels que le masséter ou le trapèze. Cependant, des techniques plus précises sont nécessaires afin d'atteindre des régions où l'anatomie est plus complexe, ou dans les cas où une diffusion de la BTX-A dans les structures avoisinantes (comme le larynx) serait néfaste. L'électromyographie est l'une des techniques utilisées afin de localiser l'hyperactivité d'une structure anatomique complexe. Les autres techniques utilisées afin de guider l'emplacement de l'aiguille sont l'ultrason, la fluoroscopie ou la tomographie (10).

Lors de l'injection, on procède habituellement à une anesthésie locale à l'aide d'une crème anesthésique topique appliquée 0,5 à 1 heure avant l'injection. Également, chez les enfants jeunes et anxieux, on peut utiliser une benzodiazépine comme le midazolam de façon à induire un certain niveau de sédation. Une anesthésie générale peut être requise si de multiples injections sont nécessaires dans plusieurs muscles (10).

## **Développement et études en cours**

Des études sont en cours afin d'évaluer la puissance relative des différents sérotypes de toxines botuliniques. Quoique la toxine de type A soit la seule actuellement commercialisée, des études expérimentales ont été réalisées avec les sérotypes B, C et F. La BTX-F semblerait aussi puissante que la BTX-A, mais son effet semble de plus courte durée que le type A. La BTX-F a été utilisée en clinique chez des patients ayant reçu le vaccin pentavalent contre le botulisme (contenant les sérotypes A, B, C, D et E) et les patients ayant développé des anticorps neutralisant la BTX-A à la suite d'injections répétées. La BTX-B semblerait moins puissante que la BTX-A et les études en cours sur la BTX-C semblent indiquer une plus grande similitude avec la BTX-A (1).

## **Conclusion**

Le présent article nous démontre que les applications de la toxine botulinique de type A sont nombreuses et

qu'elles ne cessent de croître. Son application récente dans la paralysie cérébrale infantile a apporté un progrès dans le traitement de cette maladie. Cependant, on en connaît bien peu sur plusieurs aspects de l'utilisation pratique de la toxine. De nouvelles études cliniques seront nécessaires afin de connaître les doses optimales, les caractéristiques des patients pouvant bénéficier d'un tel traitement, les techniques d'injection optimales, les réactions immunologiques et la formation d'anticorps. Bien que certains cliniciens suggèrent de combiner des thérapies physiques à l'injection de BTX-A, aucune étude sur le sujet n'est encore disponible. Dans un avenir rapproché, nous pourrions assister à la commercialisation d'autres sérotypes de la toxine botulinique avec des propriétés semblables et même plus performantes que celle présentement utilisée. D'autres applications de la toxine sont également à prévoir.

### **Use of botulinum toxin in spasmodic pathologies**

Botulinum toxin type A is a purified complex of neurotoxin that is derived from *Clostridium botulinum* anaerobic bacteria. In Canada, only one of the seven serotypes of the bacteria is actually marketed under the name Botox. Botulinum toxin type A is used clinically for the treatment of muscular hyperactivity produced by excessive stimulation of acetylcholine release. At the moment, Botox is officially approved for treatment of strabismus, blepharospasm, cervical dystonia and cerebral palsy in children with talipes equinus. There are also other clinical applications of the toxin that are not recognized. Adverse reactions are transient and vary depending on the anatomic area aimed. Botox requires specific storage and handling conditions. Few clinical studies have been made until now to know the optimum doses, characteristics of patients that could benefit from such a treatment, optimum injection techniques as well as clinical benefits of other toxin serotypes.

### **Références**

1. Aoki R. The Development of Botox- Its History and Pharmacology. *Pain Digest* 1998; 8 : 337-41.
2. Bandyopadhyay S, Clark AW, DasGupta BR, et al. Role of the heavy and light chains of botulinum neurotoxin in neuromuscular paralysis. *J Biol Chem.* 1987; 262 : 2660-3.
3. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. Dans : Jankovic J, Hallet M. *Therapy With Botulinum Toxin.* New-York, NY : Marcel Dekker, Inc; 1994 : 51-61.
4. Monographie du produit Botox®, Allergan.
5. Biglan AW, Burnstine RA, Rogers GL et al. Management of strabismus with botulinum A toxin. *Ophthalmology* 1989; 96 : 935-43.
6. Carruthers JDA. Ophthalmologic use of botulinum A exotoxin. *Can J Ophthalmol* 1985; 20 : 135-41.
7. Hughes AJ. Botulinum toxin in clinical practice. *Drugs* 1994; 48 : 888-93.
8. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 40 : 277-80.
9. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 : 53 : 640-3.
10. Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 2000 : 11 : 67-79.
11. Calderon-Gonzalez R, Calderon-Sepulveda R, Rincon-Reyes M et al. Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994 : 10 : 284-8.
12. Brin MF. Botulinum toxin : new and expanded indications. *Eur J Neurol* 1997 : 4 (suppl 2) : 59-65.
13. Jankovic JJ, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324 : 1186-1194.
14. Boyd R, Robinson R, Borzyskowski M. Transient urinary incontinence after botulinum A toxin. *Lancet* 1996 : 348; 481-2.