

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA SPASTICITE

ARGUMENTAIRE

GRUPE DE TRAVAIL

Pr Alain YELNIK, président du groupe de travail, médecine physique et de réadaptation, Paris
Dr Olivier SIMON, chargé de projet, médecine physique et de réadaptation, Paris
Madame Muriel UZZAN / Dr Nathalie DUMARCET, responsables de projet (Afssaps)

Dr Djamel BENSMAIL, médecine physique et de réadaptation, Garches
Dr Emmanuelle CHALEAT-VALAYER, médecine physique et de réadaptation, Lyon
Pr Philippe DECQ, neurochirurgie, Créteil

Dr Patrick DEHAIL, médecine physique et de réadaptation, Bordeaux
Dr Véronique QUENTIN, médecine physique et de réadaptation, Saint-Maurice
Pr Philippe MARQUE, médecine physique et de réadaptation, Toulouse
Pr Bernard PARRATTE, médecine physique et de réadaptation, Besançon
Dr Frédéric PELLAS, médecine physique et de réadaptation, Nîmes
Dr Marc ROUSSEAU, rééducation neurologique, Lille
Dr Jean Marc TROCELLO, neurologie, Paris

GRUPE DE LECTURE

SOFMER : Société Française de Médecine physique et de Réadaptation
SOFOP : Société Française de Chirurgie Orthopédique Pédiatrique
SOFOT : Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

SFN : Société Française de Neurologie
SFP : Société Française de Pédiatrie
SFNP : Société Française de Neuropédiatrie
SFNV : Société Française de Neurologie Vasculaire
SFNC : Société Française de Neurochirurgie
SFERHE : Société Française d'Etude et de Recherche sur le Handicap de l'Enfant

Dr Claire AYMARD, médecine physique et de réadaptation, Aulnay-sous-Bois
Pr Philippe AZOUVI (SFN), médecine physique et de réadaptation, Garches
Pr Bernard BUSSEL (SFN), médecine physique et de réadaptation, Garches
Dr Paul CALMELS, médecine physique et de réadaptation, Saint-Etienne
Pr Brigitte CHABROL (SFNP), neurologie pédiatrique, Marseille
Pr Jean-Michel CLAVERT (SOFOP), chirurgie orthopédique pédiatrique, Strasbourg
Dr Philippe DENORMANDIE (SOFOT), chirurgie orthopédique, Garches
Pr Vincent GAUTHERON (SFERHE), St Etienne
Dr Serge LORENZO, médecine physique et de réadaptation, Montpellier
Pr François MALLET, chirurgie orthopédique pédiatrique, Caen
Dr Dominique MAZEVET, médecine physique et de réadaptation, Paris

Dr Bernard MEMIN, médecine physique et de réadaptation, Paris
Dr Christian MORIN (SOFOP), chirurgie orthopédique pédiatrique, Berck
Pr Jean-Philippe NEAU (SFNV), neurologie, Poitiers
Pr Jean-Paul NGUYEN (SFNC), neurochirurgie, Nantes
Pr Jacques PELISSIER, médecine physique et de réadaptation, Nîmes-Montpellier
Pr Dominique PERENNOU, médecine physique et de réadaptation, Grenoble
Dr Pascale PRADAT-DIEHL (SFN), médecine physique et de réadaptation, Paris
Pr Olivier REMY-NERIS, médecine physique et de réadaptation, Brest
Dr Elke WIEHWEGER (SOFOP), chirurgie orthopédique pédiatrique, Marseille
Pr Marie VIDAILHET, neurologie, Paris
Dr Anton YAKOVLEFF, neurologie, Paris

COMITE DE VALIDATION

Pr Charles CAULIN, Président, thérapeute, Paris
Pr Jean-François BERGMANN, Vice-Président, thérapeute, Paris
Pr Daniel VITTECOQ, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Pr Gilles BOUVENOT, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr Louis Merle, Pharmacologue, Limoges, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr Pascale JOLLIET, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr Pierre AMBROSI, thérapeute - cardiologue, Marseille
Mme Françoise BALLEREAU, pharmacien, Nantes

Pr Bernard BANNWARTH, thérapeute, Bordeaux
Mme Isabelle DEBRIX, pharmacien, Paris
Dr Frédéric DESSI, neurologue, Bobigny
Dr Michel GERSON, endocrinologue, Le Havre
Dr Laurence GIRARD, gériatre, Paris
Pr Bernard GOICHOT, interniste, Strasbourg
Dr Jean-Pierre LARRUMBE, généraliste, Velaux
M. Michel LIEVRE, méthodologiste, Lyon
Dr Véronique MANCERON, interniste, Colombes
Dr Olivier MONTAGNE, thérapeute - cardiologue, Créteil
Pr Christian RICHÉ, pharmacologue, Brest
Dr Pascale SANTANA, généraliste, Paris
Dr Patrick TEBOUL, généraliste - urgentiste, Paris
Dr Olivier WONG, généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	4
INTRODUCTION.....	6
1. TRAITEMENT PAR INJECTION DE TOXINE BOTULINIQUE DE TYPE A	8
1.1. <i>Données d'efficacité chez l'adulte</i>	8
1.1.1. Membre supérieur.....	8
1.1.2. Membre inférieur.....	10
1.1.3. Effet général	10
1.2. <i>Données d'efficacité chez l'enfant</i>	11
1.2.1. Membre supérieur.....	11
1.2.2. Membre inférieur.....	12
1.2.3. Anticorps	12
1.3. <i>Données de tolérance</i>	13
1.3.1. Données de la littérature chez l'adulte.....	13
1.3.2. Données de la littérature chez l'enfant.....	13
1.3.3. Données de pharmacovigilance	13
2. TRAITEMENTS PER OS DE LA SPASTICITE.....	16
2.1. <i>Adulte</i>	16
2.1.1. Baclofène.....	16
2.1.2. Dantrolène	16
2.1.3. Tizanidine.....	17
2.1.4. Diazépam.....	17
2.1.5. Gabapentine.....	17
2.1.6. Diazépam versus baclofène	17
2.1.7. Tizanidine versus baclofène.....	17
2.2. <i>Enfant</i>	18
2.2.1. Baclofène.....	18
2.2.2. Diazépam.....	19
3. TRAITEMENT PAR BACLOFENE INTRATHECAL	19
3.1. <i>Effet du baclofène intrathécal</i>	19
3.1.1. Efficacité chez l'adulte	19
3.1.2. Efficacité chez l'enfant	20
3.2. <i>Données de tolérance</i>	20
3.2.1. Données de la littérature chez l'adulte.....	20
3.2.2. Données de la littérature chez l'enfant.....	21
3.2.3. Données de pharmacovigilance	21
4. TRAITEMENT PAR PHENOL/ALCOOL.....	23
4.1. <i>Effet chez l'adulte</i>	23
4.2. <i>Effet chez l'enfant</i>	24
BIBLIOGRAPHIE.....	57

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés.

A l'initiative de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER), l'Afssaps a formé un groupe de travail, composé d'experts de compétence et d'origine géographique diverses, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes, Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER), Société Française de Neurologie (SFN), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (SOFOT), Société Française de Neurochirurgie (SFNC), Fédération Française de Neurologie, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline* et *Cochrane* s'appuyant sur un algorithme de mots clés et l'utilisation de *Mesh* termes. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1980. Elle a été complétée par une recherche manuelle.

Au total 132 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'HAS (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p>B Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p>C Faible niveau de preuve scientifique</p>

En cas de données insuffisantes ou incomplètes dans la littérature, ces recommandations ont été fondées sur un accord professionnel.

Lexique

aa :	amplitude articulaire	QdV :	Qualité de vie
Ac :	anticorps	QUEST :	Quality of Upper Extremity Skills Test
ARAT :	Action Research Arm Test	RMAS :	Rivermead Motor Assessment Scale
AVC :	accident vasculaire cérébral	ROM :	range of motion
AVQ :	activité de la vie quotidienne	TC :	traumatisme crânien
COPM :	Canadian Occupational Performance Measure	TVS :	trouble vésico-sphinctérien
DAS :	Disability Assessment Scale	S :	significatif
EI :	effet indésirable	SIP :	Seakness Impact Profile
EVA :	Echelle visuelle analogique	SCI :	spinal cord injury (lésion médullaire traumatique)
EVN :	Echelle visuelle numérique	SEP :	sclérose en plaques
FAT :	Frenchay arm test	SPPL :	syndrome post-ponction lombaire
GAS :	Goal Attainment Scaling	TVS :	troubles vésico-sphinctériens
GMF M :	Gross Motor Function Measure		
HSCL :	Hopkins Symptom Check List		
IB :	index de Barthel		
KT :	cathéter		
MAS :	Motor assessment scale		
MI :	membre inférieur		
MIF :	mesure d'indépendance fonctionnelle		
MS :	membre supérieur		
NS :	non significatif		
PC :	Paralysie cérébrale (ancien IMC)		
PEDI :	Pediatric Evaluation of Disability Inventory		
PRS :	Physician Rating Scale		

INTRODUCTION

La spasticité est caractérisée par une augmentation du réflexe tonique d'étirement proportionnelle à la vitesse d'étirement du muscle. Mais le terme de spasticité est le plus souvent employé de façon plus large, englobant l'ensemble des symptômes "positifs" du syndrome pyramidal :

- spasticité proprement dite,
- mais aussi syncinésies, dystonies et automatisme médullaire.

Sous ses différentes formes, elle accompagne la plupart des troubles neurologiques déficitaires principalement secondaires aux :

- accidents vasculaires cérébraux,
- traumatismes crâniens,
- lésions médullaires,
- sclérose en plaques,
- paralysie cérébrale.

La spasticité, quelle que soit son étiologie, a le plus souvent un retentissement péjoratif sur la motricité et l'appareil locomoteur, retentissement qui justifie une approche du symptôme lui-même, indépendante du contexte étiologique, fonction des troubles neurologiques et de leur association entre eux.

La spasticité se traduit cliniquement par deux signes :

- l'augmentation proprement dite du réflexe d'étirement, c'est à dire une contraction musculaire réflexe exagérée, déclenchée par l'étirement vif : c'est l'exagération des réflexes ostéo-tendineux et le clonus, ou trépidations, déclenchés soit par l'examineur, soit même par la simple contraction des antagonistes ;
- l'hypertonie musculaire qui est la résistance élastique caractéristique à l'étirement continu du muscle. Cette résistance dépend du degré d'étirement mesuré par l'angle articulaire et de la vitesse d'étirement, bien que cette relation s'atténue avec le temps. Il existe une relation directe entre l'hypertonie et les rétractions musculaires.

Des modifications probables de la structure musculaire s'installent avec le temps (rétractions ou contractures), qu'il est difficile de différencier de la spasticité vraie.

Les complications majeures sont les rétractions musculaires avec leur retentissement sur :

- la fonction,
- l'autonomie,
- la toilette,
- l'habillement,
- le risque majeur d'escarres et de douleurs.

Ces risques concernent tous les patients ayant une spasticité élevée.

Chez un patient dont la motricité est suffisante, la spasticité peut également entraver l'expression de la motricité des antagonistes, par exemple des extenseurs de poignet et de doigts au membre supérieur ou des releveurs de pied au membre inférieur.

Les trépidations peuvent aussi être en soi une cause de grand inconfort voire de déséquilibre.

Enfin, la spasticité est directement responsable de douleurs par :

- les contractions musculaires prolongées,
- les tendinopathies secondaires,
- l'hyperpression articulaire,
- ou les mauvaises positions.

Chez l'enfant, elle est à l'origine d'un retentissement sur le squelette en croissance.

Traiter la spasticité ne peut être envisagé qu'après une analyse clinique rigoureuse afin d'en déterminer l'importance, les conséquences réelles et la répartition. Ceci suppose une bonne connaissance et rigueur d'examen.

Evaluer le retentissement réel de la spasticité est indispensable. La mesure de la spasticité chez un patient au repos ne reflète pas son retentissement lors du mouvement.

La spasticité est sujette à des variations liées à différents facteurs, le principal étant la position du corps et l'activité même du sujet puisqu'elle prédomine sur les muscles antigravitationnels et se renforce avec l'orthostatisme.

Seule l'analyse la plus fine possible de son retentissement dans tous ses aspects fonctionnels, permet de décider de l'opportunité d'un traitement et de fixer des objectifs raisonnables : fonction, confort, hygiène, douleurs.

La mesure de la spasticité se fait à deux niveaux :

1/ Le symptôme lui-même : l'hypertonie est mesurée par l'échelle d'Ashworth (plus répandue) ou celle de Tardieu (plus adaptée) ; les spasmes sont mesurés par l'échelle de Penn.

2/ Les conséquences de celle-ci :

- amplitudes articulaires par goniométrie ;
- douleurs par échelle visuelle analogique ;
- gêne au nursing par des échelles destinées aux soignants ou au patient lui-même (Disability Assessment Scale par exemple)
- gêne au mouvement actif par des échelles cliniques (exemple d'échelle pour évaluer la préhension : Box and Block test, Motor Activity Log, Frenchay Arm Test ; exemple d'échelle pour évaluer la marche : vitesse et distance) et par des analyses instrumentales notamment cinématiques très utiles.

Les échelles génériques d'autonomie comme l'Index de Barthel et la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle sont trop globales pour mesurer les effets des traitements.

Il faut procéder pour chaque patient à l'établissement d'une liste d'objectifs personnalisés, évaluables séparément, après avoir démantelé les différentes composantes du trouble moteur et en avoir évalué autant que possible la part respective dans la gêne fonctionnelle. Tout malade spastique ne nécessite pas systématiquement de traitement.

L'examen doit répondre à trois questions :

- La spasticité est-elle gênante et en quoi l'est-elle ? C'est la question principale.
- Est-elle la cause principale de la gêne ou seulement une des composantes et quelles sont celles-ci ? De la réponse dépendent les espoirs de succès des traitements.
- La spasticité gênante est-elle localisée à un groupe musculaire ou largement diffuse ? De la réponse dépendent les choix thérapeutiques.

Cette analyse clinique peut-être utilement aidée par l'analyse instrumentale (notamment cinématique) et par la réalisation de blocs neuro-musculaires qui permettent selon les cas le diagnostic de rétraction musculaire ou l'analyse du mouvement.

En outre, le traitement est aussi celui d'une éventuelle cause aggravante, (escarre, infection / lithiase urinaire...), avec laquelle il y a parfois une étroite intrication puisque cette classique épine nociceptive (même en territoire anesthésié et paralysé) accentue la spasticité, mais que le traitement de celle-ci permet aussi parfois de traiter ce stimulus nociceptif (escarre, douleur...).

Ces recommandations ne portent que sur les traitements médicamenteux, mais ceux-ci doivent être le plus souvent envisagés comme n'étant qu'une composante d'un programme thérapeutique devant associer, à des degrés divers : kinésithérapie qui demeure le traitement de base pour tout patient spastique, ergothérapie, appareillage, auto-rééducation, chirurgie orthopédique et neurochirurgie.

Les médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation sont au cœur de cette prise en charge, en collaboration avec les rééducateurs, neurochirurgiens, chirurgiens orthopédistes, neurologues et pédiatres.

Stratégie thérapeutique générale

Une fois avéré le caractère gênant de la spasticité :

1/ Le traitement médicamenteux de la spasticité ne peut être envisagé en dehors des autres modalités thérapeutiques.

2/ La kinésithérapie est le traitement de base. Elle permet souvent d'éviter les rétractions musculaires mais ne peut atténuer la spasticité au long cours.

3/ Les traitements médicamenteux s'envisagent :

- dès que la spasticité est reconnue gênante sans attendre une éventuelle stabilité ;
- après avoir éliminé une éventuelle cause nociceptive aggravante ;
- après avoir fixé des objectifs précis avec le patient ;
- selon le caractère localisé ou diffus de la spasticité ;
- en privilégiant l'approche focale ;
- éventuellement guidé par la réalisation d'un bloc moteur test.

4/ L'immobilisation transitoire dans des attelles de posture est parfois utile notamment chez l'enfant après traitement focal, sous surveillance attentive notamment cutanée.

5/ L'inefficacité du traitement bien conduit doit faire envisager les approches chirurgicales.

- **CES RECOMMANDATIONS TRAITENT DE CHAQUE PRODUIT SEPARÉMENT PUIS PROPOSENT UN ARBRE DECISIONNEL PAR PATHOLOGIE SOUS FORME D'ALGORITHMES ET DE TABLEAUX QUI RESUMENT LA DOUBLE APPROCHE NECESSAIRE, PAR LOCALISATION ET PAR OBJECTIFS.**

1. TRAITEMENT PAR INJECTION DE TOXINE BOTULINIQUE DE TYPE A

De nombreux travaux existent sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité.

Concernant la toxine botulinique B, il n'y a pas assez d'études disponibles permettant de rapporter des résultats fiables.

La diminution de la spasticité est certaine avec le plus souvent une diminution de son retentissement fonctionnel. Sa sécurité d'emploi est très bonne dans les études rapportées.

1.1. DONNEES D'EFFICACITE CHEZ L'ADULTE

1.1.1. Membre supérieur

Dix huit études dont 1 de niveau 1 [1], 15 de niveau 2 [2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16] et 2 de niveau 4 [17,18] ont été retenues (cf Tableau 1).

La majorité des études concerne des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, de rares patients victimes d'un traumatisme crânien [7,15,17,18]. L'ancienneté de la lésion causale est très variable, allant d'1 mois à 22 ans.

Toutes les études sauf une [10] montrent une réduction de la spasticité.

Sept études ont évalué des patients dont au moins une plainte était la douleur [1,3,8,11,12,16,18]. Parmi celles-ci, 4 sélectionnaient les patients spécifiquement sur la douleur [11,12,16,18].

Trois de ces 4 études montrent une amélioration [12,16,18] et une ne montre pas d'effet mais la dose utilisée était faible et les sujets peu spastiques.

Trois autres études se sont intéressées à la douleur et ont retrouvé une amélioration (niveau 1 [1] et 2 [8]) en la mentionnant parmi leurs objectifs, une étude de niveau 2 ne montre pas d'effet [3].

Il n'est pas possible de conclure sur l'effet sur la douleur observé dans l'étude de niveau 1 car celui-ci faisait partie des objectifs principaux améliorés mais sans qu'il soit séparé des autres objectifs.

Concernant le positionnement spontané des segments de membres, une seule étude de niveau 2 a été retenue et a montré une amélioration [13].

Concernant le nursing et les complications, 6 études analysent cette question et montrent une amélioration portant sur différents points [1,2,3,4,9,13] :

- lavage de la main,
- lavage autour du coude et des aisselles,
- coupage des ongles,
- enfilage de manche,
- équilibre debout,
- équilibre à la marche,
- capacité à faire un programme de rééducation à domicile.

Concernant les fonctions actives, aucune des 5 études qui s'y sont intéressées ne montre d'effet [5,11,13,15,17].

Parmi les autres effets observés, il est rapporté :

- une diminution de syncinésies [5],
- une réduction des interférences avec les activités de la vie quotidienne [5].

Les rares études ayant procédé à l'évaluation globale du patient, de l'aidant ou du médecin montrent une amélioration en faveur de la toxine versus placebo [1,2,13,17].

Les doses vont de 500 à 1500 U Dysport® et de 30 à 500 U Botox®.

La majorité des auteurs font un repérage à l'aide d'une électrostimulation tandis que certains utilisent seulement un repérage anatomique [2,3,4,10].

Les muscles injectés sont :

- biceps,
- brachioradialis,
- brachialis,
- flexor carpi ulnaris,
- flexor carpi radialis,
- flexor digitorum superficialis,
- flexor digitorum profundus,
- flexor pollicis longus,
- adductor pollicis,
- subscapularis,
- pectoralis major.

La dilution variait de 25 U/ml à 50 U/ml pour le Botox® et de 100 U/ml à 200 U/ml pour le Dysport®.

La durée de l'effet était d'au moins 4 semaines et a été observée jusqu'à 24 semaines. Une étude a montré la persistance de l'effet et la bonne tolérance après 5 séances d'injection avec un délai de 12 semaines entre chaque injection [6].

1.1.2. Membre inférieur

Treize études, dont 1 de niveau 1 [19], 5 de niveau 2 [130,20,21,22,23] et 7 de niveau 4 [24,25,26,27,28,29,30] ont été retenues (cf Tableau 2).

La majorité des études concerne des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, parfois une sclérose en plaques [21,26] et plus rarement des paraplégies spastiques [26] ou héréditaires [28]. L'ancienneté de la lésion causale est très variable allant de 2 mois [30] à 58 ans [28]. Une diminution de la spasticité est notée dans la très grande majorité des études (1 étude ne montre pas d'amélioration [21], 2 études ne l'ont pas étudié spécifiquement [25,30]).

Les 3 études (1 de niveau 2 [23], 2 de niveau 4 [25,30]) ayant étudié la dystonie du gros orteil montrent une amélioration.

La seule étude étudiant la griffe des orteils, de niveau 2 [23] montre une amélioration.

Concernant le nursing et les complications, l'hygiène périnéale [21] et de l'aîne [26] semblent être favorisée.

Les transferts et l'habillement semblent améliorés chez les patients ayant une sclérose en plaques ou une paraplégie traumatique [26].

Concernant l'amélioration de la vitesse de marche, les résultats sont contradictoires.

Parmi les autres effets observés, l'amélioration de la motricité active de cheville est notée dans une étude de niveau 4 [28].

Les rares études ayant évalué l'appréciation globale du patient, ou du médecin montrent une amélioration en faveur de la toxine versus placebo (2 études de niveau 2 [20,28], 2 de niveau 4 [29,30]).

Les doses vont de 500 à 1500 U Dysport® et de 40 à 400 U Botox®.

La majorité des auteurs font un repérage à l'aide d'une électrostimulation tandis que certains utilisent seulement un repérage anatomique [21,26].

Les muscles injectés étaient au membre inférieur :

- gastrocnemius,
- soleus,
- tibialis posterior,
- extensor hallucis longus,
- flexor digitorum brevis,
- flexor digitorum longus,
- tibialis anterior,
- adductor magnus,
- adductor brevis,
- adductor longus,
- semitendinosus,
- semimembranosus.

La dilution varie pour le Botox® de 50 U/ml à 100U/ml et pour le Dysport® de 200 U/ml à 500 U/ml. La durée de l'effet va d'au moins 3 semaines jusqu'à 6 mois.

1.1.3. Effet général

- Rapport entre l'ancienneté de la lésion et l'efficacité

Il ne semble pas exister de rapport entre l'ancienneté de la lésion et l'efficacité [15].

- Effet dose-dépendant

Il semble exister un effet dose-dépendant mais celui-ci ne reposait que sur très peu d'études (1 étude de niveau 2 [15] au membre supérieur et 3 études au membre inférieur (1 de niveau 2 [21] et 2 de niveau 4 [24,25]).

- Anticorps

Une seule étude parmi les études retenues a dosé les anticorps chez les patients recevant des injections itératives : 1 seul patient testé positif n'a pas répondu au traitement [8]. Il n'y a pas d'étude montrant une relation entre la présence d'anticorps et l'insuffisance de résultat.

1.2. DONNEES D'EFFICACITE CHEZ L'ENFANT

1.2.1. Membre supérieur

Six études dont 3 de niveau 2 [31,32,33] et 3 de niveau 4 [34,35,36] ont été retenues (cf Tableau 3).

La majorité des études concerne des patients ayant une paralysie cérébrale [31,32,33,34,35]. Les enfants ont de 2 à 19 ans. La toxine utilisée est toujours Botox®.

La mesure de la spasticité n'est rapportée que dans 3 études, diminuée selon 2 [35,36], inchangée selon une [34] mais chez des patients peu spastiques.

Une amélioration fonctionnelle est observée avec certaines échelles :

- Quality of Upper Extremities Skills Test (QUEST) [31],
- Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) [31],
- Goal Attainment Scaling (GAS) [31,32,33].

Deux études de niveau 4 [35,36] ont étudié l'effet sur les douleurs ou le nursing et montré une amélioration.

La fonction active n'a pas été étudiée.

Une amélioration de l'estime de soi a été rapportée [32].

Les doses de Botox® varient de 1 à 12 U/kg.

Un repérage anatomique seul est parfois utilisé [34,36] mais la majorité des auteurs font un repérage à l'aide d'une électrostimulation.

Les muscles injectés étaient :

- biceps,
- brachioradialis,
- brachialis,
- flexor carpi ulnaris,
- flexor carpi radialis,
- flexor digitorum superficialis,
- flexor digitorum profundus,
- flexor pollicis longus,
- adductor et opponens pollicis,
- pronator teres et pronator quadratus.

La dilution, donnée dans 3 études, varie de 25U/ml à 200U/ml.

La durée de l'effet est d'au moins 3 mois, jusqu'à 12 mois dans une étude [36].

1.2.2. Membre inférieur

Vingt-cinq études dont 1 de niveau 1 [37], 10 de niveau 2 [38,39,40,41,42,43,44,45,46,47], 1 de niveau 3 [48] et 13 de niveau 4 [49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61] ont été retenues (cf Tableau 4).

La très grande majorité des études concerne des patients ayant une paralysie cérébrale et rarement un traumatisme crânien [56]. L'âge des enfants va de 6 mois à 19 ans. La toxine utilisée était Botox® ou Dysport®.

Une diminution de la spasticité est rapportée dans toutes les études qui l'avaient spécifiquement analysée.

La douleur liée à la spasticité n'a été la cible du traitement que dans 2 études, diminuée [54] (1 étude de niveau 4) notamment après chirurgie neuro-orthopédique [39] (1 étude de niveau 2).

Concernant le nursing et les complications, seule une étude semble s'y être intéressée et a montré une diminution de la charge de travail pour les aidants [44].

Le niveau fonctionnel mesuré par la GMFM (Gross Motor Function Measure), est amélioré dans 8 des 9 études qui s'y sont intéressées (5 études de niveau 2 [38,40,42,43,44], 3 études de niveau 4 [53,57,59]), mais ne l'est pas dans la seule étude de niveau 1 [37].

La marche est étudiée 7 fois [41,42,47,49,53,58,59] : une amélioration des paramètres de marche ou de la capacité à se déplacer est observée (3 études de niveau 2 [41,42,47] et 3 de niveau 4 [53,58,59]).

Une amélioration du positionnement est observée dans une étude [54].

Les doses de Dysport® vont de 10 à 30 U/kg, celles de Botox® vont de 1 à 20 U/kg.

Le repérage des sites d'injection n'est pas décrit dans 16 études, il est effectué par repérage anatomique simple 6 fois [38,39,41,44,58,59] et par électrostimulation 2 fois [40,56].

Les muscles injectés étaient :

- gastrocnemius,
- soleus,
- tibialis posterior,
- adductor magnus,
- adductor brevis,
- adductor longus,
- semitendinosus,
- semimembranosus,
- psoas,
- rectus femoris.

La dilution (non décrite dans 15 études) est le plus souvent de 100 U/ml pour la toxine Botox® et de 500 U/2,5ml à 500 U/ml pour la toxine Dysport®.

La durée de l'effet est d'au moins 4 semaines, souvent évaluée à 3 mois, une fois rapportée jusqu'à 24 mois (avec sessions tous les 4 mois [58]).

Une étude montre que plus les enfants étaient jeunes, plus l'efficacité était importante [42].

Une étude de niveau 2 montre la diminution du recours à la chirurgie tendineuse chez l'enfant [45].

1.2.3. Anticorps

Une seule étude [58] s'est intéressée à rechercher les anticorps. Les fortes doses semblent davantage entraîner d'effets indésirables et de formation d'anticorps. Cent dix-sept patients ayant une

paralysie cérébrale ont été suivis pendant au moins un an et au plus deux ans : l'apparition d'anticorps est survenue chez 28% d'entre eux, dont environ un quart sont devenus résistants, soit 6% au total des enfants. Il n'y a pas d'étude montrant une relation entre la présence d'anticorps et l'insuffisance de résultat.

1.3. DONNEES DE TOLERANCE

1.3.1. Données de la littérature chez l'adulte

Vingt-deux études cumulant un total de 1313 patients (membre supérieur et membre inférieur) ont rapporté les effets indésirables. Le nombre de patients n'est pas clairement précisé dans toutes les études et il n'y a pas de recherche systématique des effets indésirables dans toutes les études.

Dans ces études :

- aucun accident grave n'a été rapporté ;
- la tolérance semble globalement bonne avec rarement survenue de syndromes pseudo-grippaux, de chutes, de rashes, de douleurs au point d'injection, de faiblesse musculaire généralisée (syndrome botulinique-like), d'incoordination de la main ;
- le rapport entre la dose totale et la survenue d'effets indésirables est resté controversé (uniquement évalué avec Dysport®). Un effet dose-dépendant franc a été démontré au membre inférieur dans une étude de niveau 2 [21] portant surtout sur la tolérance, moins bonne pour les plus fortes doses.

1.3.2. Données de la littérature chez l'enfant

Parmi les 31 études cumulant un total de 2449 patients (membre supérieur et membre inférieur), 15 rapportaient les effets indésirables [34,35,37,38,39,40,41,44,47,50,51,54,56,58,61].

Dans ces études :

- la tolérance moyenne semble bonne avec rare survenue de syndromes pseudo-grippaux, de chutes, de rashes, de douleurs au point d'injection, de faiblesse musculaire généralisée et d'asthénie, de dysphagie, de crampes et d'atrophie musculaire ;
- une corrélation entre la dose et la tolérance est montrée dans deux études [51,61] et une prépondérance des effets indésirables pour les enfants de moins de 45 kg a été mise en évidence dans une étude [56] de niveau 4.

Les relevés de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables graves et des décès doivent inciter au respect des doses maximales et des conditions d'utilisation mais ne comportent pas d'éléments devant conduire à une restriction plus sévère de l'usage de la toxine botulinique.

Des accidents mortels ont été rapportés. Il s'agissait d'enfants présentant des multi-déficiences dont l'injection a été effectuée sous anesthésie générale et/ou avec de très fortes doses ne permettant pas d'attribuer le décès à la toxine plutôt qu'aux autres facteurs.

Les principaux risques liés à l'administration de toxine botulinique A chez l'enfant sont connus et listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Le profil de sécurité d'emploi de cette toxine botulinique A chez l'enfant ne diffère pas de celui observé chez l'adulte.

1.3.3. Données de pharmacovigilance

Les relevés de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables graves doivent inciter au respect des doses maximales et des conditions d'utilisation mais ne comportent pas d'élément devant conduire à une restriction plus sévère de l'usage de la toxine botulinique.

Le profil de sécurité chez l'adulte ne montre rien de particulier dans les indications neurologiques. Seul persiste le problème de mésusage et de risque de diffusion de la toxine.

Les effets indésirables indépendants du site d'injection ou de l'indication sont :

- des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine, à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, pouvant être fatales) ;
- rares réactions allergiques générales (rash, érythème, prurit) ;
- douleurs/brûlures au point d'injection, possibles quels que soient le site injecté ou l'indication.

Recommandations

La toxine botulinique de type A est recommandée car il existe une preuve scientifique établie de son effet sur la réduction locale de la spasticité après injection intramusculaire (Grade A). Elle peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité lorsque l'objectif est focal ou multifocal (Accord professionnel).

Chez l'adulte, la plupart des résultats proviennent d'études concernant des patients ayant fait un accident vasculaire cérébral et, chez l'enfant de patients ayant une paralysie cérébrale. Cependant, l'utilisation de la toxine botulinique peut être envisagée quelle que soit la pathologie en cause (Accord professionnel), avec une indication plus symptomatique qu'étiologique. C'est ce que prévoit l'AMM chez l'adulte, mais une même démarche peut être menée chez l'enfant.

Concernant la toxine botulinique B, il n'y a pas assez d'études disponibles permettant de rapporter des résultats fiables.

Effet de la toxine botulinique A

Chez l'adulte, on observe :

- une amélioration des soins de nursing (toilette et habillage) (Niveau de preuve 1 au membre supérieur et au membre inférieur) ;
- une amélioration de la motricité active au membre inférieur, et de la marche (Niveau de preuve 2).

Il n'a pas été observé de modification de la fonction active au membre supérieur.

Chez l'enfant, on observe :

- une amélioration de la fonction active au membre supérieur et au membre inférieur, quel que soit le niveau (Niveau de preuve 2) ;
- un effet sur la douleur (Niveau de preuve 2). Il convient de préciser qu'aucun effet antalgique propre n'a été montré, ce sont donc les conséquences douloureuses de la spasticité qui sont réduites.

La prévention des déformations orthopédiques est un objectif important qui incite à un traitement très précoce chez l'enfant.

Dose

Les unités sont différentes, ce ne sont pas des unités internationales et il n'y a pas d'équivalence reconnue. Il n'existe pas d'information concernant la dilution qui permettrait de préconiser des pratiques différentes de celles de l'AMM :

- 1 ml pour Botox®, 100 U Allergan/ml
- 2,5 ml pour Dysport®, 500 U Speywood/1 à 2,5 ml

L'injection se fait en intramusculaire en s'assurant qu'elle ne se fait pas dans un vaisseau.

La dose totale maximale recommandée est :

- chez l'adulte : 500 U Allergan pour Botox® et 1 500 U Speywood pour Dysport®,
- chez l'enfant : 20 U Allergan /kg pour Botox® et 30 U Speywood /kg pour Dysport® (Accord professionnel).

La dose maximale de Botox® recommandée par session est supérieure à la dose plafond de l'AMM, se justifiant dans le cas de traitement multifocal.

Les doses recommandées par muscle sont un peu différentes de celles présentées dans l'AMM. A

titre d'exemple, il est proposé 3 doses maximales dans 3 différents groupes de muscles selon leur taille (Accord professionnel).

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

Lors de la première injection, *a fortiori* chez des patients ayant des comorbidités, des doses initiales plus faibles sont recommandées (Accord professionnel).

Sécurité d'emploi

Le repérage anatomique seul est déconseillé (Accord professionnel). Parmi les techniques de repérage, l'électrostimulation est celle qui paraît la plus recommandée (Accord professionnel).

L'électromyogramme de détection seul n'est pas suffisant pour repérer un muscle. Le repérage échographique peut être un complément utile pour repérer des muscles inaccessibles à la stimulation ou non stimulables ou chez l'enfant, car elle est indolore.

Le nombre de sites d'injection dépend de la structure et de la taille du muscle.

L'injection d'un patient sous anti-agrégant plaquettaire est possible. Comme pour toute injection intramusculaire, il n'est pas recommandé d'injecter un patient sous anticoagulant à dose efficace (Accord professionnel).

L'emploi d'analgésique est recommandé, localement et/ou par voie générale (anesthésie locale ou protoxyde d'azote) (Accord professionnel). Une prémédication orale peut être proposée notamment chez l'enfant (Accord professionnel).

Selon les bonnes pratiques, il faut distinguer la consultation d'information du patient de la session de réalisation du geste, permettant ainsi un délai de réflexion.

Une surveillance immédiate après le geste n'est pas nécessaire sauf dans les rares cas où une anesthésie générale est indispensable (Accord professionnel). Aucune complication, en dehors de douleurs au point d'injection, n'a été rapportée dans les suites immédiates d'une injection.

Chez l'enfant, de rares cas nécessitent une anesthésie générale, essentiellement l'injection des muscles profonds difficilement accessibles ou en cas de troubles du comportement ou de résistance aux antalgiques (cf. recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation). Une prudence accrue est recommandée chez l'enfant polyopathologique avec troubles de déglutition et/ou respiratoires.

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

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

La répétition des injections se justifie par l'effet transitoire de la toxine. L'indication du renouvellement des injections, avec un délai minimum de 3 mois entre chaque injection, sera évaluée en fonction des bénéfices et de la tolérance, avec nouvelle discussion des doses et du choix des muscles. La répétition des injections est possible tant que les effets bénéfiques sont observés après chaque injection. L'alternative d'autre thérapeutique plus durable, notamment chirurgicale, sera envisagée.

Il n'y a pas d'information suffisante permettant de recommander la pratique du dosage des anticorps.

L'utilisation d'un carnet de suivi et d'une fiche d'information est recommandée.

Le patient et son entourage doivent être avertis du risque exceptionnel d'effets indésirables pouvant survenir pendant les 3 premières semaines après chaque injection (troubles de déglutition, syndrome botulinique) et au moindre doute être amenés à consulter (Accord professionnel).

Les études de pharmacovigilance ne rapportent aucun effet délétère de l'utilisation à long terme, mais la littérature ne décrit pas de suivi de cohorte au-delà de 2 ans. Le recueil des événements indésirables doit être systématiquement réalisé et rapporté aux services de pharmacovigilance.

L'inefficacité du traitement doit faire remettre en cause les indications et/ou la technique. L'inefficacité répétée du traitement doit le faire abandonner même en l'absence d'alternatives thérapeutiques (Accord professionnel).

Pour injecter, une formation préalable théorique et pratique à la fois sur les indications et la technique est recommandée.

2. TRAITEMENTS PER OS DE LA SPASTICITE

Deux molécules ont l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication :

- le baclofène,
- le dantrolène.

Les études, anciennes, portent essentiellement sur des patients atteints de sclérose en plaques. Un effet sur la spasticité a été rapporté mais pas sur la fonction. Chez l'enfant, il existe un manque quasiment total d'études, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché du diazépam, le baclofène a l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant de plus de 6 ans mais n'a pas montré son efficacité.

2.1. ADULTE

2.1.1. Baclofène

Des 10 études qui ont été lues, 5 ont été retenues dont 4 de niveau 2 [62,63,64,65] et 1 de niveau 4 [66] (4 études entre 1968 et 1991 et 1 étude en 2000) (cf Tableau 5). Toutes concernent la sclérose en plaques.

Le baclofène diminue la spasticité (hypertonie, spasmes) à la dose de 70 ou 80 mg par jour mais pas lorsqu'il est utilisé à 20 mg par jour [62]. Une amélioration subjective à faibles doses a été observée dans une étude de niveau 2 [65].

Une seule étude s'est intéressée à la fonction mais le résultat positif publié n'a pas été retenu en raison d'un niveau de preuve insuffisant.

Les effets indésirables étaient fréquents allant jusqu'à 28 % de sédation [64].

2.1.2. Dantrolène

Cinq études ont été lues dont 4 de niveau 4 [67,68,69,70] ont été retenues (2 études publiées en 1975, une en 1983 et une en 1992) (cf Tableau 6).

Les études ont porté essentiellement sur la sclérose en plaques (quelques autres patients seulement). Ces études ont observé une diminution de la spasticité (hypertonie, clonus) à des doses supérieures à

100 mg par jour mais leur niveau de preuve a été considéré comme insuffisant. Une seule étude chez des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, à des doses inférieures à 200 mg a montré l'absence d'effet antispastique [70]. Aucune étude sur la fonction n'était disponible. Les effets indésirables étaient très fréquents, notamment une faiblesse musculaire allant jusqu'à 50% des cas [67].

2.1.3. Tizanidine

En France, ce produit est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Huit études lues ont été retenues, 7 de niveau 2 [71,72,73,74,75,76,77], 1 de niveau 4 [78] (1987 à 2001) (cf Tableau 7).

La sclérose en plaques a été étudiée de façon prédominante mais quelques études ont porté sur les lésions médullaires [78] et les patients cérébro-lésés [73,75].

La tizanidine diminue la spasticité (spasmes, hypertonie) avec une relation entre l'effet et la dose. La dose doit être d'au moins 16 mg par jour. Les doses utilisées vont jusqu'à 36 mg par jour [73,75,77,78]. La fonction est rarement étudiée correctement, dans ce cas aucun effet n'est observé [71,73,74].

Dans la plupart des études, il est observé plus de 50% d'effets indésirables. La tolérance est également dose-dépendante.

2.1.4. Diazépam

Cette molécule n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement de la spasticité. Deux études publiées ont été éliminées en raison d'une méthodologie insatisfaisante.

2.1.5. Gabapentine

Cette molécule n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement de la spasticité. Trois études de niveau 4 [79,80,81] ont été retenues (1997 à 2000) (cf Tableau 8).

Il s'agissait d'études sur la sclérose en plaques [80,81] et sur les traumatismes médullaires [79]. Il a été noté un effet positif sur la spasticité (spasmes, hypertonie, clonus), mais il a surtout été noté un effet positif sur les douleurs qui étaient l'objectif principal de ces études. L'effet direct de la gabapentine sur la spasticité ne peut être affirmé.

2.1.6. Diazépam versus baclofène

Cinq études ont été publiées mais non retenues.

2.1.7. Tizanidine versus baclofène

Sur 6 études retenues (de 1981 à 1988), 2 étaient de niveau 2 [82,83] et 4 de niveau 4 [84,85,86,87], exclusivement dans la sclérose en plaques (cf Tableau 9). Aucune différence entre les deux traitements n'a été observée.

Seules 2 études de niveau 4 [84,86] montrent une tendance à une moins bonne tolérance du baclofène essentiellement en relation avec l'apparition de faiblesses musculaires. Les études sont faites le plus souvent à des doses moyennes dans les 2 groupes.

Recommandations

Deux molécules ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité évaluée par le score d'Ashworth d'hypertonie musculaire: le baclofène et la tizanidine.

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

Ces traitements ne sont pas recommandés en première intention après AVC récent en raison de leur efficacité insuffisante et des effets indésirables. Ils sont recommandés dans la sclérose en plaques et les spasticités d'origine médullaire en première intention (Grade B).

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

Certains traitements n'ayant pas d'AMM sont utilisés en pratique courante : clonazépam, tétrazépam. Cependant, aucune preuve ne permet de les recommander sur les données de la littérature.

Effet du baclofène et la tizanidine per os

Un nombre limité d'étude est disponible. Il existe un effet dose-dépendant sur l'efficacité.

Il n'y a pas d'argument pour dire que le baclofène et la tizanidine améliorent le retentissement fonctionnel de la spasticité. L'approche thérapeutique doit être d'abord locale ou locorégionale, ces traitements devant être réservés aux spasticités diffuses gênantes (Accord professionnel).

Dose

L'introduction et l'adaptation doivent se faire de façon progressive en fonction de l'efficacité et des effets indésirables. Il est préconisé que tout traitement prescrit de façon prolongée chez un patient, stabilisé ou non, soit systématiquement réévalué à une fréquence dépendant de la pathologie et de son ancienneté. Cette réévaluation peut comporter en fonction de la situation une fenêtre thérapeutique par diminution progressive ou une augmentation des doses.

Concernant les doses de baclofène, il est recommandé de rester dans le cadre de l'AMM (maximum 120 mg par jour).

L'arrêt doit être progressif en prévenant le patient que si les symptômes s'accroissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure (Accord professionnel). La diminution des doses doit être de :

- 10 à 15 mg par semaine pour le baclofène,
- 4 mg par semaine pour la tizanidine (Accord professionnel).

Précautions d'emploi

Il est prudent de considérer que les GABAergiques (baclofène et benzodiazépines) peuvent avoir un effet délétère sur les organismes en phase de récupération tel que cela a été observé sur des modèles animaux. Ceci incite à une grande précaution chez les patients en phase de récupération (AVC à la phase aiguë, SEP au décours d'une poussée...).

Il n'y a aucune preuve de l'intérêt de l'association baclofène-tizanidine, pas plus que d'autres associations de traitements per os.

2.2. ENFANT

2.2.1. Baclofène

Sur 6 études, 1 seule de niveau 2 [88] a été jugée recevable (cf Tableau 10).

Aucun effet sur la spasticité et la fonction n'a été observé malgré des doses allant de 2,5 à 30 mg par jour chez l'enfant de moins de 8 ans et de 5 à 60 mg par jour chez l'enfant de plus de 8 ans conforme aux doses habituellement recommandées.

2.2.2. Diazépam

Deux études de niveau 2 [89,90] ont été retenues (cf Tableau 11).

Une amélioration dose dépendante de la spasticité et du nursing a été observée. L'effet est observé à des doses allant de 0,5 à 1 mg/kg par jour pour des enfants de moins de 8 kg et de 1 à 2 mg pour des poids allant de 8,6 à 15 kg.

Aucune évaluation des effets indésirables n'est disponible dans ces 2 études.

Recommandations

Seul le baclofène a l'AMM (à partir de 6 ans). Toutefois, les données ne permettent pas d'en recommander l'utilisation.

Le diazépam est fréquemment utilisé dans cette indication malgré l'absence d'AMM. Il peut être recommandé (Grade B), mais son effet GABA-ergique doit amener à une prudence et une utilisation de courte durée (effet délétère sur les organismes en développement et en phase de récupération observé sur des modèles animaux) (Accord professionnel).

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité d'autres molécules parfois utilisées sans AMM comme le tétrazépam.

3. TRAITEMENT PAR BACLOFENE INTRATHECAL

L'effet positif du baclofène intrathécal est prouvé par de nombreuses études. Cependant, de fréquents problèmes liés à la technique sont notés dans les études rapportées.

3.1. EFFET DU BACLOFENE INTRATHECAL

3.1.1. Efficacité chez l'adulte

Vingt deux études sur 31 sélectionnées, ont été retenues, dont 12 de niveau 2 [91,92,93,94,95,96,97, 98,99,100,101,102] et 10 de niveau 4 [103,104,105,106,107,108,109,110,111, 112] (cf Tableau 12) :

- 4 études ont évalué des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral [94,96,97,101] (132 patients),
- 16 ont évalué des patients ayant une sclérose en plaques [91,92,93,94,95,98,99,100,103,105,107,108,109,110,111,112] (278 patients),
- 11 études ont porté sur des patient ayant des lésions médullaires traumatiques [91,92,93,94,95,98,99,104,105,111,112] (176 patients),
- 3 ont porté sur des adultes ayant une paralysie cérébrale [94,102,111],
- 3 études se sont intéressées à d'autres pathologies cérébrales y compris les traumatisés crâniens [94,106,111] ;
- 10 ont étudié diverses autres pathologies [91,94,100,105,107,108,109,110,111,112].

Le baclofène intrathécal diminue la spasticité aux membres inférieurs à des doses très variables. La dose test est le plus souvent comprise entre 50 et 150 microgrammes, tandis que la dose efficace varie ensuite dans les études l'ayant rapporté de 20 [91] à 1020 [103] microgrammes par jour voire 1500 microgrammes par jour dans une étude observationnelle portant sur 40 centres [111] (936 pompes).

Les doses sont adaptées à l'état clinique, mais le plus souvent il est observé une nécessité d'augmenter les doses avec le temps. Toutes les études ont rapporté des injections en mode continu.

Le suivi maximal était de 7 ans [100], mais le plus souvent les patients sont suivis entre 6 et 24 mois.

Quand le membre supérieur est étudié, la spasticité est diminuée [96,97,102,104,106].

Plusieurs études ont montré aux membres inférieurs, une amélioration :

- du nursing [97,102,106,108,111,112],
- de la tolérance au port d'orthèses [111],
- du confort [102,103,111],
- des douleurs [94,98,102,106,112].

Plusieurs auteurs ont observé une récupération de la marche [91,97,101,106,111].

Deux études ont mentionné une amélioration de la qualité de vie du patient [96,102], tandis que 3 études ont rapporté une satisfaction globale du patient [94,107,112].

D'autres effets ont été observés :

- amélioration des troubles vésico-sphinctériens [95,108,111],
- de la fonction intestinale [111],
- du contrôle de la tête [111],
- de la déglutition [111],
- du bavage [111],
- du sommeil [92].

Au membre supérieur, une seule étude en a décrit l'effet sur 6 patients [95]. La fonction n'était pas altérée. Aucun inconvénient n'a été rapporté.

3.1.2. Efficacité chez l'enfant

Les 7 études ont été retenues, dont 5 de niveau 2 [113,114,115,116,117] et 2 de niveau 4 [118,119](cf Tableau 13). Toutes les études ont évalué des patients ayant une paralysie cérébrale (334 patients).

Le baclofène intrathécal diminue la spasticité aux membres inférieurs à des doses très variables. La dose test était, dans les études qui la mentionnait, le plus souvent comprise entre 25 et 100 microgrammes tandis que la dose quotidienne efficace variait ensuite de 22 à 1760 microgrammes [113] en utilisant des doses moyennes allant de 78 microgrammes par jour au moment de l'implantation à 402 microgrammes par jour à 39 mois post implantation. Les doses étaient adaptées à l'état clinique, mais le plus souvent il était observé une nécessité de les augmenter avec le temps. Toutes les études ont rapporté des injections en mode continu.

Quand le membre supérieur a été étudié, la spasticité était diminuée [113,114,115].

Deux études ont démontré aux membres inférieurs une amélioration de la facilité des soins [116,117] et une diminution des douleurs [116,117]. Les autres effets rapportés étaient l'amélioration de la mobilité (transferts [116,117], marche [116,117], positionnement [118], l'amélioration de la vidange vésicale [116]. Au membre supérieur, une seule étude a montré une amélioration de la fonction [116].

3.2. DONNEES DE TOLERANCE

3.2.1. Données de la littérature chez l'adulte

Divers effets indésirables liés au baclofène ont été rapportés dans la littérature :

- très fréquemment des troubles de l'érection et de l'éjaculation,
- fréquemment une faiblesse musculaire, une somnolence, une fatigue, des nausées, des vomissements, une constipation, des vertiges, une diplopie, des céphalées, une hypotonie excessive,
- peu fréquemment une rétention urinaire et une dysarthrie.

Parmi tous les cas rapportés, 1 patient a nécessité une assistance ventilatoire [91]. D'autres complications ou effets indésirables ont été observés, en rapport avec le matériel implanté ou la

procédure d'implantation. Il a été décrit fréquemment des déplacements de cathéter, des syndromes post ponction lombaire, des douleurs au site d'implantation et des infections de poche, peu fréquemment des pannes de pompe et des dysfonctionnements du cathéter et de très rarement des méningites (6 cas).

Il faut souligner qu'avec le matériel actuel, les dysfonctionnements de pompe sont devenus exceptionnels.

3.2.2. Données de la littérature chez l'enfant

Concernant la tolérance, divers effets indésirables liés au baclofène ont été rapportés dans la littérature :

- très fréquemment (1 à 10%) : somnolence, hypotonie excessive,
- fréquemment : léthargie, constipation, nausées, vomissements,
- peu fréquemment : diminution de l'appétit, sécheresse buccale, hypersalivation, hypersudation, pâleur, vertiges, céphalées, bradycardie,
- rarement : perte de cheveu, hypotension artérielle, troubles de déglutition, dyspnée, dysarthrie, incontinence urinaire ou fécale.

Les effets indésirables sont observés à la fois durant la phase de titration et durant l'utilisation ultérieure. Cependant, certains symptômes comme les céphalées, les vomissements, la somnolence sont beaucoup plus rares lors de l'utilisation au long cours.

Concernant la survenue de crises comitiales la seule étude s'étant intéressée aux liens éventuels entre la survenue ou l'aggravation d'une épilepsie et l'administration de baclofène intrathécal n'a pas montré de relation [119].

Trois patients ont nécessité une hospitalisation pour hypotonie et somnolence mais sans défaillance respiratoire [cxv]. Quelques patients ont eu une aggravation de leur handicap [117].

Une majoration de scoliose neurologique a été rapportée [120,121,122,123]

A côté des effets indésirables liés au baclofène, des effets indésirables en rapport avec le matériel implanté ou la procédure d'implantation ont été rapportés :

- fréquemment des déplacements de cathéter, des dysfonctionnements de pompe, des douleurs au site d'implantation,
- peu fréquemment des signes de sevrage, un syndrome post ponction lombaire.

Aucun cas de méningite n'a été rapporté.

3.2.3. Données de pharmacovigilance

Les événements indésirables suivants ont pu être observés avec le baclofène en administration intrathécale, certains de ces événements pouvant être liés aux affections traitées.

Certaines des réactions les plus communément rapportées: somnolence, asthénie, nausées, hypotension, hypotonie, semblent être liées au produit.

Estimation d'incidence: très fréquent: $\geq 1/10$; fréquent: $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent: $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rare: $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$; très rare: $< 1/10\ 000$ incluant les cas isolés.

- Effets neurologiques

- Très fréquents: troubles de la vigilance, somnolence.
- Fréquents: sensations vertigineuses, crises épileptiques, céphalées, paresthésies, troubles de l'accommodation (vision floue, diplopie), insomnie, confusion/désorientation, anxiété, dépression, sédation, asthénie, troubles de l'élocution.
- Peu fréquents: hypothermie, nystagmus, dysphagie, tentatives de suicide, dysphorie, hallucinations, léthargie.
- Rares: agitation, réactions paranoïdes. Idées suicidaires.

Les crises épileptiques et les céphalées sont plus fréquentes chez des patients présentant une spasticité d'origine cérébrale que chez des patients présentant une spasticité d'origine médullaire.

- Effets cardio-vasculaires
 - Fréquent : hypotension.
 - Peu fréquent : hypertension.
 - Rares : bradycardie, thrombose veineuse profonde, flush cutané, pâleur.

- Effets musculo-squelettiques
 - Très fréquent : hypotonie musculaire.
 - Peu fréquent : hypertonie musculaire.

- Effets digestifs
 - Fréquents : nausées, vomissements, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, anorexie, hypersalivation.
 - Rares: déshydratation, iléus, perte partielle du goût.

Les nausées et vomissements sont plus fréquents chez des patients présentant une spasticité d'origine cérébrale que chez des patients présentant une spasticité d'origine médullaire.

- Effets respiratoires
 - Fréquents: dyspnée, bradypnée.

- Effets uro-génitaux
 - Fréquents: rétention urinaire, incontinence urinaire.
 - Rare: troubles de l'érection.

Les rétentions urinaires sont plus fréquentes chez des patients présentant une spasticité d'origine cérébrale que chez des patients présentant une spasticité d'origine médullaire.

- Effets cutanés
 - Fréquents: prurit, urticaire, œdème facial ou périphérique.
 - Rares: alopecie, hypersudation.

- Effets divers
 - Fréquents: douleurs, frissons fébriles.
 - Mise en jeu du pronostic vital en cas de syndrome de sevrage.

Recommandations

Le baclofène intrathécal est un traitement efficace de la spasticité. Il peut être recommandé notamment chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques (Grade A). Il s'agit d'un traitement au long cours par diffusion continue intra-rachidienne par l'intermédiaire d'une pompe implantée

Il est principalement recommandé chez des patients dont la spasticité des membres inférieurs présente une large distribution diffusant parfois au tronc (Grade A).

Effet du baclofène intrathécal

Le baclofène intrathécal est réservé aux spasticités :

- gênant les postures, le nursing, le repos ;
- interférant avec l'autonomie voire la marche ;
- responsable de douleurs (Accord professionnel).

Un effet favorable sur l'hyperréflexie autonome peut être attendu chez le blessé médullaire.

Précautions d'emploi

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

Il est nécessaire de s'assurer de la bonne observance du patient aux contraintes du traitement (Accord professionnel).

Une information précise systématique des bénéfices attendus et des risques possibles doit être

fournie préalablement au patient et/ou à son entourage, notamment sur le risque de perte d'une motricité fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Chez l'enfant, une surveillance particulière de la croissance du rachis est recommandée.

Un, voire plusieurs tests (simple injection par ponction lombaire ou site d'accès provisoire) doivent être effectués avant l'implantation éventuelle d'une pompe.

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

Dose

La dose test habituelle recommandée en première dose test est de 50 µg chez l'adulte et 25 µg chez l'enfant (Grade B).

La dose maximale pour un test à ne pas dépasser est de 150 µg chez l'adulte et de 100 µg chez l'enfant, à atteindre respectivement en 3 et 4 jours (Grade B). La dose de stabilisation du patient peut aller de 20 à 1 500 µg.

Il existe le plus souvent une nécessité d'augmenter les doses qui se fait en général dans les 6 à 9 premiers mois post-implantation (Accord professionnel). Cependant, cette augmentation ne doit pas être considérée comme liée à un phénomène de tolérance mais comme une adaptation à l'état clinique.

Sécurité d'emploi

Les risques propres à l'injection intrathécale de baclofène sont des risques de surdosage (troubles de vigilance et respiratoires). Une surveillance par une équipe spécialisée, notamment des paramètres vitaux doit être faite dans les 3 heures suivant le test.

La pose de la pompe, la surveillance et le suivi doivent se faire par une équipe médico-chirurgicale spécialisée. Il est important d'assurer la maintenance notamment pour dépister les risques liés à la procédure (déplacement de cathéter, infection) et prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage. Il n'est pas obligatoire que le patient ait reçu du baclofène per os avant la pose d'une pompe.

4. TRAITEMENT PAR PHENOL/ALCOOL

Les études sur le phénol et l'alcool sont anciennes. Elles ont montré une efficacité à la fois sur la spasticité mais aussi sur son retentissement. Les effets indésirables transitoires notamment sensitifs sont relativement fréquents.

4.1. EFFET CHEZ L'ADULTE

Huit études ont été retenues (5 alcool [124,125,126,127,128], 3 phénol [129,130,131]), dont 1 de niveau 2 [130] et 7 de niveau 4 [124,125,126,127,128,129,131] (cf Tableau 14) :

- 7 études ont évalué des patients ayant fait un accident vasculaire cérébral [124,125,126,127,128,130,131] (86 patients),
- 5 ont évalué des patients ayant eu un traumatisme crânien [124,125,128,129,131] (43 patients),
- 3 ont étudié des patients ayant eu une lésion médullaire traumatique [125,128,131] (8 patients),
- 2 ont évalué des patients adultes ayant une paralysie cérébrale [128,131],

- 3 ont étudié diverses autres pathologies [125,128,131].

Toutes les injections ont été faites sous électrostimulation.

Les nerfs traités sont au membre supérieur le nerf musculocutané [127,129] et au membre inférieur le nerf tibial [125, 125i, 130], le nerf obturateur [128, 131] et le nerf ischiatique [124].

Le phénol est utilisé à une concentration allant de 3 à 7%, à des volumes allant de 3 à 5 ml tandis que l'alcool est utilisé à des concentrations allant de 50 à 100%, à des volumes non précisés.

La seule étude s'y intéressant n'a pas mis en évidence d'effet de la dilution sur la durée de l'efficacité [125].

Le phénol et l'alcool diminuent la spasticité pendant au moins 6 mois.

D'un point de vue fonctionnel, certains critères d'évaluation de la marche ont été améliorés [124,125,127,128,131] (évaluation subjective par le médecin et distance entre les pieds après bloc du nerf obturateur), mais aussi la tolérance au port d'orthèses [65], le positionnement au fauteuil [124], l'hygiène [128]. Les résultats sur la fonction ont été très peu étudiés.

Concernant la tolérance, des complications transitoires ont été rapportées chez les 152 patients étudiés :

- sensation transitoire de flush et d'ébriété est observée chez 6 patients dans une étude (alcool),
- douleurs dysesthésiques durant jusqu'à 3 mois sont notées chez 17 patients (11,2% des patients),
- œdème distal des membres inférieurs est signalé chez 2 patients, résolutif en 1 et 3 mois.

Une étude a rapporté une moins bonne tolérance des orthèses chez 4 patients [130].

4.2. EFFET CHEZ L'ENFANT

Une étude de niveau 4 [132] a été retenue (cf Tableau 15). Elle concerne 46 patients ayant une paralysie cérébrale. Ceux-ci ont reçu 150 injections (24 membres supérieurs, et 126 membres inférieurs). Le phénol à 3% (1 à 3 ml) a été utilisé. Une diminution de la spasticité est notée lors de 97 des 150 blocs. Une amélioration subjective de la marche est rapportée (24 des 30 patients marchant) de même qu'une amélioration de la fonction du membre supérieur (1 patient sur 8). L'efficacité est de 2,2 mois en moyenne pour le membre supérieur et de 1,7 à 6 mois pour le membre inférieur.

Concernant la tolérance, les effets indésirables rapportés dans cette étude sont :

- paralysie légère du triceps brachial (3 semaines) après injection du plexus brachial,
- paralysie légère de la flexion des doigts (6 mois),
- douleur lancinante sévère de l'avant-bras (2 mois),
- paresthésies douloureuses de la paume de la main (2 mois) après injection du nerf médian,
- hyperesthésie de la plante du pied (2 mois),
- paralysie sévère du triceps sural (6 mois),
- paralysie du triceps sural avec hyperesthésie de la plante du pied (> 12 mois) après injection du nerf ischiatique,
- paralysie transitoire du triceps sural,
- paralysie modérée du quadriceps femoris après injection du nerf fémoral.

Recommandations

L'alcool et le phénol ont une action sur la spasticité évaluée par le score d'Ashworth de réduction de la spasticité par neurolyse chimique (destruction irréversible du nerf).

Ils ne représentent pas le traitement local de première intention sauf dans certains cas de spasticité particulièrement diffuse et gênante où ils peuvent parfois être utilisés en complément d'un autre traitement local (toxine botulinique) (Accord professionnel).

Chez l'enfant, il est conseillé une prudence extrême en dessous de 10 ans mais ces traitements peuvent être utilisés, uniquement au contact du nerf, sur le nerf obturateur spécialement, en privilégiant les indications trophiques et de confort (Accord professionnel).

Il est à noter qu'en l'absence de spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM, des préparations hospitalières de phénol glycérolisé et d'éthanol sont réalisées pour les neurolyses par des pharmacies à usage intérieur et un établissement pharmaceutique au sein d'un établissement de santé mais le rapport bénéfice-risque n'a pas été évalué par l'Afssaps.

Effet de l'alcool et du phénol

Si la première injection n'apporte pas le bénéfice escompté, cela doit être considéré comme un échec du traitement et un autre type de traitement doit alors être envisagé (Accord professionnel).

Alcool, phénol ou phénol glycérolisé ?

Le phénol glycérolisé doit être préféré au phénol aqueux, qui diffuse plus et est donc moins bien toléré (Accord professionnel). Il n'y a pas d'argument en faveur du phénol par rapport à l'alcool.

Précautions d'emploi

L'injection locale doit être effectuée sous électrostimulation ou repérage échographique (Accord professionnel). Elle est réservée aux équipes spécialisées.

L'alcoolisation ou la phénolisation en intramusculaire doivent être proscrites du fait des lésions irréversibles du muscle (Accord professionnel).

Les nerfs ayant un faible contingent sensitif et une large prédominance motrice peuvent être traités (obturateur, musculo-cutané...) (Accord professionnel). Ces traitements sont fortement déconseillés sur les nerfs mixtes (tronc du nerf ischiatique, tibial postérieur et fibulaire au membre inférieur, médian et ulnaire au membre inférieur) du fait du risque de troubles sensitifs (Accord professionnel).

Il est recommandé de faire précéder ce traitement d'un bloc moteur pour s'assurer de son effet (Accord professionnel).

Les bénéfices de l'alcool ou du phénol doivent être discutés d'emblée avec ceux de la chirurgie. En effet, l'alcoolisation induit une fibrose dès la première injection, rendant la chirurgie ultérieure plus difficile. De ce fait, avant une éventuelle deuxième alcoolisation, il faudra discuter un geste chirurgical, notamment si une neurotomie sélective est envisagée (Accord professionnel). Des alcoolisations itératives ne gêneraient pas une éventuelle neurectomie.

Une information précise systématique des bénéfices attendus et des risques possibles doit être fournie au patient et/ou à son entourage.

Dose

Il n'y a pas d'étude concernant la quantité à injecter. Les injections doivent se faire sous électrostimulation, une fois que le repérage a pu être réalisé avec une intensité inférieure à 0,5 MilliAmpère conformément aux bonnes pratiques des blocs anesthésiques loco-régionaux (Accord professionnel).

La plus grande proximité du nerf permet le volume le plus faible.

Sécurité d'emploi

Il s'agit d'un geste potentiellement douloureux devant faire discuter une analgésie locale ou générale.

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

TOXINE BOTULINIQUE

Tableau 1 : Toxine botulinique chez l'adulte – membre supérieur

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité (score d'Ashworth, aa, spasmes)	Effet sur la fonction active / Autres effets / Nursing	Tolérance	Commentaires
Brashear 2002 [1]	Niv preuve 1 randomisée, double aveugle, vs placebo, multicentrique	Amélioration à 6 semaines de 0,94 points sur une échelle d'évaluation d'incapacité en 4 points	126 AVC > 6 mois	Botox® : 200 à 240 U FRC, FUC, FSD, +/- LFP, AP	Amélioration statistiquement S Durée effet : > 12 sem	Amélioration du confort S amélioration statistiquement S du nursing	Pas de différence vs placebo, 1 patient avec Ac présent mais pas de dosage avant traitement	Corrélation entre la diminution de la spasticité et l'atteinte de la cible principale, l'évaluation globale par le médecin, le soignant ou le patient.
Bakheit 2001 [2]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle, vs placebo,	-	50 AVC	Dysport® : 1000 U BB : 300 à 400 U (2 sites); FSD : 150 à 250 U; FPD, FUC, FRC : 150 U F Repérage anatomique	Amélioration statistiquement S Durée effet : > 16 sem	Tendance seulement pour l'enfilement de manche, l'ouverture de la main, la taille des ongles ; aucun effet sur la douleur	Pas de différence vs placebo	Brachial non fait évaluation globale par médecin et patient : amélioration
Bakheit 2000 [3]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle, vs placebo,	-	82 AVC	Dysport® : 500, 1000, 1500 U, placebo dans 2 ml BB, FSD, FPD, FUC, FRC Repérage anatomique	Amélioration statistiquement S dans 3 groupes pour les 3 doses sur poignet et coude et seulement dans le groupe 1000 U pour les doigts Durée effet : 4 semaines Effet-dose peu clair, légère tendance en faveur de 1000 U	Amélioration de l'enfilement de la manche dans les 3 groupes, et légère tendance pour le lavage dans le groupe 1500 U ; douleur : pas de différence	Pas de différence entre les groupes	
Bakhta 2000 [4]	Niv preuve 2 double aveugle, randomisée, vs placebo	Amélioration à 6 semaines de 0,5 points sur une échelle d'évaluation d'incapacité en 4 points	59 AVC	Dysport® : 1000 U/10 ml ; BB, BR, FPD, FSD, FUC	Amélioration statistiquement S Durée effet : 6-12 sem en fonction de la tâche	Amélioration statistiquement S pour le lavage palmaire, la taille des ongles, l'enfilement de manche, le lavage de l'aisselle ou autour du coude, l'équilibre debout, l'équilibre en marche, la capacité	Douleurs dans le groupe toxine après injection dans la 1ère semaine	Pas d'effet sur les douleurs mais patients non sélectionnés sur ce critère, aide aux aidants

						à faire un programme de rééducation à domicile.		
Bakhta 2008 [5]	Niv preuve 2 double aveugle, randomisée vs placebo	Diminution du pic de force de préhension involontaire 5 secondes après l'arrêt de la préhension de 21,5 Newtons	40 AVC > 6 mois	Dysport® : 1000 U BB: 100 à 400; BR: 100 à 200; FSD: 200 à 500; FPD: 100 à 300; FUC: 100 à 200	Durée effet : > 6 sem	Pas d'amélioration du nombre d'activités réalisables, diminution des syncinésies statistiquement S diminution des interférences avec les AVQ statistiquement S	-	Etude dessinée pour étudier l'effet de la toxine sur les syncinésies
Elovic 2008 [6]	Niv preuve 2 étude ouverte multicentrique	Amélioration à 6 semaines de 0,8 points sur une échelle d'évaluation d'incapacité en 4 points	279 AVC > 6 mois	Botox® <250 ou >250 U fléchisseurs du poignet, et des doigts, pronateurs, AP, IP	Amélioration persistante après 5 cycles d'injections Durée effet > 48 mois Effet-dose dépendant	Amélioration persistante de la QdV, amélioration DAS	Pas de différence entre les groupes, faiblesse musculaire, douleur Ac : 1 patient positif sur 224 avec diminution d'efficacité peu claire	Plus de 5 injections à au moins 12 semaines d'intervalles
Francisco 2002 [7]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle	Diminution du score d'Ashworth de 1,9 et 1,8 points à 4 sem respectivement sur les fléchisseurs du poignet et des doigts	10 AVC, 3 TC > 1 mois	Botox®: 417 et 432, 100 U/ml vs 100 U/2ml EMG stimulation 2 sites/muscle 60 U: FUC, FRC, FPD, FSD + autre muscle du MS si besoin	Amélioration dans les 2 groupes sans différences entre les 2 dilutions Durée effet : > 12 sem		Aucun EI rapporté	Etude pour comparer 2 dilutions différentes; tendance en faveur des hauts volumes mais non statistiquement S
Gordon 2004 [8]	Niv preuve 2 étude de cohorte	-	88 AVC > 6 mois	Botox®: 220 U/session FRC, FUC, FSD; +/- LFP, AP	Maintien de l'effet sur la spasticité et les douleurs Durée effet : 9 mois	Ac : 1 patient qui a reçu 4 sessions, testé positif après la 1 ^{ère} injection n'a pas répondu au traitement	56,4% EI légers après 1 ^{ère} session, 30,8% après 4 ^{ème} ; faiblesse musculaire 5,4%, douleur au point d'injection 3,6%. Un arrêt de traitement pour faiblesse musculaire sévère et incoordination	Suivi de l'étude de Brashear(2002), 2,8 sessions en moyenne avec 12 semaines minimum entre chaque session. Effet maintenu et tolérance améliorée.

							de la main droite (résolutive).	
Hesse 1998 [9]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle, vs placebo	Diminution du score d'Ashworth à 6 semaines de 0,5 à 1,34 points sur les fléchisseurs du coude sans et avec électrostimulation	24 AVC depuis 6 à 12 mois	Dysport® : 1000 U, 500 UI/2,5 ml 2 sites par muscle 250 U: BB, Brachial ; 125 U: FUC, FRC, FPD, FSD	Groupe toxine + électrostimulation : amélioration plus importante sur les fléchisseurs du coude tendance plus importante à l'amélioration du positionnement Pas d'amélioration pour les doigts et le poignet Durée effet > 12 sem	Lavage de la main et enfillement de la manche: amélioration plus importante dans groupe toxine + électrostimulation par rapport à toxine seule ou placebo seul, mais pas par rapport à stimulation + placebo taille des ongles : pas de différence entre les groupes	Aucun EI rapporté	Etude de l'effet additif d'une stimulation électrique associée à la toxine spasticité sévère
Kong 2007 [10]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle, vs placebo,	Absence d'effet	17 AVC > 3 mois	Dysport® : 500 UI/ 2,5 ml 250U: GP, BB	Pas d'effet de la toxine	Pas d'amélioration de la douleur, tendance NS sur la consommation d'antalgique	Douleurs liées à l'injection mais pas au produit, mais différence de douleur non évaluée	Etude dessinée pour évaluer l'effet de la toxine sur les douleurs d'épaule, pas d'effet mais dose et spasticité faible
Lim 2008 [11]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, vs triamcinolone	Diminution de 4,2 points sur une EVN	22 AVC > 24 mois	Botox® : 100 UI, 25 U/ml au moins 2 sites par muscle, maximum 50 U/muscle SS, IE, pectoralis	Amélioration des aa > dans le groupe toxine, NS mais forte tendance (0,059) pas de différences sur le score d'Ashworth Durée effet > 12 semaines	Amélioration des douleurs > toxine vs triamcinolone, NS mais forte tendance (0,051)	Aucun EI rapporté	Douleur = critère d'inclusion obligatoire, EVA ≥ 6 ; traitement comparant la toxine à une injection intra-articulaire de triamcinolone (hexatrione). Les 2 groupes reçoivent soit du placebo IM soit du placebo intra-articulaire
Marco 2007 [12]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée, vs placebo	Diminution de l'EVA de 76,4 à 38,7 à un mois	29 AVC > 23 mois	Dysport® : 500 UI, GP (4 sites)	Amélioration sur aa mais pas sur le score d'Ashworth Durée effet > 6 mois	Pas d'amélioration de la douleur	Aucun EI rapporté	Etude dessinée pour évaluer l'effet de la toxine sur les douleurs d'épaule comparaison TENS + toxine à TENS + placebo
Rousseaux 2002 [13]	Niv preuve 2, ouverte	Amélioration du score d'Ashworth de 0,4 à 0,78 points en fonction des groupes	20 AVC > 3 mois	Botox® : 200 ou 300 UI à 100 U/ml GP, De, BB, RP, FUC, FRC, LP, FSD, FPD, LFP	Amélioration sur adducteurs d'épaule, fléchisseurs de coude, pronateurs, fléchisseurs de poignet et des doigts	Amélioration habillage et RMAS, augmentation de l'utilisation dans les AVQ, amélioration de la	Bonne tolérance, 1 douleur au site d'injection pendant plusieurs jours	Effet positif sur la satisfaction globale du patient

		musculaires traités			Durée effet : 5 mois	force musculaire des extenseurs du poignet et des doigts		
Simpson 1996 [14]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée, vs placebo	Diminution du score d'Ashworth de 1,1 à 1,2 points en fonction des groupes musculaires	37 AVC > 9 mois	Botox® : 75, 150 ou 300 UI Dilution variable, total de 3 ml quelle que soit la dose BB: 4 sites; FUC et FRC (1 site)	Amélioration au niveau du poignet et du coude à 75 et 300 UI mais pas à 150. Durée effet : 6 à 10 sem Effet-dose dépendant	Pas d'amélioration de la douleur pas d'amélioration de la fonction active ni du nursing	Ictus amnésique, crispation des doigts, rash, douleur au point d'injection	-
Smith 2000 [15]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée, vs placebo	Diminution du score d'Ashworth de 1 à 2 points en fonction des groupes musculaires	19 AVC, 2 TC > 1 an	Dysport® jusqu'à 1500U	Amélioration au niveau des doigts et du poignet, du positionnement des doigts Durée effet < 12 sem Effet-dose dépendant pour spasticité du coude et du poignet mais pas pour positionnement des doigts	Aucun effet sur le FAT ou sur le temps d'enfillement de manche	1 syndrome pseudo-grippal, 1 chute du MS dans la roue du fauteuil roulant	Pas de différence en fonction de l'ancienneté de la lésion causale
Yelnik 2007 [16]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, vs placebo	Diminution à 4 sem de la douleur sur une EVN de 5,5 à 4 pour le placebo et de 7,5 à 1,5 pour Dysport®.	20 AVC	Dysport® : 500 UI sous-scapulaire	Amélioration Durée effet : > 4 sem	Amélioration de la douleur diminution NS de la consommation d'antalgique	Pas d'EI directement lié au produit mais EI liés à l'injection elle-même	Etude dessinée pour évaluer l'effet de la toxine sur les douleurs d'épaule
Richardson 2000 [17]	Niv preuve 4		52 : AVC, SCI, PC, anoxie cérébrale depuis 3 mois à 22 ans	Botox® : <u>MS</u> : 30 à 305 BB, BR, Brach, FUC, FRC, FSD, FPD <u>MI</u> : 75 à 500 Gc, So, TP, LEH, CFO Dilution : 100 U/ml	Amélioration statistiquement S Durée effet > 12 sem	Amélioration aux MI sur RMAS mais pas d'effet sur vitesse de marche	Aucun EI rapporté	Evaluation globale du patient et du soignant : amélioration
Suputtitada 2005 [18]	Niv preuve 4		50 patho variables > 6 mois	Dysport® : 350, 500 ou 1000 U ou placebo BB, FPD, FSD, FUC, FRC	Amélioration statistiquement S Durée effet > 24 sem	Amélioration de la douleur amélioration de l'ARAT	5/5 sorties d'étude dans le groupe 1000 du fait d'une trop grande faiblesse du MS. Pas d'autres EI	4 groupes, la dose optimale semble être 500 U mais à l'inclusion, il existait des différences importantes entre les 2 groupes sur l'ARAT et l'IB

Tableau 2 : Toxine botulinique chez l'adulte – membre inférieur

Auteur	Niveau et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité (score d'Ashworth, aa, spasmes)	Effet sur la fonction active / Autres effets / Nursing	Tolérance	Commentaires
Rosales 2008 [19]	Niv preuve 1 méta-analyse	-	464 AVC > 3 mois	Dysport®: 500 à 1500 U Botox®: 200 à 360 U	Amélioration statistiquement S Durée effet : 6 semaines	Amélioration statistiquement S du GAS	Pas de différence entre placebo et toxine	Méta-analyse d'études randomisées sur tolérance et efficacité de la toxine A, MS et MI/ 11 articles au total dont 2 MI et 9 MS
Burbaud 1996 [20]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle,	-	23 (19 AVC, 4 hémiparésies traumatiques) > 3 mois	Dysport® : 1000 U Dilution : 200 U/ml 6 points par muscle, TS, So, TP, LFO.	Amélioration statistiquement S Durée effet : 3 mois	Pas d'amélioration de la vitesse de marche amélioration de la motricité active des releveurs	3 douleurs au site d'injection	Pas de relation entre la sévérité de la spasticité et l'efficacité de la toxine mais relation inverse entre la durée de la spasticité et l'efficacité (cut-off: 52 semaines). Chaque patient recevait une dose de toxine et un placebo à 90 jours d'intervalle Evaluation globale du patient : amélioration statistiquement S
Hyman 2000 [21]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle vs placebo	Amélioration S à 4 semaines de l'abduction passive de hanche de 39,4 à 63,4 cm à 1000 U et de la distance inter genou de 28,5 à 39,2 à 1500U et forte tendance à 500 et 1000U	74 SEP	Placebo ou Dysport® 500, 1000 ou 1500 U à 500 U/ml GA, LA, CA	Aucune différence	Douleur : aucune différence amélioration de la facilité du maintien de l'hygiène périnéale pour 1000 et 1500 U Durée effet : 12 semaines	faiblesse musculaire des muscles non injectés dans 14% vs 6% des cas pour le placebo (10% à 500U, 0% à 1000U, 35% à 1500 U)	La dose optimale semble être 500 à 1000 U Evaluation globale du patient et du médecin: légèrement meilleure pour 500U

Rousseaux 2005 [22]	Niv preuve 2 étude ouverte	Amélioration de la vitesse de marche confortable sur 10 m de 0,03 m/s à J15	41 AVC > 6 mois	Botox® : 300 U à 50U/ml, So, Gc, TP, TA, LFO	Amélioration Durée > 5 mois	Amélioration équilibre, marche pieds nus, vitesse de marche, RMAS	-	Gains très variables, bénéfice partiellement prévisible amélioration de l'évaluation globale du patient
Yelnik 2002 [23]	Niv preuve 2 cohorte	A 1 mois, sur 46 patients, 24 ont rapporté une efficacité réelle mais insuffisante et 22 une très bonne efficacité	36 AVC	Botox® : dose donnée par muscle sans précision sur la dose totale par patient Dilution : 100 U pour 2 ou 3 ml soléaire (4 sites), Gc et TA (2 sites), TP, LFO, LFH, LEO, LEH (1 site)	Amélioration Durée jusqu'à 6 mois	Amélioration : dystonie gros orteil et griffe des orteils	-	Inclusion si difficultés sur marche, chaussage ou station assise
Bayram 2006 [25]	Niv preuve 4		9 AVC > 6 mois	Botox® : 100 U + TENS vs 400 U + stimulation fantôme 100 U dans TP ou 100 U dans So, Gc, TP	Amélioration statistiquement S dans les 2 groupes, différence statistiquement S entre les 2 groupes seulement sur les aa Durée effet : 12 sem	Pas de différence sur la tolérance de l'orthèse	Pas d'EI importants	Trop peu de patients l'effet semble plus important pour les fortes doses
Kurtis 2008 [25]	Niv preuve 4		8 patients : 2 dystonies généralisées, 3 AVC, 1 dystonie du pied et 1 maladie de Parkinson	Botox® ou Myobloc® : 40-160 U Dilution : Botox 100U/ml, Myobloc 5000 U/ml LEH	- Durée effet : 3,4 mois +/- 1,5 mois	Amélioration de la dystonie du gros orteil chez tous les patients	Aucun EI rapporté	Corrélation positive entre la dose injectée et la satisfaction du patient
Opara 2007 [26]	Niv preuve 4		20 paraplégiques, 8 SCI et 12 SEP > 2,5 mois	Botox® : 100 à 300 U à 100U/ml adducteurs de cuisse, fléchisseurs de genou, et de pied, 4 sites par muscle, injection bilatérale	Amélioration pour 7 SCI et 12 SEP Durée effet : 3 sem	Amélioration de la mobilité chez 10 SEP et 7 SCI, des transferts et de l'habillage chez 11 SEP et 7 SCI, Diminution des douleurs chez 5 SCI (sur 6 algiques) et chez toutes les SEP algiques (10) Disparition d'une	Syndrome pseudo-grippal chez 1 SEP dans les 24 h	Etude non randomisée

						mycose inguinale (2)		
Reiter 1998 [27]	Niv preuve 4		18 AVC depuis 10 à 7 mois	Botox® : 190 à 320 U seule (Gc, TP, LFO, LFH, So) vs 100 U (TP) + strapping	Amélioration dans les 2 groupes Durée effet : plus court dans le groupe strapping	Vitesse de marche et longueur du pas similaire	-	Doses différentes dans les 2 groupes
Rousseaux 2007 [28]	Niv preuve 4		15 paraparésies spastiques héréditaires depuis 22 ans en moyenne (4 à 58 ans)	Botox® : 400 U So (4 sites), Gc (1 site), TP (2 sites), LFO (2 sites), LA (1 ou 2 sites), GA (2 sites)	Amélioration Durée effet : 3 mois	Amélioration de la mobilité de la cheville, amélioration très modeste de la vitesse, amélioration S de la longueur du pas pas de modification des aides techniques utilisées	5 cas de douleurs discrètes transitoires au point d'injection (moins de 4 minutes à 2 jours)	12 patients réinjectés ont eus les mêmes résultats
Rousseaux 2008 [29]	Niv preuve 4		34 AVC	Botox® : 300 U, So (4 sites), Gc, TP, TA, LFO (2 sites), LFH (1 site)	Amélioration supérieure pour la neurotomie	Plus grande vitesse de marche après neurotomie	-	Comparaison toxine à neurotomie tibiale
Yelnik 2003 [30]	Niv preuve 4		11 AVC depuis 2 à 64 mois	Dose : 66 à 100 UI LEH : 1 site	-	Douleurs diminuées chez 5 patients ; amélioration de la dystonie du gros orteil ; diminution des difficultés liées au port de la chaussure Durée effet : 3 à 6 mois	-	Amélioration de l'évaluation globale du patient

Tableau 3 : Toxine botulinique chez l'enfant – membre supérieur

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet	Tolérance	Commentaires
Lowe 2006 [31]	Niv preuve 2 randomisée, simple aveugle	Amélioration du score au QUEST de 11,8 à 3 mois	42 PC (2 à 8 ans)	Botox® : 8 U/kg (82 à 220 U) fléchisseurs du coude, du poignet des doigts et du pouce, extenseurs du poignet, adducteurs du pouce, opposants du pouce, pronateurs	QUEST : amélioration statistiquement S PEDI : amélioration GAS : amélioration (parents et médecin) Durée effet : 30 mois	-	-
Russo 2007 [32]	Niv preuve 2 randomisée, simple aveugle	-	43 PC (8,6 ans en moyenne)	Botox® : 5 à 11,6 U/kg (max 300) tous les muscles du MS	PEDI : pas de différence GAS : amélioration amélioration auto-estime de soi Durée effet : 6 mois	-	-
Wallen 2007 [33]	Niv preuve 2 randomisée	Amélioration du score de performance et du score de satisfaction du COPM de 1,8 et 1,1 à 3 mois	80 PC (2 à 14 ans)	Dose : 0,5 à 2 U/kg/ muscle (max 12 U/kg) à 100 U/ml Tous les muscles du MS	COPM : amélioration statistiquement S QUEST : pas de différence PEDI : pas de différence GAS : accélération réalisation des objectifs fonctionnels dans le groupe toxine + ergothérapie amélioration spasticité Durée effet : 3 mois	-	Toxine + ergothérapie vs toxine seule vs ergothérapie seule
Kawamura 2007 [34]	Niv preuve 4		39 PC ou lésion acquise (2,5 à 12 ans)	Botox® : 100 U/0,5 à 2 ml en fonction du poids de l'enfant BB (1 vs 2 U/kg); BR (0,75 vs 1,5 U/kg); FPD, FSD (1,5 vs 3 U/kg); RP (0,75 vs 1,5 U/kg); AP (0,3 (max 10) vs 0,6 U/kg (max 20)); OP (0,3 (max 10) vs 0,6 U/kg (max 20))	QUEST : pas de différence PEDI : pas de différence GAS : pas de différence Spasticité : pas de différence Durée effet : 3 mois	Pas de différence entre les groupes, 13% de faiblesse à la préhension, 8% de fatigue générale	Utilisation faible dose semble préférable
Yang 2003 [35]	Niv preuve 4		13 PC (4 à 13 ans)	Botox® : 1 à 2 U/kg/muscle (max 200 U/patient) à 100 U/ml BB, muscles de l'avant-bras, AP	Spasticité : amélioration statistiquement S amélioration mouvements et nursing Durée effet : 12 semaines	2 faiblesses transitoires MS pendant 3 à 4 semaines	-
Pidcock 2005 [36]	Niv preuve 4		18 maladies neurogénétiques (2 à 19 ans)	Botox® : 50 à 400 U à 100 U/ml Gc, TFL, adducteurs, TP, FUC, FRC, RP, AP ; LFP, CFP, BB, De, PR, IE	Diminution des douleurs, amélioration nursing, marche, motricité fine et position de hanche Durée effet : 2 semaines à 12 mois	-	

Tableau 4 : Toxine botulinique chez l'enfant – membre inférieur

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet	Tolérance	Commentaires
Mall 2006 [37]	Niv preuve 1 randomisée, double aveugle, multicentrique	Distance genou-genou améliorée	61 PC (23 mois à 10 ans)	Dysport® : 30 U/kg (max 1500 UI) 2/3 dose injectée dans les adducteurs; 1/3 dose dans les IJ	Spasticité : amélioration GMFM : aucun effet GAS : amélioration Durée effet : 12 semaines	Faiblesse musculaire, dysphagie, fuites urinaires	
Baker 2002 [38]	Niv preuve 2 randomisée double aveugle, vs placebo	Changement de la composante dynamique du raccourcissement des Gc de 3,4 à 1,6% à S4.	124 PC marchants (2 à 9 ans)	Placebo vs Dysport® 10 U/kg, 20 U/kg, 30 U/kg Dilution : 500 U/ml, Gc	GMFM : aucun effet Durée effet : 16 sem	24% d'EI liés au traitement dans le groupe toxine ; chute (6), douleur (6), asthénie (4)	Meilleure efficacité pour électrogoniomètre avec meilleure tolérance pour 20 U/kg Amélioration globale du patient et des parents/soignants (30U/kg) et de l'évaluation globale du médecin (20 et 30U/kg)
Barwood 2000 [39]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle	Dose totale de narcotique: grpe placebo : 1,33 mg/kg grpe toxine : 0,59 mg/kg	PC (2 à 10 ans)	Botox® : 8 U/kg à 100 U/ml, adducteurs de hanche	Effet antalgique post opératoire GMFM : aucun effet Durée effet : 3 mois	-	Objectif d'évaluation des effets de la toxine sur la douleur injections effectuée 5 à 10 jours avant la chirurgie
Bjornson 2007 [40]	Niv preuve 2 randomisée, double aveugle, vs placebo	-	33 PC (3 à 12 ans)	Botox® : 12 U/kg (max 400 U) à 100 U/ml, Gc	Spasticité : amélioration statistiquement S amélioration GMFM et réalisation des objectifs Durée effet : 24 sem	Pas de différence vs placebo	Evaluation globale patient et parents/ soignant : aucun effet
Corry 1998 [41]	Niv preuve 2 randomisée, simple aveugle	-	20 PC (2 à 9 ans)	Botox: 6 à 8 U/kg (80 à 200) à 100 U/ml Dysport: 15 U/kg (240 à 320) à 500U/2,5 ml, Gc et So (2/site)	Spasticité : amélioration dans les 2 groupes mais effet plus prolongé pour la toxine amélioration du contact au sol lors de la marche dans les 2 groupes Durée effet : 12 semaines	1 douleur à l'injection, mais plus de complications dans le groupe plâtré	Toxine seule vs plâtre seul, la plupart des patients plâtrés a été injectée ensuite évaluation globale patient : choix toxine +++ évaluation globale parents/soignant : choix toxine
Fazzi 2005 [42]	Niv preuve 2 ouverte	Amélioration du score d'Ashworth	55 PC (2,5 à 18 ans)	Botox: 4 à 6 U/kg à 100U/ml Dysport: 12 à 15 U/kg à	Spasticité : amélioration GMFM : amélioration PRS : amélioration	-	Meilleur effet si âge plus jeune (< 4 ans), si déficit moins grave (hémiplégie >

		moyen de 0,94		500U/2,5 ml Gc, So, ST, SM, BF, adducteurs et TP	quantitative de la marche Durée effet : 6 mois		diplegie > quadriplegie), si incapacité moins importante.
Hawamdeh 2007 [43]	Niv preuve 2 randomisée, simple aveugle	Diminution du score d'Ashworth moyen de 4,3 à 2,1 à 3 mois	60 PC (3 à 15 ans)	Dose : 6 à 12 U/kg (max 400 U) à 100 U/ml (Botox) et 500 U/ml (Dysport), Gc (4 sites)	Spasticité : amélioration statistiquement S GMFM : amélioration Durée effet : 3 mois	-	-
Lee 2004 [44]	Niv preuve 2 simple aveugle, non randomisée	-	17 PC (2 à 8 ans)	Botox® : 25 à 40 U (3 à 6 U/kg) Gc droit: 100 U/4ml, Gc gauche: 100 U/ml	Spasticité et GMF: amélioration identique pour les 2 dilutions diminution de la quantité de soins par les aidants Durée effet : 4 semaines	2 fatigues transitoires	Comparaison différentes dilutions, pas de différence observée
Metaxiotis 2001 [45]	Niv preuve 2 ouverte	Amélioration de l'échelle PRS de 8,1 à 9,8 à S6	21 PC marchants (< 10 ans)	Dysport® : 340 à 456 U à 100 U/ml, Gc et So	Amélioration électrogoniométrie, augmentation longueur du pas et vitesse de marche Durée effet > 18 mois	Aucun EI significatif	Effet persistant après 2 ou 3 injections
Scholtes 2007 [46]	Niv preuve 2 randomisée	-	47 PC (2 à 12 ans)	Dose : max 50 U/site; 4 à 6 U/kg/groupe musculaire; max 25 U/kg si moins de 6 ans, 30 U si plus de 6 ans (max 600 U) Dilution : 50 U/ml psoas, IJ médiaux et latéraux, adducteurs de hanche, DF, Gc, So > 2 sites/muscle	Spasticité : amélioration force motrice : amélioration statistiquement S Durée effet : 12 semaines	-	Toxine + rééducation intensive +/- plâtre vs rééducation modérée
Wang 2008 [47]	Niv preuve 2 randomisée, simple aveugle	Diminution du score d'Ashworth à 1 mois de 1,6 à 5 U/kg	150 PC (2 à 12 ans)	Botox® : faible: 1 U/kg moyen: 3U/kg forte: 5 U/kg max (300 U), So, TP, GA, Gc, LA, CA	Spasticité : amélioration statistiquement S pour toutes les doses PRS : amélioration Durée effet : 3 à 7 mois	Pas de différence statistiquement S entre les différentes doses : 14% douleur locale, 0,5% de diminution de force au MI injecté, 0,5% de marche instable	Les plus fortes doses sont associées à une plus longue durée d'action, sans différence sur les EI pas de statistique sur les comparaisons entre les doses
Desloover 2007 [48]	Niv preuve 3		30 PC	Botox® : 6 à 31 U/kg Gc, IJ, adducteurs, iliopsoas, TP, So, DF, TFL	Amélioration inclinaison pelvienne antérieure, extension maximale de hanche et de genou et rotation interne de hanche	-	Toxine + rééducation + orthèse vs même traitement sans toxine
Ackman	Niv preuve 4		39 PC	Toxine non précisée : 4	Amélioration	-	Toxine seule vs toxine +

2005 [49]			(3 à 9 ans)	U/kg, Gc	statistiquement S de la spasticité dans les groupes toxine et plâtre et dans le groupe plâtre seul pas d'effet sur vitesse de marche et longueur du pas Durée effet : 3 mois		plâtre vs placebo + plâtre pas d'effet avec toxine seule
Bakheit 2001 [50]	Niv preuve 4		758 dont 94% de PC (> 16 ans)	Dysport® : 50 à 2360 U	-	7% d'EI: faiblesse musculaire focale (1%), incontinence urinaire (1%), plus rarement douleurs au site d'injection, fatigue, somnolence, syndrome pseudo-grippal, fièvre, purpura cutané ; faiblesse musculaire généralisée (n=6), chutes (n=7)	22,2% des patients recevant plus de 1000 UI ont présenté des EI comparé à moins de 10% si moins de 1000 UI (statistiquement S), meilleur effet thérapeutique pour des doses modérées (250 à 750 U ou 10 à 40 U/kg)
Bakheit 2003 [51]	Niv preuve 4		758 dont 94% PC (> 16 ans)	Dysport® : 5 à 17 U/kg	-	7% d'EI proportionnels à la dose et surtout pour des doses > 1000 U	Explique surtout les différents types d'anesthésie
Booth 2003 [52]	Niv preuve 4		30 PC ambulatoires (2 à 18 ans)	Botox® : 4 à 6 U/kg dans chaque Gc	Spasticité : amélioration plus rapide avec la toxine sur les aa	-	Plâtre sériel + toxine botulique vs plâtre sériel seul
Bottos 2003 [53]	Niv preuve 4		10 PC (4 à 11 ans)	Dysport® : doses non précisées TS	Spasticité : amélioration GMFM : amélioration statistiquement S et effet statistiquement S meilleur pour groupe plâtre vitesse de marche statistiquement S plus rapide dans le groupe plâtre, idem pour longueur du pas Durée effet : 4 à 12 mois en fonction des critères	-	Toxine + plâtre vs toxine + orthèse
Deleplanque 2002 [54]	Niv preuve 4		11 PC, quadriplégiques sévères (2 ans et 4 mois à 13 ans)	Dysport® : 20U/kg/hanche (<500U/hanche) adducteurs, unilatéral (1 enfant), bilatéral (2 enfants); 3 à 4 points par membre	Diminution des contractions douloureuses (n=3) amélioration d'un de ces items au moins, chez 9 enfants : Tenir assis ; Tenir à 4 pattes ; Tenir à genoux dressés ; Tenir debout, Marche à 4 pattes, Marche à genoux dressés, Se mettre debout avec l'aide	Aucun EI	-

					des mains, Marche avec déambulateur. Durée effet : 6 mois		
Flett 1999 [55]	Niv preuve 4		20 PC	Botox® : 4 à 8 U/kg	Spasticité, fonction active, nursing : pas de statistique Durée effet : 6 mois	-	Toxine + plâtre vs plâtre seul évaluation globale patient : meilleur pour groupe toxine évaluation globale parents/soignant : meilleur pour groupe plâtre
Golstein 2006 [56]	Niv preuve 4		108 dont 78% PC, 15% TC (0 à 19 ans)	Botox® : > 15 U/kg ou 800 U à 100 U/ml max 50 U/muscle	-	2,8% d'EI observés seulement chez les enfants < 45 kg: rashes, incontinence urinaire et 1 botulisme généralisé pas d'EI sérieux chez enfants < 45 kg entre 15 et 22 U/kg ou chez 1 jeune adulte entre 800 et 1200 U/kg	Evaluation de la tolérance à des fortes doses
Hazneci 2006 [57]	Niv preuve 4		43 PC âge moyen 8,19 +/- 2,49 groupe toxine et 9,4 +/- 7,61 groupe JPS	Botox® : 300 U adducteurs et IJ	Amélioration spasticité et GMFM > pour toxine amélioration distance genou-genou > pour toxine Durée effet : 12 semaines	-	Comparaison toxine à attèle gonflable de posture JPS; résultats peu probants, effet douteux de l'attèle gonflable
Koman 2001 [58]	Niv preuve 4		207 PC marchants (2 à 18 ans)	Botox® : 4 U/kg (200 U) à 100 U/ml, Gc	Amélioration de la spasticité, des paramètres de marche à chaque visite, de la PRS de l'amplitude active de cheville à chaque évaluation sur 1/4 des patients Durée effet : 55% de répondeurs à 1 an (63/115), 44% à 2 ans (20/45)	Chute: 9%, douleur des MI: 2%, faiblesse des MI: 2%, faiblesse générale: 2%, crampes des MI: 1%, atrophie du mollet: 11%. 1 patient sorti d'étude pour faiblesse générale. aucun Ac détectable au début, 28% (33/117) d'Ac après l'injection dont 31 répondeurs et 2 non répondeurs avant le développement d'Ac; 27% des patients répondeurs deviennent non répondeurs (7/117)	Etude prospective, ouverte, multicentrique ; intervalle moyen entre 2 injections: 2,4 mois Résultats tronqués car seuls les patients répondeurs ont un suivi à 1 an ou plus. 6% des patients ont eu des Ac avec résistance secondaire. L'apparition d'Ac est corrélée à des doses plus fortes et à un plus grand nombre de sessions.
Papavasili ou 2006 [59]	Niv preuve 4		57 PC nés prématurément (2,5 à 13,5 ans)	Botox® : 12 à 20 U/kg/session (max : 400 U ou 550U si poids > 20 kg) Gc, So, TP, IJ, DF	Amélioration spasticité et GMFM, marche si handicap modéré, équilibre assis Durée effet : jusqu'à 48	-	Au moins 4 mois entre 2 injections; 61% des objectifs prédéfinis réalisés évaluation globale parents/soignant :

					mois		amélioration évaluation globale médecin : amélioration
Steenbeek 2005 [60]	Niv preuve 4		11 PC (3 à 12 ans)	Botox® : 4 à 6 U/kg psoas, IJ, adducteurs, Gc	Amélioration spasticité et GAS sur 33 objectifs définis	-	-
Willis 2007 [61]	Niv preuve 4		261 PC (2 à 9 ans)	Toxine non précisée: 0 à 4,9 UI/kg vs 5 à 9,9 UI/kg vs 10 à 14,9 UI/kg vs 15 à 20 UI/kg IJ, adducteurs, Gc, So	Amélioration spasticité Durée effet : 6 semaines	Pas de différence statistiquement significative mais plus d'EI aux fortes doses; taux global de 4,2%. Aucun cas de botulisme	Fortes doses bien tolérées

TRAITEMENT ORAL DE LA SPASTICITE

Tableau 5 : Baclofène chez l'adulte

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité (score d'Ashworth, ROM, spasme)	Effet sur la douleur	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
Brar, 1991 [62]	Niv preuve 2 Randomisée, cross-over, en aveugle	38 SEP	20 mg	Spasticité/Cybox uniquement sans modification clinique	-	Négatif	1 EI	3 groupes : baclofène, étirement, placebo
Feldman, 1978 [63]	Niv preuve 2 Double-aveugle ; cross-over, vs placebo	33 SEP	jusqu'à 80 mg	Amélioration statistiquement S	Pas d'effet	Négatif mais niveau de preuve insuffisant	10 sorties d'étude somnolence, sècheresse buccale, paresthésie, vision floue	Population inhomogène ; suivi de 3 ans
Jerusalem 1968 [64]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle	29 SEP	≤ 80 mg/j	Effet statistiquement S sur spasme	-	-	28 % sédation 20 % faiblesse	
Sachais, 1977 [65]	Niv preuve 2 Double-aveugle, randomisée vs placebo	166 SEP	70 mg	Amélioration statistiquement S	Amélioration statistiquement S	-	EI généralement légers et transitoires	Pas de précision sur EI
Osnes, 2000 [66]	Niv preuve 4	14 SEP	15 à 45 mg/j	Négatif	-	-	9 ES/14 patients	Faible score d'ashworth initial, petites doses

Tableau 6 : Dantrolène chez l'adulte

Auteur	Niveau et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité (score d'Ashworth, ROM, spasme)	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
Tolosa, 1975 [67]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle	-	23 SEP	25 à 100 mg/j	Négatif	-	50 % faiblesse musculaire	-
Sheplan, 1975 [68]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, cross over	-	8 SEP 10 autres	50 à 100 mg/j	Amélioration	-	-	-

Gambi, 1983 [69]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, cross over	-	12 SEP 12 autres	< ou = à 350 mg/j	Amélioration	-	EI : 13/24 patients	-
Katrak, 1992 [70]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée	-	38 AVC	< 200 mg/j	Pas d'amélioration pas d'effet sur le moment de force sur Cybex	Pas de différence sur l'IB et la MAS	14/31 somnolence/léthargie vs 6 avec placebo 6/31 difficultés articulaires vs 0 avec placebo	IB probablement insuffisamment sensible

Tableau 7 : Tizanidine chez l'adulte

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
UK, 1994 [71]	Niv preuve 2, randomisée ; double aveugle, contre placebo	Réduction moyenne de 20% du tonus musculaire	187 SEP	31 mg en moyenne	Amélioration	Pas d'effet	Peu de sortie d'étude, EI rares, mineurs et transitoires	-
Emre, 1994 [72]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle ; cross over	Changement significatif de l'index de relaxation (R2) proportionnel à la dose	17 SEP	< ou = à 8 mg	Effet sur pendulum : test négatif effet modéré sur le score d'ashworth	-	EI dose-dépendants : diminution PA systolique et fréquence cardiaque, somnolence proportionnelle à la dose; bouche sèche; tous les EI ont été évalués légers à modérés	Pas de modification de la force musculaire Effet modéré à petite dose
Gelber, 2001 [73]	Niv preuve 2, étude ouverte, multicentrique	Réduction du score d'ashworth total (6 groupes musculaires) de 2,8 points	47 AVC	Jusqu'à 36 mg	Amélioration statistiquement S, dose-dépendante	Pas d'effet sur IB et ARAT	89% au moins 1 EI : somnolence (62%), vertiges (32%), asthénie (30%), bouche sèche (21%), hypoTA (13%) ; 28% de sorties d'étude pour EI	Amélioration QdV évaluée par le patient
Lapierre, 1987 [74]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée vs placebo	-	66 SEP	Jusqu'à 32 mg	Amélioration	-	48 % de somnolence et bouche sèche	Diminution de la spasticité mais manque de puissance sur la fonction
Meythaler, 2001 [75]	Niv preuve 2, double	Réduction du score	17 lésions cérébrales	Jusqu'à 36 mg	Amélioration	-	41% somnolence, 18% perturbation tests hépatiques,	-

	aveugle randomisée, cross-over vs placebo	d'ashworth moyen de 2,3 +/- 1,4 à 1,7 +/- 1,1					12% bouche sèche, 12% hypertonie, 12% fatigabilité musculaire, 12 % douleurs, 6% rash, 6% hypotonie	
Nance, 1997 [76]	Niv preuve 2, multicentrique; randomisée, double aveugle, vs placebo,	Réduction de 2 points du sa	142 SEP	Jusqu'à 16 mg	Amélioration	-	EI plus fréquents dans le groupe tizanidine: vertiges, somnolence, bouche sèche, fatigue	
Smith, 1994 [77]	Niv preuve 2, multicentrique, randomisée, double aveugle, vs placebo	Réduction significative du score de spasmes et de clonus mais pas du score d'Ashworth	220 SEP	Jusqu'à 36 mg	Pas de modification	-	EI : tizanidine = 91%, placebo = 61% avec respectivement 14 et 6% de sorties d'étude	Nombreuses sorties d'étude, pas de diminution de la force musculaire.
Nance, 1994 [78]	Niv preuve 4		118 SCI	jusqu'à 36 mg	Amélioration	-	Mauvaise +++	Pas de diminution de la force musculaire

Tableau 8 : Gabapentine chez l'adulte

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité	Effet sur la douleur	Nursing/ complications	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
Gruenthal, 1997 [79]	Niv preuve 4	25 SCI	1200 mg/j	Amélioration du score d'Ashworth	-	-	-	-	-
Mueller, 1997 [80]	Niv preuve 4	15 SEP	800 mg/j	Amélioration	Amélioration	Amélioration échelle de Kurtzke	-	1 seul cas de somnolence	Probable de diminution de spasticité liée à la diminution des douleurs
Cutter, 2000 [81]	Niv preuve 4	22 SEP	jusqu'à 1800 mg/j	Diminution du score d'Ashworth et de la sévérité des spasmes	Diminution spasmes douloureux	-	Diminution interférences entre spasticité et fonction	1 sortie d'étude pour céphalées	Echelles numériques personnelles

Tableau 9 : Baclofène versus tizanidine chez l'adulte

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
Newman, 1982 [82]	Niv preuve 2 double aveugle, cross over	-	32 SEP	Baclofène : 40 mg Tizanidine : 16 mg	Identique pas d'effet	Identique	-	Pas de différence mais doses faibles pas d'effet sur spasticité mais doses faibles
Stien 1987 [83]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisé,	-	40 SEP	Baclofène: 59 mg Tizanidine: 23 mg	Identique	Pas d'effet dans les 2 groupes	Somnolence, faiblesse musculaire, bouche sèche dans les 2 groupes; diminution légère de la PA pour la tizanidine, effet rebond transitoire à l'arrêt du traitement	Patients très sévères doses relativement faibles
Bass, 1988 [84]	Niv preuve 4		66 SEP	-	Identique	Pas d'effet dans les 2 groupes	Faiblesse musculaire fréquemment plus gênante avec le baclofène, tizanidine: surtout bouche sèche et somnolence	Baclofène : meilleur d'après l'examinateur
Eyssette 1988 [85]	Niv preuve 4		100 SEP	Baclofène : 15 à 60 mg Tizanidine: 6 à 24 mg	-	Amélioration statut fonctionnel tizanidine : 80% baclofène : 76%	40% d'EI	Beaucoup de grabataires Sévérité non évaluée Spasticité non évaluée
Hoogstrate n 1988 [86]	Niv preuve 4		16 SEP	-	Identique	Identique	Baclofène: faiblesse musculaire plus sévère et chutes	-
Smolenski, 1981 [87]	Niv preuve 4		21 SEP	Baclofène: 10 à 80 mg Tizanidine: 8 à 36 mg	Identique	Identique	Fatigue surtout pour tizanidine et faiblesse musculaire pour baclofène	-

Tableau 10 : Baclofène chez l'enfant

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
Scheinberg 2006 [88]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée, cross over	-	15 PC	2,5 à 30 mg/j si < 8 ans, 5 à 60 mg si > 8 ans	Aucun effet	Aucun effet sur la PEDI et la GAS	2 augmentations du nombre de crises comitiales vs 1 sous placebo	Pas d'effet

Tableau 11 : Diazépam chez l'enfant

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité	Nursing/ complications	Effet sur la fonction active	Tolérance	Commentaires
Mathew, 2005 [89]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée, vs placebo	Amélioration du bien être des enfants de 6,31 sur une échelle en 25 points	120 PC	0,5 à 1 mg/kg/j si < 8 kg 1 à 2 mg pour 8,6 à 15 kg	-	Amélioration	Amélioration	-	Effet dose dépendant
Mathew, 2005 [90]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisée, vs placebo	-	1730 PC	0,5 à 1 mg/kg/j si < 8 kg 1 à 2 mg pour 8,6 à 15 kg	Amélioration	-	-	-	Effet dose dépendant

BACLOFENE INTRETHECAL

Tableau 12 : Baclofène intrathécal chez l'adulte

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet sur la spasticité (score d'Ashworth, aa, spasmes)	Effet sur la fonction active / Autres effets / Nursing	Tolérance	Commentaires
Azouvi, 1996 [91]	Niv preuve 2, étude ouverte	-	18 patients (12 SCI, 4 SEP, 2 autres) Spasticité sévère depuis 6 mois à 30 ans	Dose initiale: 143 +/-91 µg/j (20 à 425) ; a 6 mois: 312 +/- 190 µg/j, à 12 mois:339 +/- 187,5 µg/j), puis pas d'augmentation Test : 50 à 150 µg Pompe : Medtronic, 6 pompes changées (49+/- 6 mois), 2 dysfonctionnements	MI : amélioration statistiquement S	Amélioration statistiquement S de la MIF, surtout pour toilette, habillage du bas du corps, transferts, amélioration du positionnement dans le fauteuil roulant amélioration marche (2 patients ont pu monter les escaliers). Résultats positifs y compris pour les patients très sévèrement atteints.	2 surdosages : somnolence, flaccidité musculaire, dont 1 patient ayant nécessité une assistance ventilatoire, 1 infection sous cutanée	-
Bensmail 2006 [92]	Niv preuve 2, étude ouverte	-	9 SEP 8 SCI	Dose : 227.5 µg +/- 118.3 µg/j (65 à 500 µg/j)	MI : effet positif mais pas de statistique Durée effet : 11 j +/- 4	Amélioration qualité et quantité de sommeil, score d'Ashworth et mouvements périodiques nocturnes des MI	Pas d'effet sur la fonction respiratoire, autres effets non rapportés	Evaluation sommeil et respiration chez les patients très spastiques
Denys 1998 [93]	Niv preuve 2, étude ouverte	Evaluation purement descriptive	4 SEP 5 SCI	Dose : 90 à 750 µg/j	-	-	Diminution rigidité ou durée de l'érection (n=8) ; disparition éjaculation chez 2/3 patients qui en avaient une, pas de problème pour l'obtention de l'érection.	Résultats purement descriptifs du sous-groupe de Azouvi (1996)
Guillaume 2005 [94]	Niv preuve 2, suivi de cohorte, multicentrique	Diminution score d'Ashworth de 4,02 à 1,96 au MI et de 3,58 à 2,07 au MS en	100 adultes 29 enfants	-	MI : amélioration statistiquement S	Amélioration MIF et diminution douleurs	20% d'EI en rapport avec la pathologie sous-jacente, 10% liés à la chirurgie d'implantation et 9% de complications du KT	

		cas de spasticité d'origine cérébrale et de 3,68 à 1,92 au MI et de 1,65 à 1,34 en cas de spasticité d'origine spinale						
Hughenoltz 1992 [95]	Niv preuve 2, double aveugle, cross-over, vs placebo	-	2 SEP 4 SCI	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet : 30 jours	pas de modification de la fonction du MS ni du temps d'habillage amélioration des TVS, diminution des incapacités	1 somnolence après chaque injection, 2 repositionnements de KT	Jugement de l'efficacité sur l'accumulation de tests
Ivanhoe 2001 [96]	Niv preuve 2, étude ouverte, multicentrique	Amélioration du score moyen à la MIF de 3 +/- 7,69 à 3 mois et de 2,86 +/- 10,13 à 3 mois	94 AVC > 6 mois 74 implantés	Dose : 161,2 à 3 mois et 287,4 à 1 an Modalités : inclus si test à 50µg positif (diminution de 1 point sur le score d'Ashworth), puis 75, puis 100. Pompe : SynchroMed	MI et MS : amélioration statistiquement S Durée effet : 1 an	Amélioration statistiquement S de la MIF avec seul sous-score moteur statistiquement S améliorés amélioration statistiquement S de la SIP avec seuls sous-score soins du corps et mouvement, comportement émotionnel, intérêt social, statistiquement S améliorés	123 EI : n=50, dont 26 durant la phase de screening. 29 EI rapportés comme en rapport avec BIT (nausées et vomissements, somnolence, vertiges, hypotonie, céphalées, constipation, douleur, infections urinaires), 43 EI liés au matériel, 26 liés à la procédure (SPPL, fuite de LCR, problème de KT)	
Meythaler 2001 [97]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, cross over	Diminution du score d'Ashworth au MI de 3,3 à 1,4	22 AVC > 6 mois	-	MI et MS : amélioration statistiquement S Durée effet > 1 an	3 passages d'une dépendance au fauteuil roulant à une marche seule avec aide technique amélioration du nursing chez tous les patients dépendants	5 rétentions urinaires réversibles à la diminution des doses, non réapparues à la ré-augmentation des doses. SPPL	
Middel 1997 [98]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, multicentrique	Diminution du score d'Ashworth moyen à 3 mois de 2,51 à 1,51	12 SEP 10 SCI	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 1 an	Amélioration S SIP mobilité, soins de corps et mouvement, mais aussi de la sous-échelle santé physique et SIP	-	Seule étude randomisée sur 3 mois

						globale sans la marche et sous-échelle de santé physique de la HSCL et de la HSCL globale. Diminution douleurs		
Penn 1989 [99]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle, cross-over	Diminution score d'Ashworth moyen de 4 à 1,2	10 SEP 10 SCI	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 6 mois	-	2 déplacements de KT, 1 panne de pompe, 1 site d'implantation douloureux	reconnaissance du BIT et du placebo par le patient
Penn 1992 [100]	Niv preuve 2 cohorte	84% de patients traités à 30 mois de moyenne de suivi	66 patients 33 SEP	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 81 mois	-	<u>Tchnique</u> : 1 méningite, 1 infection de poche, 19 infections fongiques de la pompe (sans impact clinique, toutes remplacées), 9 panes sur 91 pompes, 25 complications variées du KT, 5 complications de procédure. <u>Baclofène</u> : 6 dysarthries, 22 somnolences, 10 vertiges, 10 visions troubles	1 des rares études décrivant les complications du baclofène
Remy-Neris 2003 [101]	Niv preuve 2, ouverte	Diminution score d'Ashworth moyen de 3,3 à 1,3 sur le quadriceps et de 3,4 à 2,1 sur le triceps sural	7 hémiplegiques marchant (4 AVC, 2 TC, 1 PC), depuis 1 à 14 ans	Dose : 50 à 100 µg Bolus : 50 à 100 µg	MI : amélioration statistiquement S Durée effet : 48 h	Amélioration statistiquement S de la vitesse de marche préférée mais seulement tendance pour la vitesse maximale amélioration extension minimale du genou et flexion maximale de cheville	-	Evaluation seulement du bolus
Van Schaeey broeck 2000 [102]	Niv preuve 2, cohorte	-	11 PC (8 à 55 ans) dont 3 de moins de 16 ans. Handicap très	Dose : durant la 1 ^{ère} année de suivi, test de réduction aveugle de la dose. Tests : 25 à 100 µg de baclofène ou	MI : amélioration statistiquement S MS : amélioration statistiquement S pendant le bolus mais	Pas d'effet sur l'IB, diminution douleur, 1 patient a pu conduire son fauteuil roulant, arrêt du traitement per os chez 8 des 9	1 somnolence transitoire	effet dose-dépendant sur le score d'ashworth méthodologie compliquée.

			variable	placebo. Puis doublement de la dose test pour débiter la perfusion chronique Pompe : Synchronmed (1 déconnexion à 1 an)	pas ensuite. Durée effet : 1 à 2 ans (6 patients)	patients amélioration hygiène, confort et nursing		amélioration de la qualité de vie
Bensmail 2006 [103]	Niv preuve 4		64 SEP depuis 3 à 48 mois	Dose : 60 à 1020 µg/j Bolus : 25-75 µg (patients marchant) 50- 125 µg (non marchant)	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 1 an	Amélioration confort en position assise et couchée	9 dysfonctionnements de KT, 3 infections nécessitant un retrait de pompe	évaluation seulement du test
Burns 2001 [104]	Niv preuve 4		14 tétraplégiques d'origine spinale	Bolus de 50 à 100 µg	MI et MS: amélioration statistiquement S Durée effet > 1 an	-	pas de complications significatives	nécessité d'augmentation des doses pour maintenir l'effet
Coffey 1993 [105]	Niv preuve 4		58 SCI, 27 SEP, 2 autres pathologies médullaires		MI : amélioration statistiquement S Durée effet 5 à 41 mois	-	1 surdosage (erreur humaine), 3 pannes mécaniques, 6 « blessures », 22 complications de KT	
Ochs 1996 [106]	Niv preuve 4		70 dont 59 SEP	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 6 mois	22/38 patients alités initialement quittent le lit à 6 mois et utilisent un fauteuil roulant. 4/14 patients initialement en fauteuil roulant se lèvent.	-	intérêt pour les patients sévères, débit constant amélioration de l'évaluation globale du patient
Dario 2002 [107]	Niv preuve 4		14 lésions cérébrales anoxiques ou traumatiques, spasticité sévère > 6 mois	Dose : 90 à 510 µg/j Bolus 25, 50, 75, 100 µg/48 h Pompe : Synchronmed	MI et MS: amélioration statistiquement S Durée effet > 23,5 mois	Passage du fauteuil roulant à la marche indépendante avec aides techniques (n=1), amélioration des capacités fonctionnelles (non précisées) (n=3) diminution douleur à la mobilisation, 5 mobilisations plus faciles, 7 nursing améliorés	aucun EI signalé	patients très handicapés
Parke	Niv preuve 4		4 SEP,	-	MI : amélioration	Amélioration TVS	-	-

1989 [108]			4 autres		statistiquement S Durée effet > 6 mois	chez 4 SEP amélioration habillage chez 2 SEP		
Patterson 1994 [109]	Niv preuve 4		21 dont 7 SEP	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet : 9 à 79 mois	Pas de modification de l'IB	9 retraits de pompe (5 méningites)	Aucun patient ambulatoire, pompe Cordis mal supportée
Penn 1985 [110]	Niv preuve 4		6 dont 3 SEP	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 7 mois	amélioration dans les AVQ	aucun EI signalé	Etude princeps
Stempin 2000 [111]	Niv preuve 4		44% PC, 22% SCI, 3% encéphalo pathie anoxique, 9% TC, 1% AVC, 20% autres > 6 mois	Dose : 25 à 1500 µg/j Doses tests variables mais le plus souvent 50 µg 936 pompes placées, 66 pompes (surtout infection et changement de batterie) et 64 KT remplacés (boucle ou migration)	-	Chez plus de 90% des patients : amélioration soins quotidiens: habillage, changement de protection nocturne, transferts, port d'orthèses, confort, tolérance de la position assise, contracture membres, endurance à la marche, fonction respiratoire, dextérité du MS amélioration ou aggravation: fonction vésicale, fonction intestinale, contrôle de la tête, déglutition, bavage.	<u>Pendant la dose test:</u> 2,6% vs, 2,2% sédation, 1,2% hypoTA, 1,6% rétention urinaire, faiblesse et céphalées (< 1%), rares crises comitiales. <u>Pendant</u> <u>l'hospitalisation :</u> implantation: 3%: constipation, 2,4% céphalées, 2,2% fuites de LCR, 1,6% infection, hypoTA (<1%), hématome (n=1), hydrocéphalie (n=1), aggravation de la marche (n=1), rétention urinaire (n=1), révision KT (n=1), retournement de pompe. <u>à long terme:</u> 1,7% infection, 1 crise comitiale, 2 hydrocéphalies	Adulte et enfant; questionnaire rempli par 40 centres, 936 pompes placées, 1002 tests
Zahavi 2004 [112]	Niv preuve 4		21 spinaux (53% SEP, 28% SCI, 18% autres)	-	MI : amélioration statistiquement S Durée effet > 26 semaines	Diminution des douleurs, amélioration des transferts, de la posture assise, de la facilité de soins passifs de nursing	faiblesse musculaire (14%), somnolence, fatigue (11%), problème de KT (23%), chirurgie (12%)	évaluation globale du patient : recommandation du traitement chez 19/21 patients

Tableau 13 : Baclofène intrathécal chez l'enfant

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Pathologie	Traitement	Effet spasticité sur (score d'Ashworth, aa, spasmes)	Effet sur fonction active / Autres effets / Nursing	Tolérance	Commentaires
Albright 1998 [113]	Niv preuve 2, ouverte, multicentrique	-	68 patients < 16 ans avec spasticité d'origine cérébrale Suivi : 14 à 133 mois	Dose : 157 µg/j initialement et 300 µg/j à 2 ans [22 - 1760 µg/j]	MI et MS : amélioration statistiquement S Effet > 6 mois	-	EI chez 2/3 des patients, dont la moitié durant la phase de titration. <u>Titration</u> : 17,6% hypotonie, 16,2% somnolence, 11,8% nausées et vomissements, 10,3% céphalées. <u>Ensuite</u> : 25% d'hypotonie, 19,1% somnolence, 13,2% convulsions, 10,3% céphalées <u>Pompe</u> : 16,2% seromas autour de la pompe, 14,7% fuite autour de la pompe, 16,2% KT cassé, 8,8% boucle ou occlusion, 5,9% déplacement	-
Albright 2004 [114]	Niv preuve 2, ouverte	-	100 PC (1,4 à 16,8 ans)	-	MI et MS : amélioration statistiquement S	-	4 EI sérieux : infection avec retrait KT et antibiotiques, 32 complications sérieuses liées à la procédure chez 21 patients : 11 infections (9 patients)	Plus d'EI chez les enfants de moins de 8 ans
Gilmartin 2000 [115]	Niv preuve 2, randomisée, double aveugle	Diminution du score d'Ashworth de 3,36 à 2,14 à la 4 ^{ème} heure	51 PC	Dose d'évaluation randomisée, double aveugle, 50 µg vs placebo Wash-out de 48 h puis augmentation à 75 ou 100 µg si besoin puis étude ouverte Ensuite, augmentation progressive des doses moyennes/j (78 µg à l'implantation vs 402 µg à 39 mois) mais parfois diminution pour raisons pratiques (fréquence des remplissages ou EI)	MI et MS : amélioration statistiquement S	-	42 patients : 205 EI: hypotonie, crises comitiales (chez patients avec ATCD de crises), nausées et vomissements, somnolence, céphalées-vertiges, hypersalivation, constipation. 3 hospitalisations pour somnolence et hypotonie mais sans défaillance respiratoire 30 patients : 59 EI en rapport avec la procédure (39) et/ou le système (20): - procédure : seroma, infection de poche, délogement de KT, fuite de LCR, méningite, erreurs de programmation - système : cassure du KT, délogement de KT, douleur au site d'injection	-

Hoving 2007 [116]	Niv preuve 2, double aveugle, randomisé, vs placebo	-	17 PC (7 à 16 ans)	J1 et J2 : baclofène 25 µg puis placebo ou inversement, J3 et J4 : baclofène 50 µg puis placebo ou inversement, J5 et J6 : baclofène 75 µg puis placebo ou inversement, J7 et J8 : baclofène 100 µg puis placebo ou inversement	MI : amélioration statistiquement S	Amélioration statistiquement S de la douleur, amélioration chez certains patients : vidange vésicale, transferts, manipulation du fauteuil électrique, fonction du MS et marche amélioration statistiquement S facilité des soins.	EI chez 14 patients: 7 léthargies légères, autres (diminution de l'appétit, sécheresse buccale, vertiges, hypersudation, pâleur, vomissements et céphalées) Pompe : 3 fuites de LCR, 1 douleur radiculaire post-opératoire (transitoire)	
Hoving 2008 [117]	Niv preuve 2, ouverte	-	17 PC (13,7 ans) Suivi : 24 mois sur EI et 12 mois sur efficacité	Départ: 25 à 100 µg, à 6 mois: 68 à 530 µg et à 12 mois: 75 à 740 µg	MI : amélioration statistiquement S	amélioration statistiquement S de la douleur, amélioration chez certains patients de la vidange vésicale. amélioration statistiquement S sur EVA de la facilité des soins, des douleurs, de la GMFM pour le positionnement assis et l'atteinte des objectifs	80 EI rapportés sur 18,4 mois en moyenne, dont 8 sérieux (5 liés au baclofène avec aggravation des incapacités): 51 EI rapportés: 2 constipations, 3 sudations (1 durable), 2 sécheresses buccales, 8 léthargies, 4 bavages (2 durables), 1 chute cheveux, 1 bradycardie, 1 hypoTA, 3 nausées, 2 vomissements, 2 pertes d'appétit, 1 trouble de déglutition durable, 1 dyspnée, 1 dysarthrie durable, 3 céphalées, 1 incontinence urinaire, 1 hésitation urinaire, 4 escarres, 4 hypotonies excessives dont 3 durables, 1 vertige paroxystique, 1 pâleur paroxystique, 1 urticaire, 2 crises comitiales (1 durable) technique: 29 EI rapportés dont 3 sérieux car ayant entraînés une 2 ^{ème} hospitalisation: 1 opération incomplète, 1 sevrage brutal, 4 douleurs au site d'implantation pompe, 1 fuite au niveau de la plaie, 2 SPPL, 7 œdèmes au site de la pompe, 3 œdèmes lombaires, 3 prurits du site de la pompe, 3 prurits de la cicatrice, 2 sonneries de pompes, 2 déplacements de pompe et 1 cystite	Suite de l'étude de 2007, conclusion de sûreté à 24 mois et d'efficacité à 12 mois évaluation globale soignant : effet positif chez 15/17 patients
Krach 2005 [118]	Niv preuve 4	-	31 PC (14 à 29 ans)	-	-	Amélioration GMFM, contrôle moteur et	-	-

						endurance, du positionnement		
Buonaguro 2005 [119]	Niv preuve 4		150 PC dont 40% d'épilepsie avant implantation (n=60)	dose moyenne : 183,81 µg/24 h (30 à 950 µg/24 h)/24h Durée du suivi : 39,27 mois	-	-	13,3% (8 patients) : diminution nombre de crises après BIT, 2 patients aggravés (130 et 200 µg/j), et 1 a eu des crises de novo, 4 ans après l'implantation de la pompe à 360 µg/j	Etude rétrospective pour observer les relations entre épilepsie et BIT conclusion : pas d'effet négatif

PHENOL ET ALCOOL

Tableau 14 : Phénol/alcool chez l'adulte

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Objectif	Pathologie	Traitement	Résultats	Tolérance	Commentaires
Chua 2000 [124]	Niv preuve 4 série de cas		<u>Objectif</u> : Diminution de la spasticité gênante du genou	8 (5 AVC, 3 TC) hémiplégie et spasticité sévère (score d'ashworth >2), marchants avec aide technique ou humaine (n=2) en fauteuil roulant (n=6)	Electrostimulation alcool 50 ou 100% avec 1% de lidocaïne (petit volume) nerf sciatique sédation IV par midazolam (n=4)	Amélioration statistiquement S à 1, 3 et 6 mois score d'Ashworth amélioration maintenue à 6 mois des aa du genou, de l'appréciation visuelle subjective de la marche chez les 2 patients marchants; amélioration du positionnement au fauteuil chez 3 patients/6 Durée effet > 6 mois	1 œdème transitoire de cheville et de pied résolutif en 1 mois	3 patients ont eu des blocs anesthésiques préalables pour vérifier la réalité de la spasticité 3 patients ont eu un plâtre sériel après injection
Chua 2001 [125]	Niv preuve 4 rétrospectif série de cas		<u>Objectif</u> : Diminution de l'équinovarus et/ou clonus de cheville	18 patients (7 TC, 6 AVC, 2 SCI, 2 tumeurs cérébrales, 1 MAV), 21 nerfs Score d'Ashworth > 2, jamais "neurolysés", 72% marchant avec aide technique ou humaine, 28% en fauteuil roulant	Electrostimulation alcool à 50 ou 100% avec 1% de lidocaïne (petit volume) nerf tibial	Amélioration statistiquement S score d'Ashworth à 1 et 6 mois Durée moyenne de l'effet de 10,5 +/- 8,9 mois; pas de modification de la force motrice des fléchisseurs plantaires ; amélioration visuelle subjective chez 3 patients marchant de la marche (placement du pied, vitesse de marche, appui du talon); 4/6 ont pu retirer leur releveur de pied; 3/5 ont eu une amélioration de la position au fauteuil Durée de l'effet > 18 mois (30 et 36 mois) n=2 aucune corrélation entre durée de l' effet et dilution	EI transitoire (<48h): douleur locale et gonflement chez tous les patients. EI immédiat et bref: "flush" du visage et légère sensation d'ébriété chez 30 %. EI à distance et résolutive en moins de 3 mois: douleurs dysesthésiques (4 dont 2 sévères), perte de sensibilité de la plante du pied (1), œdème distal du MI (1)	-

Jang 2004 [126]	Niv preuve 4 série de cas		<u>Objectif</u> : Diminution de la spasticité des fléchisseurs plantaires de cheville	22 AVC Score d'Ashworth \geq 2 avec limitations à la marche ou à la station debout	Electrostimulation alcool 50% volume moyen : 2,8 ml nerf tibial	Amélioration score d'Ashworth, des clonus et des aa à 1, 3 et 6 mois	2 douleurs neuropathiques dans la jambe ou la plante du pied résolutive en 3 à 4 semaines, 3 douleurs au point d'injection résolutive en 1 à 2 semaines, 1 hématome local résolutif en 1 semaine	
Kong 1999 [127]	Niv preuve 4		Série de cas <u>Objectif</u> : améliorer les aa, l'équilibre et l'esthétique	20 AVC spasticité sévère (score d'Ashworth: 3,7 +/- 0,6) des fléchisseurs du coude	Electrostimulation alcool 50% volume moyen : 4 ml nerf musculocutané injection jusqu'à abolition des contractions musculaires	Amélioration statistiquement S score d'Ashworth à toutes les évaluations jusqu'à 6 mois. A noter une diminution de la spasticité des fléchisseurs des doigts (n=5) et des douleurs d'épaule (n=4) amélioration statistiquement S des aa passives pas de changement de la force motrice amélioration subjective de l'équilibre : 7/14 marchants Durée effet > 6 mois	3 douleurs dysesthésiques (< 4 semaines) douleurs à l'injection d'intensité variable chez tous les patients (5 à 10 minutes)	Aucune réinjection nécessaire
Viel 2002 [128]	Niv preuve 4		Série de cas avec spasticité de hanche <u>Objectif</u> : Amélioration du positionnement, de la marche ou de l'hygiène Evaluation à 4 mois	23 : 10 AVC, 4 PC, 7 SCI ou TC, 2 SEP); 27 blocs (4 bilatéraux)	Fluoroscopie et électrostimulation alcool 65% (8-9 ml) nerf obturateur infiltration à la lidocaïne 1% après repérage radiographique puis évaluation avec 10 ml de lidocaïne 1,5% de l'effet du bloc sur spasticité et douleurs bloc si effet positif	Amélioration statistiquement S des 4 paramètres jusqu'à 4 mois sans différence statistiquement S entre 1 et 4 mois... : spasticité des adducteurs (échelle de 0: adduction facile à 45° à 3: impossibilité d'adduction à 45°); triple flexion (échelle de 0: flexion hanche et/ou genou <30° avec ou sans incapacité légère à la marche à 3: flexion irréductible hanche et/ou genou avec marche impossible); marche (échelle personnelle de 0:capacité à marcher avec légère difficulté à 3: incapacité à marcher) et hygiène (échelle de 0: possible relativement facilement à 3 difficultés sévères) Durée effet > 4 mois	Douleur au point d'injection d'intensité variable mais toujours < 90 secondes 1 douleur locale pendant 2 mois 1 névralgie du nerf obturateur pendant 3 semaines	Taux de repérage correct de 100%

Keenan 1990 [129]	Niv preuve 4		Série de cas	17 TC dont 13 tétraplégiques et 4 hémiplégiques (23 blocs) spasticité sévère à modérée à l'origine d'une perturbation de la fonction et des aa	Electrostimulation phénol 3% (3 ml) nerf musculocutané anesthésie dermique par lidocaïne	Amélioration en passif et en actif des aa, de la position de repos, du tonus musculaire du contrôle moteur du MS Durée effet : 3 à 6 mois (moyenne de 5 mois)	Non évaluée systématiquement	Suivi de 2 ans : 9 patients à nouveau spastiques ont eu une nouvelle injection, efficace pour 2 ; les 7 autres ont eu un geste chirurgical sans complication pour opérer
Kirazli 1998 [130]	Niv preuve 2, randomisée, simple aveugle, vs toxine botulique (Botox®)	Diminution du score d'Ashworth à S4 de 0,5 à 0,7 en fonction du groupe musculaire	<u>Objectif</u> : amélioration de la spasticité et de la marche	20 AVC (10 dans chaque groupe) avec spasticité sévère (score d'Ashworth >=3 depuis 3 à 12 mois) sur les fléchisseurs de cheville et les inverseurs de pied	Electrostimulation pour phénol Détection pour toxine Phénol à 5% (3 ml): nerf tibial toxine: 400U à 50U/ml, 100U/muscle en 2 points/muscle: So, TP, Gc	Amélioration des aa passive et active, du port d'orthèse, du score d'ashworth (S2, S4, S8 mais pas S12) statistiquement S plus forte pour toxine à S2 et S4 , du score d'ambulation (temps pour faire 7,60 m statistiquement S pour le groupe toxine à S2 pas d'amélioration S de l'évaluation globale de la spasticité (de +4: disparition complète à -4: aggravation sévère) mais amélioration statistiquement S plus forte dans groupe toxine jusqu'à S8 Amélioration statistiquement S jusqu'à S12 et statistiquement S plus forte pour toxine à S2 de la durée du clonus à l'EMG: Durée effet : 8 à 12 semaines pour les 2 groupes sur le score d'Ashworth	Phénol: 30% de dysesthésies douloureuses jusqu'à 4 semaines, 20% de moins bonne tolérance du port d'orthèse Toxine: aucun EI	Pas un vrai double aveugle car les patients n'avaient qu'une procédure
Ofluoglu 2003 [131]	Niv preuve 4, rétrospective		<u>Objectif</u> : amélioration de la marche	24 (12 TC, 4 SCI, 4 PC, 3 AVC, 1 SEP) marche en adduction	Electrostimulation phénol 7% nerf obturateur	Amélioration du polygone de sustentation, pas d'effet sur la vitesse de marche ou la longueur du pas.	Aucun EI sauf inconfort bref au moment de l'injection	étude peu détaillée

Tableau 15 : Phénol/alcool chez l'enfant

Auteur	Niveau de preuve et méthodologie	Résultat quantitatif sur critère de jugement principal	Méthodologie Objectif	Pathologie	Traitem ent	Résultats	Tolérance	Commentaires
Helweg-Larsen 1969 [132]	Niv preuve 4, série de cas		<u>Objectif</u> : Diminution de la spasticité et amélioration fonctionnelle	46 PC, 24 blocs au MS (8 patients), 126 blocs au MI (39 patients). spasticité sévère à modérée	Electrostimulation plexus brachial (8), nerf ulnaire(5), radial (2) et médian (9), sciatique (30), poplité médial (10) et latéral (2), obturateur (58), fémoral (26) phénol à 3%, 0,5 à 2ml AG si < 10 ans	MS : amélioration spasticité (pas d'effet, réduction faible, bonne réduction): 16/24 blocs avec amélioration certaine de la fonction chez seulement 1 patient/8 avec installation possible d'une attèle, douteuse chez 4 patients MI : amélioration spasticité: 81/126 blocs, amélioration marche: 24/30 patients Durée effet (suivi de 12 mois) : - MS: 2,2 mois en moyenne; - MI: 1,7 à 6 mois en moyenne.	9/150 blocs: 8 immédiatement après l'injection et 1 après 3 semaines: MS: plexus brachial: paralysie légère du triceps (3 semaines), nerf médian: paralysie légère de la flexion des doigts (6 mois), douleur lancinante sévère de l'avant-bras (2 mois), paresthésies douloureuses de la paume de la main (2 mois); MI: nerf sciatique: hyperesthésie et fragilité de la plante du pied (2 mois), paralysie sévère du triceps sural (6 mois), paralysie du triceps sural avec hyperesthésie et fragilité de la plante du pied (> 12 mois), paralysie transitoire du triceps sural, nerf fémoral: paralysie modérée du quadriceps	Etude ancienne mais bien conduite

Lexique des abréviations des noms de muscles

Membre supérieur

AP : Adducteur du pouce (adductor pollicis)
BB : Biceps brachial (biceps brachii)
Brach : Brachial (brachialis)
BR : Brachioradial (brachioradialis)
CFP : Court fléchisseur du pouce (flexor pollicis brevis)
CP : Carré pronateur (pronator quadratus)
De : Deltoïde
FPD : Fléchisseur profond des doigts (flexor digitorum profundus)
FRC : Fléchisseur radial du carpe (flexor carpi radialis)
FSD : Fléchisseur superficiel des doigts (flexor digitorum superficialis)
FUC : Fléchisseur ulnaire du carpe (flexor carpi ulnaris)
GP : Grand Pectoral (pectoralis major)
ID : Intrinsèque des doigts
IE : Infra-épineux (infraspinatus)
LFP : Long fléchisseur du pouce (flexor pollicis longus)
LP : Long palmaire (palmaris longus)
OP : Opposant du pouce (opponens pollicis)
PM : Grand pectoral (pectoralis major)
PR : Petit rond (teres minor)
RP : Rond pronateur (pronator teres)
SSc : Sub-scapulaire (subscapularis)

Membre inférieur

BF : Biceps fémoral (biceps femoris)
CFO : Court fléchisseur des orteils (flexor digitorum brevis)
DF : Droit fémoral (rectus femoris)
GA : Grand adducteur (adductor magnus)
Gc : Gastrocnémien (gastrocnemius)
IJ : Ischio-jambiers
LA : Long adducteur (adductor longus)
LEH : Long extenseur de l'hallux (extensor hallucis longus)
LEH : Long fléchisseur de l'hallux (flexor hallucis longus)
LEO : Long extenseur des orteils (extensor digitorum longus)
LFO : Long fléchisseur des orteils (flexor digitorum longus)
PA : Petit adducteur (adductor brevis)
SM : Semi-membraneux (semimembranosus)
So : Soléaire (soleus)
ST : Semi-tendineux (semitendinosus)
TA : Tibial antérieur (tibialis anterior)
TFL : Tenseur du fascia lata (tensor fasciae latae)
TP : Tibial postérieur (tibialis posterior)
TS : Triceps sural

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Brashear A, Gordon MF, Elovic E. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347:395-400.
- 2- Bakheit AM, Pittock S, Moore AP. 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* 2001; 8:559-65.
- 3- Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31:2402-6.
- 4- Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:217-21.
- 5- Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil Med* 2008; 40:36-41.
- 6- Elovic EP, Brashear A, Kaelin D. Repeated treatments with botulinum toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89:799-806.
- 7- Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:355-63.
- 8- Gordon MF, Brashear A, Elovic E. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63:1971-3.
- 9- Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998; 12:381-8.
- 10- Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil* 2007; 21:28-35.
- 11- Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke* 2008; 39:126-31.
- 12- Marco E, Duarte E, Vila J. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil Med* 2007; 39:440-7.
- 13- Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol* 2002; 249:76-84.
- 14- Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46:1306-10.
- 15- Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14:5-13.
- 16- Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:845-8.
- 17- Richardson D, Sheean G, Werring D. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:499-506.

-
- 18- Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil* 2005; 27:176-84.
- 19- Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm* 2008; 115:617-23.
- 20- Burbaud P, Wiart L, Dubos JL. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:265-9.
- 21- Hyman N, Barnes M, Bhakta B. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:707-12.
- 22- Rousseaux M, Compere S, Launay MJ, Kozlowski O. Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles. *J Neurol Sci* 2005; 232:51-7.
- 23- Yelnik A, Colle F, Bonan I, Bradai N. Efficacy at six months of the botulinum toxin A in the post-stroke lower limb's muscular overactivity]. *Ann Readapt Med Phys* 2002; 45:159-65.
- 24- Bayram S, Sivrioglu K, Karli N, Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85:75-81.
- 25- Kurtis MM, Floyd AG, Yu QP, Pullman SL. High doses of botulinum toxin effectively treat disabling up-going toe. *J Neurol Sci* 2008; 264:118-20.
- 26- Opara J, Hordynska E, Swoboda A. Effectiveness of botulinum toxin A in the treatment of spasticity of the lower extremities in adults - preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007; 9:277-85.
- 27- Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:532-5.
- 28- Rousseaux M, Launay MJ, Kozlowski O, Daveluy W. Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis. *Eur J Neurol* 2007; 14:206-12.
- 29- Rousseaux M, Buisset N, Daveluy W, Kozlowski O, Blond S. Comparison of botulinum toxin injection and neurotomy in patients with distal lower limb spasticity. *Eur J Neurol* 2008; 15:506-11.
- 30- Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Lamotte DR. Disabling overactivity of the extensor hallucis longus after stroke: clinical expression and efficacy of botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:147-9.
- 31- Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:170-5.
- 32- Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119:e1149-58.
- 33- Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88:1-10.
- 34- Kawamura A, Campbell K, Lam-Damji S, Fehlings D. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:331-7.
- 35- Yang TF, Fu CP, Kao NT, Chan RC, Chen SJ. Effect of botulinum toxin type A on cerebral palsy with upper limb spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:284-9.
- 36- Pidcock FS. Botulinum toxin type A treatment in neurogenetic syndromes. *Pediatr Rehabil* 2005; 8:298-302.
- 37- Mall V, Heinen F, Siebel A. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:10-3.
- 38- Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:666-75.

-
- 39- Barwood S, Baillieu C, Boyd R. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:116-21.
- 40- Bjornson K, Hays R, Graubert C. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007; 120:49-58.
- 41- Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998; 18:304-11.
- 42- Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, Motta F, Lanzi G. Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-A treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2005; 20:661-6.
- 43- Hawamdeh ZM, Ibrahim AI, Al-Qudah AA. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. *Eura Medicophys* 2007; 43:311-8.
- 44- Lee LR, Chuang YC, Yang BJ, Hsu MJ, Liu YH. Botulinum toxin for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a single-blinded trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83:766-73.
- 45- Metaxiotis D, Siebel A, Doederlein L. Repeated botulinum toxin A injections in the treatment of spastic equinus foot. *Clin Orthop Relat Res* 2002:177-85.
- 46- Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL. Effect of multilevel botulinum toxin a and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2007; 36:30-9.
- 47- Wang Y, Gao B. A dose-response relationship research on botulinum toxin type A local intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:545-7.
- 48- Desloovere K, Molenaers G, De Cat J. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:56-61.
- 49- Ackman JD, Russman BS, Thomas SS. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:620-7.
- 50- Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:234-8.
- 51- Bakheit AM. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment centres. *Eur J Neurol* 2003; 10:415-9.
- 52- Booth MY, Yates CC, Edgar TS, Bandy WD. Serial casting vs combined intervention with botulinum toxin A and serial casting in the treatment of spastic equinus in children. *Pediatr Phys Ther* 2003; 15:216-20.
- 53- Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:758-62.
- 54- Deleplanque B, Lagueny A, Flurin V. [Botulinum toxin in the management of spastic hip adductors in non-ambulatory cerebral palsy children]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2002; 88:279-85.
- 55- Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:71-7.
- 56- Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J Child Neurol* 2006; 21:189-92.
- 57- Hazneci B, Tan AK, Guncikan MN, Dincer K, Kalyon TA. Comparison of the efficacies of botulinum toxin A and Johnstone pressure splints against hip adductor spasticity among patients with cerebral palsy: a randomized trial. *Mil Med* 2006; 171:653-6.
- 58- Koman LA, Brashear A, Rosenfeld S. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics* 2001; 108:1062-71.
- 59- Papavasiliou AS, Rapidi CA, Filiopoulos C, Rizou C, Skouteli HN. Evaluation of a multimodal management of prematurity-related spasticity. *Pediatr Neurol* 2006; 35:400-7.

-
- 60- Steenbeck D, Meester-Delver A, Becher JG, Lankhorst GJ. The effect of botulinum toxin type A treatment of the lower extremity on the level of functional abilities in children with cerebral palsy: evaluation with goal attainment scaling. *Clin Rehabil* 2005; 19:274-82.
- 61- Willis AW, Crouner B, Brunstrom JE, Kissel A, Racette BA. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:818-22.
- 62- Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72:186-9.
- 63- Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. *Neurology* 1978; 28:1094-8.
- 64- Jerusalem F. Double-blind study on the antispastic effect of beta-94-chlorophenyl-gamma aminobutyric acid (CIBA) in multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 1968; 39:515-7.
- 65- Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1977; 34:422-8.
- 66- Orsnes GB, Sorensen PS, Larsen TK, Ravnborg M. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:244-8.
- 67- Tolosa ES, Soll RW, Loewenson RB. Letter: Treatment of spasticity in multiple sclerosis with dantrolene. *Jama* 1975; 233:1046.
- 68- Sheplan L, Ishmael C. Spasmolytic properties of dantrolene sodium: clinical evaluation. *Mil Med* 1975; 140:26-9.
- 69- Gambi D, Rossini PM, Calenda G, Rosetti S, Langoni A. Dantrolene sodium in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis or degenerative myelopathies: A double-blind, cross-over study in comparison with placebo. *Curr Ther Res* 1983; 33:835-840.
- 70- Katrak PH, Cole AM, Poulos CJ, McCauley JC. Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomized double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73:4-9.
- 71- United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:S70-8.
- 72- Emre M, Leslie GC, Muir C, Part NJ, Pokorny R, Roberts RC. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1355-9.
- 73- Gelber DA, Good DC, Dromerick A, Sergay S, Richardson M. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. *Stroke* 2001; 32:1841-6.
- 74- Lapierre Y, Bouchard S, Tansey C, Gendron D, Barkas WJ, Francis GS. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:513-7.
- 75- Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:1155-63.
- 76- Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54:731-6.
- 77- Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology* 1994; 44:S34-42; discussion S42-3.
- 78- Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, Sheremata W, Martinez-Arizala A. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group. *Neurology* 1994; 44:S44-51; discussion S51-2.
- 79- Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35:686-9.

-
- 80- Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:521-4.
- 81- Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:164-9.
- 82- Newman PM, Noguez M, Newman PK, Weightman D, Hudgson P. Tizanidine in the treatment of spasticity. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23:31-5.
- 83- Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurol Scand* 1987; 75:190-4.
- 84- Bass B, Weinshenker B, Rice GP, et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1988; 15:15-9.
- 85- Eyssette M, Rohmer F, Serratrice G, Warter JM, Boisson D. Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 1988; 10:699-708.
- 86- Hoogstraten MC, van der Ploeg RJ, vd Burg W, Vreeling A, van Marle S, Minderhoud JM. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:224-30.
- 87- Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 1981; 7:374-83.
- 88- Scheinberg A, Hall K, Lam LT, O'Flaherty S. Oral baclofen in children with cerebral palsy: a double-blind cross-over pilot study. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:715-20.
- 89- Mathew A, Mathew MC. Bedtime diazepam enhances well-being in children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2005; 8:63-6.
- 90- Mathew A, Mathew MC, Thomas M, Antonisamy B. The efficacy of diazepam in enhancing motor function in children with spastic cerebral palsy. *J Trop Pediatr* 2005; 51:109-13.
- 91- Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, Denys P, Remy-Neris O, Bussel B. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:35-9.
- 92- Bensmail D, Quera Salva MA, Roche N. Effect of intrathecal baclofen on sleep and respiratory function in patients with spasticity. *Neurology* 2006; 67:1432-6.
- 93- Denys P, Mane M, Azouvi P, Chartier-Kastler E, Thiebaut JB, Bussel B. Side effects of chronic intrathecal baclofen on erection and ejaculation in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:494-6.
- 94- Guillaume D, Van Havenbergh A, Vloeberghs M, Vidal J, Roeste G. A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:2165-71.
- 95- Hugenholtz H, Nelson RF, Dehoux E, Bickerton R. Intrathecal baclofen for intractable spinal spasticity--a double-blind cross-over comparison with placebo in 6 patients. *Can J Neurol Sci* 1992; 19:188-95.
- 96- Ivanhoe CB, Tilton AH, Francisco GE. Intrathecal baclofen therapy for spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001; 12:923-38.
- 97- Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 2001; 32:2099-109.
- 98- Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:204-9.
- 99- Penn RD, Savoy SM, Corcos D. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989; 320:1517-21.
- 100- Penn RD. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *J Neurosurg* 1992; 77:236-40.

-
- 101- Remy-Neris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:643-50.
- 102- Van Schaeybroeck P, Nuttin B, Lagae L, Schrijvers E, Borghgraef C, Feys P. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: a prospective placebo-controlled, double-blind study. *Neurosurgery* 2000; 46:603-9; discussion 609-12.
- 103- Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12:101-3.
- 104- Burns AS, Meythaler JM. Intrathecal baclofen in tetraplegia of spinal origin: efficacy for upper extremity hypertonia. *Spinal Cord* 2001; 39:413-9.
- 105- Coffey JR, Cahill D, Steers W. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993; 78:226-32.
- 106- Ochs GA, Tonn JC. Functional Outcome and Clinical Significance of Long-term Intrathecal Baclofen Therapy for Severe Spasticity. *Neurorehab Neural Repair* 1996; 10:159-166.
- 107- Dario A, Di Stefano MG, Grossi A, Casagrande F, Bono G. Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:83-7.
- 108- Parke B, Penn RD, Savoy SM, Corcos D. Functional outcome after delivery of intrathecal baclofen. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70:30-2.
- 109- Patterson V, Watt M, Byrnes D, Crowe D, Lee A. Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:582-5.
- 110- Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 1985; 2:125-7.
- 111- Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79:536-41.
- 112- Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1553-7.
- 113- Albright AL, Barry MJ, Painter MJ, Shultz B. Infusion of intrathecal baclofen for generalized dystonia in cerebral palsy. *J Neurosurg* 1998; 88:73-6.
- 114- Albright AL, Awaad Y, Muhonen M. Performance and complications associated with the synchroMed 10-ml infusion pump for intrathecal baclofen administration in children. *J Neurosurg* 2004; 101:64-8.
- 115- Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol* 2000; 15:71-7.
- 116- Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleyden FA, Vles JS. Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:654-9.
- 117- Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH. Safety and one-year efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008.
- 118- Krach LE, Kriel RL, Gilmartin RC. GMFM 1 year after continuous intrathecal baclofen infusion. *Pediatr Rehabil* 2005; 8:207-13.
- 119- Buonaguro V, Scelsa B, Curci D, Monforte S, Iuorno T, Motta F. Epilepsy and intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2005; 33:110-3.
- 120- Ginsburg GM, Lauder AJ. Progression of scoliosis in patients with spastic quadriplegia after the insertion of an intrathecal baclofen pump. *Spine* 2007; 32:2745-50.
- 121- Sansone JM, Mann D, Noonan K, McLeish D, Ward M, Iskandar BJ. Rapid progression of scoliosis following insertion of intrathecal baclofen pump. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:125-8.

-
- 122- Senaran H, Shah SA, Presedo A, Dabney KW, Glutting JW, Miller F. The risk of progression of scoliosis in cerebral palsy patients after intrathecal baclofen therapy. *Spine* 2007; 32:2348-54.
- 123- Shilt JS, Lai LP, Cabrera MN, Frino J, Smith BP. The impact of intrathecal baclofen on the natural history of scoliosis in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2008; 28:684-7.
- 124- Chua KS, Kong KH. Alcohol neurolysis of the sciatic nerve in the treatment of hemiplegic knee flexor spasticity: clinical outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:1432-5.
- 125- Chua KS, Kong KH. Clinical and functional outcome after alcohol neurolysis of the tibial nerve for ankle-foot spasticity. *Brain Inj* 2001; 15:733-9.
- 126- Jang SH, Ahn SH, Park SM, Kim SH, Lee KH, Lee ZI. Alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle to treat ankle spasticity in patients with hemiplegic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:506-8.
- 127- Kong KH, Chua KS. Neurolysis of the musculocutaneous nerve with alcohol to treat poststroke elbow flexor spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:1234-6.
- 128- Viel EJ, Perennou D, Ripart J, Pelissier J, Eledjam JJ. Neurolytic blockade of the obturator nerve for intractable spasticity of adductor thigh muscles. *Eur J Pain* 2002; 6:97-104.
- 129- Keenan MA, Tomas ES, Stone L, Gersten LM. Percutaneous phenol block of the musculocutaneous nerve to control elbow flexor spasticity. *J Hand Surg [Am]* 1990; 15:340-6.
- 130- Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77:510-5.
- 131- Ofluoglu D, Esquenazi A, Hirai B. Temporospatial parameters of gait after obturator neurolysis in patients with spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:832-6.
- 132- Helweg-Larsen J, Jacobsen E. Treatment of spasticity in cerebral palsy by means of phenol nerve block of peripheral nerves. *Dan Med Bull* 1969; 16:20-5.