

# Protocole d'administration de la toxine botulinique : expérience du service de chirurgie pédiatrique

DR HASSAN AL KHOURY SALEM

*Chirurgie pédiatrique, CHU de Saint Etienne*

## Résumé :

La toxine botulique est la première ligne de traitement de la spasticité. Son efficacité est prouvée. Les injections nécessitent beaucoup de rigueur et devraient être absolument réalisées par des équipes entraînées. Elle diminue la douleur, améliore la mobilité et le confort et facilite les soins des patients.

## 1. Introduction :

Depuis l'observation de Kerner<sup>1</sup>, en 1820, la capacité d'inhibition de la conductibilité nerveuse de ce qu'il nommait le « poison gras » (maladie de Kerner identifiée dans les suites d'un empoisonnement par des saucisses - botulus signifie saucisse en latin) est connue. Kerner a été le premier à proposer l'utilisation thérapeutique de la toxine botulique<sup>2</sup>. Le clostridium botulinum a été identifié par le microbiologiste belge Emile Pierre Marie van Ermengem. En 1949, Burgen a découvert que la toxine botulique bloque la libération de l'acétylcholine dans la jonction neuro musculaire<sup>3</sup>. Scott a été le premier à l'utiliser pour le traitement du strabisme, chez les humains en 1980<sup>4</sup>. La première étude sur la spasticité remonte à 1989<sup>5</sup>.

La spasticité est l'une des indications principales de l'utilisation pharmacologique de la toxine botulique. Trois toxines sont utilisées chez les enfants : Botox<sup>®</sup>, onabotulinumtoxin A d'AbbVie<sup>™</sup>, Xeomin<sup>®</sup>, incobotulinumtoxin A de Merz Pharmaceutical<sup>™</sup> et Dysport<sup>™</sup>, abobotulinumtoxin A d'Ipsen pharmaceutical<sup>™</sup>. Les doses s'expriment en unités (une unité correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris) et elles ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre. Une unité de Botox<sup>®</sup> est estimée égale à une unité de Xeomin<sup>®</sup> et à 2.5 unités de Speywood de Dysport<sup>®</sup>.

## 2. L'utilisation de la toxine botulinique dans la spasticité de l'enfant :

Le taux d'incidence de la paralysie cérébrale (PC) est de 2 à 3 pour 1000 enfants (1500 naissances par an en France)<sup>6</sup>. L'atteinte centrale cause une modification du tonus musculaire (en plus ou en moins) et d'une exagération du réflexe myotatique (appelée spasticité) ce qui altère la mobilité articulaire, provoque des douleurs, et induit des déformations orthopédiques.

Il existe des troubles cognitifs voire sensoriels dans de nombreux cas.

L'inhibition de la conduction de la plaque motrice à la jonction neuromusculaire par le blocage de la libération de l'acétylcholine diminue l'expression de la spasticité et la raideur musculaire à l'étirement ainsi que les douleurs et, en association avec la kinésithérapie et l'appareillage, améliore les amplitudes et la mobilité articulaire, facilite les soins et le confort du patient. Le blocage de la plaque motrice est définitif (dégénérescence du bouton neuronal terminal) mais l'effet clinique des injections est limité dans le temps en raison d'un phénomène de repousse nerveuse et la ré innervation musculaire<sup>7</sup> (phénomène de « sprouting » ou bourgeonnement).

Le taux d'effets secondaires après les injections de toxine botulique est largement inférieur à celui des traitements par voie générale comme les benzodiazépines (sommolence, fatigue, faiblesse, ...) <sup>7</sup>. L'injection de phénol est une alternative mais l'effet est irréversible et cause des lésions douloureuses des nerfs sensitifs et moteurs. Le baclofène et les benzodiazépines sont les deux médicaments autorisés chez les enfants. Les preuves d'efficacité de ces traitements manquent dans la littérature<sup>7</sup>. L'utilisation des pompes à perfusion intrathécale de baclofène permet de diminuer la spasticité dans les atteintes sévères et/ou étendues ou bilatérales, mais cela nécessite d'être attentif aux indications, de bien choisir les patients qui peuvent bénéficier de ce traitement sans effet délétère sur le tonus axial, sans oublier que le geste est invasif.

La dose maximale de Botox<sup>®</sup> autorisée par session chez les enfants de plus de 2 ans est de 15 unité/kg sans dépasser 350 unités<sup>8</sup>. La dose maximale de Dysport<sup>®</sup> administrée par séance d'injection ne doit pas dépasser les 30 unités/kg ou 1 000 unités<sup>9</sup>. La posologie de Xeomin<sup>®</sup> pour le traitement de la spasticité chez les enfants ne peut pas être déterminée<sup>10</sup>.

L'autorisation en France de l'utilisation de la toxine botulinique chez l'enfant remonte à la fin des années 80 et a surtout débuté au cours des années 1990.

L'utilisation du Botox<sup>®</sup> et du Dysport<sup>®</sup> est autorisée dans les membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant. Le flessum du coude, du poignet et des doigts sont les déformations les plus retrouvées chez les patients atteints de PC. Au niveau des membres inférieurs, les adducteurs de la hanche, les ischio-jambiers et le triceps surae sont les muscles les plus atteints.

### **3. Les complications des injections de toxine botulique :**

Il a été noté une diminution de la croissance et de la taille musculaire après les injections<sup>12</sup> qui sont à l'origine d'une fibrose musculaire à long terme<sup>13</sup>. Les effets secondaires bénins se développent quelques jours après les injections et disparaissent spontanément<sup>13</sup>. Les hématomes sont présents immédiatement après les injections, 11 à 25% des patients présentent des ecchymoses<sup>13</sup>. Il est recommandé d'appliquer de la glace sur la zone d'injection pour réduire le risque. Les douleurs du site d'injection pourraient être améliorées par l'application d'Emla<sup>®</sup> et l'utilisation d'une aiguille la plus fine. L'infection du site d'injection peut se produire également. L'éruption psoriasiforme est une complication rare qui guérit après 5 mois<sup>12</sup>. Des céphalées et des réactions allergiques ont été également décrites. La faiblesse musculaire est une des complications sérieuses après les injections. Elle peut être localisée ou généralisée (dysarthrie, dysphonie, dysphagie, jusqu'à l'arrêt respiratoire)<sup>12</sup>. Elle peut débuter un an après la première injection. Il a été décrit l'apparition d'anticorps neutralisant les toxines chez 5 à 10% des patients<sup>14</sup>. Leur présence a été attribuée à des injections trop rapprochées, des doses trop élevées par séance et la présence d'albumine humaine dans certains produits<sup>14</sup>.

### **4. Les interactions médicamenteuses :**

Les aminoglycosides, les quinidines, les cyclosporines, les anticholinergiques et les myorelaxants renforcent les effets de la toxine botulique<sup>13</sup>.

### **5. Déroulement de la séance:**

L'examen clinique est primordial pour sélectionner les patients et les cibles musculaires. La prise en charge de ces patients est pluridisciplinaire, sur un plateau technique adapté, par des personnes formées à l'utilisation de la toxine botulique. Après des explications sur l'indication retenue, l'information de la famille sur le déroulement, les suites et les complications potentielles, le geste est programmé. On peut s'appuyer sur des documents disponibles dans les services hospitaliers ou des fiches explicatives (fiche numéro 14 de l'association sparadrap par exemple <https://www.sparadrap.org/boutique/produit/fiche-les-injections-de-toxine-botulique>) ou le carnet d'injection. Il faut laisser à la famille un délai de réflexion.

Une grande partie des séances nécessite une sédation simple mais l'utilisation de l'anesthésie générale est parfois nécessaire surtout chez les petits enfants, en cas d'injection dans des muscles profonds et en cas de troubles du comportement<sup>18</sup>.

Il s'agit d'une prescription spéciale (médicament inscrit sur la liste fixée en application de l'article L.5139) avec un circuit sécurisé. La toxine botulique est réservée à l'usage hospitalier avec une traçabilité du numéro de lot, de la dose totale, la dilution et la dose par muscle

injectée<sup>18</sup>.

Il est recommandé de revoir le patient 3 à 6 semaines après la première injection et régulièrement après chaque injection<sup>18</sup>.

#### **5.1. Les considérations techniques :**

La poudre est diluée dans une solution de NaCl 0.9% (Botox<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>). Nous avons l'habitude de diluer le Botox<sup>®</sup> dans 1 ml de NaCl 0.9% pour une fiole de 100 unités. On dilue le Dysport<sup>®</sup> dans 2.5 ml. Les deux produits doivent être conservés entre 2 et 8°C et utilisés immédiatement après la reconstitution<sup>8,9</sup>. Des études sur le Botox<sup>®</sup> ont montré la stabilité de la toxine réfrigérée après 4 semaines mais avec des risques de contamination du produit<sup>11</sup>.

Les bénéfices des injections dans les membres durent 3 à 4 mois en moyenne mais peut atteindre près de 1 an chez certains patients.

#### **5.2. Les injections :**

Il faudrait utiliser l'aiguille la plus fine disponible pour les injections afin de réduire au maximum les douleurs (25 à 27 gauge)

En cas d'anesthésie générale, l'analgésie est assurée. L'utilisation de Propofol et de kétamine est autorisée<sup>19</sup>. Il est recommandé de proposer une prémédication aux enfants<sup>18</sup> et d'utiliser le MEOPA<sup>®</sup> et l'Emla<sup>®</sup><sup>20</sup> pendant les séances. La préparation du produit se fait d'une façon stérile et la dilution de fera en fonction des consignes de l'injecteur. Il est recommandé d'avoir une ambiance calme pour apaiser l'enfant. La présence de clowns pendant les séances n'améliore pas le déroulement du geste<sup>21</sup>. Dans notre expérience, l'utilisation de l'hypnose a un effet positif.

La préparation stérile des zones injectées selon le protocole de l'établissement est primordiale. En cas des projections de toxine en forme lyophilisée ou sèche, il faut les essuyer avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel). Il est conseillé d'essuyer les projections de toxine reconstituée avec un matériel absorbant. Il existe des protocoles spécifiques et toute l'équipe soignante doit être formée aux procédures et à la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle :

- Bris de flacon : ramassage méticuleux des particules de verre en évitant les coupures et essuyage du produit avec de l'eau de javel.
- Exposition cutanée accidentelle : lavage à l'eau de Dakin puis rinçage abondant à l'eau.
- Projection oculaire : rinçage de l'œil avec une solution ophtalmique ou avec du sérum physiologique.
- Piqûre avec l'aiguille de la seringue utilisée pour l'injection : il s'agit d'un accident d'exposition au sang, la conduite à tenir dépendra de la dose injectée.

La toxine botulique restante ainsi que les aiguilles et les seringues sont jetées directement dans le bac jaune destiné à l'incinération sans être vidées. Le matériel contaminé (tissu, gants, débris) doit être placé dans un sac étanche et éliminé par incinération.

## 6. Comment améliorer l'efficacité de la toxine botulique :

Les injections dans plusieurs sites intramusculaires et l'utilisation d'une dilution importante de toxine (augmentant la diffusion à distance)<sup>15</sup> permettent d'augmenter son effet. Il n'est pas conseillé de réaliser l'injection avec un repérage manuel seul. L'injection guidée par EMG, par électrostimulation ou par échographie augmente la précision et améliore la sécurité, réduit les effets secondaires et améliore l'efficacité<sup>16</sup>. Il n'a pas été montré dans la littérature de supériorité d'une technique de guidage par rapport à l'autre. L'utilisation du plâtre ou d'un appareillage, de l'électrostimulation et de la kinésithérapie après les injections de la toxine botulique améliore son efficacité<sup>17</sup>.

## 7. Conclusion :

La prise en charge de la spasticité est pluridisciplinaire. La toxine est un atout majeur dans la prise en charge globale des patients. Un protocole spécifique devrait être établi et diffusé dans chaque établissement pratiquant les injections de toxine.

## Références :

1. Kerner, J. (1820). Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Tübingen: Osiander.
2. Kerner, J. (1822). Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart, Tübingen: Cotta.
3. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol.* 1949; 109(1-2):10-24.
4. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology.* 1980;87(10):1044-9.
5. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J.* 1989;65(762):208-10.
6. Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Adv Pediatr.* 2019;66:189-208.
7. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson VL. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):459-63.
8. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62395974&typedoc=R>.
9. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60242321&typedoc=R>.
10. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67540690&typedoc=R>.
11. Park MY, Ahn KY. Effect of the refrigerator storage time on the potency of botox for human extensor digitorum brevis muscle paralysis. *J Clin Neurol.* 2013;9(3):157-64.
12. De Beukelaer N, Weide G, Huyghe E, Vandekerckhove I, Hanssen B, Peeters N, Uytterhoeven J, Deschrevel J, Maes K, Corvelyn M, Costamagna D, Gayan-Ramirez G, Van Campenhout A, Desloovere K. Reduced Cross-Sectional Muscle Growth Six Months after Botulinum Toxin Type-A Injection in Children with Spastic Cerebral Palsy. *Toxins (Basel).* 2022;14(2):139.
13. Witmanowski H, Błochowiak K. The whole truth about botulinum toxin - a review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(6):853-861.
14. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel).* 2019;11(9):491.
15. Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, Simpson DM. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(1):9-16.e2.
16. Ploumis A, Varvarousis D, Konitsiotis S, Beris A. Effectiveness of botulinum toxin injection with and without needle electromyographic guidance for the treatment of spasticity in hemiplegic patients: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2014;36(4):313-8.
17. Mills PB, Finlayson H, Sudol M, O'Connor R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil.* 2016;30(6):537-48.
18. Chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglcle findmkaj/  
[https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9771c86bf98d7a854c30b202846ab35.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7a854c30b202846ab35.pdf).
19. Louer R, McKinney RC, Abu-Sultaneh S, Lutfi R, Abulebda K. Safety and Efficacy of a Propofol and Ketamine Based Procedural Sedation Protocol in Children with Cerebral Palsy Undergoing Botulinum Toxin A Injections. *PM R.* 2019;11(12):1320-1325.
20. Brochard S, Blajan V, Lempereur M, Le Moine P, Peudenier S, Lefranc J, Rémy-Néris O. Effectiveness of nitrous oxide and analgesic cream (lidocaine and prilocaine) for prevention of pain during intramuscular botulinum toxin injections in children. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009;52(10):704-16.
21. Houx L, Dubois A, Brochard S, Pons C. Do clowns attenuate pain and anxiety undergoing botulinum toxin injections in children? *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(5):393-399.

DOI : 10.34814/sofop-2023-002