



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 septembre 2006

DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1 (CIP : 558 105-9)

Laboratoires BEAUFOR IPSEN

Toxine botulinique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) : 11/10/1993

Date du dernier rectificatif clinique : 08/09/2005 (Nouvelle indication dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur)

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités dans les extensions d'indication thérapeutique suivantes :

- traitement symptomatique de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs,
- traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

toxine botulinique de type A

1.2. Indications

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- blépharospasme,
- spasme hémifacial,
- torticolis spasmodique,
- **Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs**

Enfants de 2 ans et plus :

Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste....) DYSPOORT 500 UNITES SPEYWOOD doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications.

1.3. Posologie et mode d'administration

Traitement symptomatique local de la spasticité

La posologie exacte, le volume et le nombre de sites d'injections doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent. La dose initiale recommandée est de 1000 unités par patient. Cette dose ne doit jamais excéder 1500 unités par patient et par séance d'injections. La dose totale doit être répartie dans les différents muscles à injecter, en général : Flexor digitorum profundus (fléchisseur profond des doigts), Flexor digitorum superficialis (fléchisseur superficiel des doigts), Flexor carpi ulnaris (cubital antérieur), Flexor carpi radialis (grand palmaire), Biceps brachii (biceps brachial), Gastrocnemius (gastrocnémien), Soleus (soléaire), Tibialis posterior (jambier postérieur), Flexor digitorum longus (fléchisseur commun des orteils), Adductor (adducteurs). Pour la répartition recommandée de la dose par muscle se reporter au RCP.

Utiliser une seringue de 1 ou de 5 ml en fonction du volume à injecter (aiguille de 23 à 25 gauges). Le site d'injection est déterminé par guidage électromyographique (notamment pour les muscles profonds) ou grâce à un repérage par stimulo-détection musculaire. Toutefois, en raison de la difficulté technique du guidage électromyographique, l'injection du jambier postérieur nécessite une formation et une compétence du médecin injecteur. L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injections. Les séances d'injections pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 3 mois. Lors d'une nouvelle séance d'injections, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à modifier la dose de DYSPOORT 500 UNITES SPEYWOOD administrée et le choix des muscles injecter.

Déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

Deux injections sont faites dans chacun des chefs médial (interne) et latéral (externe) du muscle gastrocnemius (jumeau) atteint. La posologie est fonction du poids de l'enfant. En cas de diplégie, la dose initiale totale recommandée est de 20 unités/kg répartie entre les deux jambes. En cas d'hémiplégie, la dose initiale totale recommandée est de 10 unités/kg, injectée dans la jambe concernée. En cas d'injection des seuls muscles jumeaux, la posologie initiale recommandée est de 5 Unités/kg de poids et par chef musculaire du muscle gastrocnemius (jumeau). Dans le cas où une injection dans le soléus (soléaire) et le tibialis posterior (jambier postérieur) est envisagée, il conviendra de répartir la quantité totale recommandée entre les différents muscles injectés. La quantité injectée dans ces 2 muscles sera de 25 à 50% de la quantité totale recommandée. Il conviendra d'utiliser une dose initiale moindre chez les patients dont les muscles à traiter sont peu développés ou chez les patients qui nécessitent une injection concomitante dans un autre groupe musculaire. En fonction de la réponse clinique à la dose initiale, les doses pourront être ajustées lors des séances suivantes entre 10 et 30 unités/kg réparties entre les deux jambes, sans toutefois dépasser la dose totale maximale de 1000 unités par patient et par séance d'injections.

Utiliser une seringue de 1 ml (aiguille de 23 à 25 gauges). Le guidage électromyographique peut être utilisé pour repérer les muscles les plus actifs. Toutefois, en raison de sa difficulté technique, l'injection du jambier postérieur nécessite une formation et une compétence particulières du médecin injecteur. L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injections. Les séances d'injections doivent être répétées en fonction de la durée de l'effet clinique. Elles seront toujours espacées d'au moins 3 mois.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006 :

- M : Muscle et squelette
- 03 : Myorelaxants
- A : Myorelaxants à action périphérique
- X : Autres relaxants à action périphérique
- 01 : toxine botulinique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

Toxine botulinique de type A :

- BOTOX 50UI, 100UI et 200UI, poudre pour solution injectable

Toxine botulinique de type B :

- NEUROBLOC, solution injectable à 5000 UI/ml,

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

- DANTRIUM (dantrolène), gélule,
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable (voie intrathécale),
- Benzodiazépines (sans AMM).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

Le laboratoire a fourni sept études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de DYSPORT dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs (4 études) et inférieurs (3 études).

Membres supérieurs:

- Etude DYSP/016 et étude de Smith 2000¹ :

Ces études sont des études « effet/dose » dont les résultats ne sont pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

- Etude DYSP/049 (Bakheit 2001)²:

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la toxine botulinique A (BTX-A) dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC.

- Méthodologie : Etude versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 59 patients pendant 16 semaines.
- Critères d'inclusion : patients avec une spasticité des membres supérieurs modérée à sévère (score d'hypertonie ≥ 2 sur l'échelle MAS³ pour au moins 2 zones de flexion sur 3 (poignet, coude, et doigts) et score ≥ 1 pour la troisième zone de flexion) consécutive à un AVC datant de plus de trois mois.
- Traitement : BTX-A, 1000 UI (n=27 ; administration répartie en plusieurs injections : 300-400UI dans le biceps, 150-250UI dans les fléchisseurs digitaux superficiels et 150UI dans les fléchisseurs digitaux profonds) ; placebo (n=32).
- Critère principal d'évaluation : Evaluation du tonus musculaire au poignet, au coude et aux doigts par l'échelle MAS (échelle d'Ashworth modifiée) après 4 semaines.

- RESULTATS : analyse en intention de traiter

Evolution du score MAS

	Placebo (n=32)	BTX-A 1000 U* (n=27)
Diminution de 4 points	0	2 (7.4 %)
Diminution de 3 points	4 (12.5 %)	5 (18.5 %)
Diminution de 2 points	3 (9.4 %)	7 (25.9 %)
Diminution de 1 points	15 (46.9 %)	8 (29.6 %)
Inchangé	10 (31.3 %)	5 (18.5 %)

* : p=0,004

Après 4 semaines de traitement, il a été observé une diminution du score MAS (Cf. tableaux) traduisant une amélioration significative de l'hypertonie de tous les muscles, chez les patients ayant reçu BTX-A 1000UI par rapport à ceux ayant reçu le placebo ; cette amélioration a été maintenue à 16 semaines au niveau du poignet et des doigts mais n'a pas été maintenue au niveau du coude.

1 Smith et al. "A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury" Clinical Rehabilitation 2000 ; 14 : 5-13.

2 Bakheit et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of botulinum toxin A in upper limb spasticity in patients with stroke", European Journal of Neurology 2001, 8 : 559-565.

3 Définition de l'échelle d'Ashworth (MAS) : 0 = pas d'augmentation du tonus musculaire ; 1 = augmentation légère du tonus musculaire ; 2 = augmentation marquée du tonus musculaire ; 3 = augmentation considérable du tonus musculaire ; 4 = membre rigide en flexion ou extension.

- Etude DYSP/013 (Hesse 1998⁴)

Cette étude a comparé l'efficacité de la toxine botulinique A associée à la stimulation électrique, à un traitement par toxine botulinique seule dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC.

- Méthodologie : Etude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 24 patients pendant 12 semaines.
- Critères d'inclusion : patients avec une spasticité sévère des membres supérieurs (score d'hypertonie ≥ 3 sur l'échelle MAS) consécutive à un AVC datant de 6 à 12 mois.
- Traitement : 4 groupes :
 - Groupe A : une injection de 1000 unités + électrostimulation (n=6),
 - Groupe B : 1000 unités (n=6),
 - Groupe C : placebo + électrostimulation (n=6),
 - Groupe D : placebo (n=6).
- Critères d'évaluation : à S0, S2, S6 et S12
 - Evaluation du tonus musculaire au poignet, coude et doigts par l'échelle MAS
 - Evaluation de la position des membres au repos par une échelle à 5 niveaux (0=fermé à 4= complètement déplié)
- RESULTATS : L'évaluation du tonus musculaire n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes A, B, C et D pour le poignet, le coude et les doigts quel que soit le temps d'évaluation. De même, aucune différence n'a été observée sur la position des membres au repos.

Membres inférieurs :

- Etude DYSP/044 (Pittock 2003⁵) et DYSP/006 : (Hyman 2000⁶)

Ces études sont des études « effet/dose » dont les résultats ne sont pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

- Etude Burbaud 1996⁷ :

Cette étude a évalué l'efficacité de la toxine botulinique A dans le traitement de la spasticité de la flexion plantaire chez des patients avec hémiparésie consécutive à un AVC ou un traumatisme crânien.

- Méthodologie : Etude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, croisée, réalisée chez 23 patients pendant 3 mois.
- Critères d'inclusion : patients avec une spasticité de la flexion plantaire du talon et du pied, modérée à sévère depuis au moins 3 mois et ne répondant pas à la prise en charge physique et médicamenteuse habituelle.
- Traitement : une injection à J0 et à J90 : BTX-A 1000 unités (n=10) puis placebo ; placebo (n=13) puis BTX-A lors de la seconde injection.
Une rééducation a été mise en place 3 mois avant le début du traitement et a été poursuivie tout au long de l'étude.
- Critères d'évaluation :
 - évaluation subjective par le patient à J0 et J30 (échelle de 0 à 3),
 - vidéo de la marche,
 - évaluation de la vitesse de marche,
 - Echelle de Fugl-Meyer⁸ (score numérique cumulatif évaluant l'amélioration des fonctions moteur et l'équilibre des patients),

4 Hesse et al. "Botulinum toxin type A and short-term"

5 Pittock et al. "A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke", *Cerebrovasc. Dis.* 2003 ; 15 : 289-300.

6 Hyman et al. "Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis : a prospective, randomised, double-blind, placebo controlled, dose ranging study" *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68 : 707-712.

7 Burbaud et al. "A randomised, double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients" *Journal of Neurology , Neurosurgery and Psychiatry* 1996 ; 61 : 265-269.

8 Fugl-Meyer et al. "The post-stroke hemiplegic patient. 1. method for evaluation physical performance", *Scand. J. Rehabil. Med.* 1975; 7(1) : 13-31.

- Evaluation de la tonicité sur l'échelle d'Ashworth des muscles fléchisseurs du talon et inverseurs du pied,
- Evaluation de la dosiflexion active par score global (échelle de 0 à 6),
- **RESULTATS** : Une amélioration statistiquement significative du score d'appréciation subjective par le patient a été observée entre les groupes BTX-A (1.5 ± 0.8) et placebo (0.2 ± 0.4) ($p=0.0014$), traduisant ainsi une certaine amélioration clinique ressentie par les personnes bénéficiant de ce traitement.

Evolution des scores moyens avant et un mois après l'injection de BTX-A : résultats sur les 23 patients inclus

	Sans BTX-A (n=23)	Après BTX-A (n=23)
Video (allure de la marche)	3.1 ± 0.6	$2.0 \pm 0.6^{**}$
Vitesse de marche (cm/s)	25.1 ± 17.1	29.4 ± 16.4
Fugl-Meyer score	23.5 ± 4.9	$25.0 \pm 4.7^*$
Ashworth extension	3.7 ± 0.7	$2.4 \pm 0.9^{**}$
Ashworth inversion	2.8 ± 0.9	$1.8 \pm 0.9^{**}$
Dorsiflexion de la cheville	2.2 ± 1.5	$3.3 \pm 1.4^{**}$

* $p<0.05$; ** $p<0.001$

3.1.2. Déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

Le laboratoire a fourni 3 études.

- Etude DYSP/040 (Baker 2002⁹) :

Cette étude est une étude « effet/dose » dont les résultats ne sont pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

- Etude DYSP/038 (Ubhi 2000¹⁰) :

Cette étude a évalué l'efficacité de l'injection BTX-A sur l'amélioration de la marche chez des enfants avec infirmité motrice cérébrale.

- **Méthodologie** : Etude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 40 enfants pendant 3 mois.
- **Critères d'inclusion** : enfants (2 à 16 ans) présentant une déformation dynamique du pied en équin. 28 étaient diplégiques et 12 hémiplegiques. Tous les enfants devaient pouvoir marcher avec ou sans aide mais ne pouvaient pas poser leur talon au sol.
- **Traitement** : BTX-A, une injection de 250-700 unités (n=22) versus placebo (n=18)
- **Critère principal d'évaluation** : évolution du gain de marche sur vidéo à S2, S6 et S12.
- **RESULTATS** : Dose moyenne administrée : enfants diplégiques : 485 ± 120 unités ; enfants hémiplegiques : 336 ± 93 unités

Analyse du gain de marche observé sur vidéo : les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients réellement analysés à chaque temps de l'étude (analyse en per protocole).

	BTX-A N=22	Placebo N=18	p
Semaine 2 :			
Effectif analysé :	N=20	N=17	NS
- dégradation	1 (5%)	4 (24%)	
- pas de modification	12 (60%)	10 (59%)	
- amélioration	7 (35%)	3 (18%)	
- données manquantes	2	1	

9 Baker et al. "Botulinum toxin treatment of spasticity in dysplastic cerebral palsy : a randomised, double-blind, placebo controlled, dose ranging study" *Developmental Medicine & Child Neurol* 2002 ; 44 : 666-675.

10 Ubhi et al. "Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy" *Arch. Dis. Child.* 2000 ; 83 : 481-487.

Semaine 6 : Effectif analysé:			
- dégradation	N=21 1 (5%)	N=18 4 (22%)	0,02
- pas de modification	10 (48%)	11 (61%)	
- amélioration	10 (48%)	3 (17%)	
- données manquantes	1	0	
Semaine 12 : Effectif analysé :			
- dégradation	N=20 0	N=18 3 (17%)	0,003
- pas de modification	10 (50%)	13 (72%)	
- amélioration	10 (50%)	2 (11%)	
- données manquantes	2	0	

Une amélioration de la marche a été observée sous BTX-A par rapport au placebo aux semaines 6 et 12. Ce gain est difficilement quantifiable. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes à la deuxième semaine. Compte-tenu de la faible puissance de l'étude (70%) et du type d'analyse utilisée (*per protocole*), l'interprétation des résultats est difficile.

- Etude DYSP/046 : non publiée

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de DYSPORT dans le traitement de la spasticité dynamique du pied en équin chez des enfants avec infirmité motrice cérébrale.

- Méthodologie : Etude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 52 enfants pendant 16 semaines.
- Critères d'inclusion : enfants (2 à 7 ans) diploïques capables d'effectuer une dorsiflexion de la cheville de 10°.
- Traitement : BTX-A, 30U/Kg (dose totale : 300-1000 unités, n=26) versus placebo (n=26)
- Critère principal d'évaluation : amélioration de la fonction motrice à 4 semaines (GMFM).
- RESULTATS : Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre BTX-A et placebo.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études ont été : fatigue et douleurs au site d'injection.

Comme pour les données d'efficacité, la tolérance à long terme (au delà de 16 semaines) n'est pas connue.

Suite à la survenue de cas de dissémination de la toxine botulinique à distance du muscle cible, le RCP de DYSPORT a été récemment modifié et un plan de gestion de risque européen va être demandé à toutes les firmes commercialisant des spécialités à base de toxine botulinique.

3.3. Conclusion

Ces sept études présentaient des limites méthodologiques liées notamment au faible nombre de patients inclus et à la multiplicité des critères de jugement pour une étude.

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

Le dossier comporte quatre études dont les objectifs ont été d'évaluer l'efficacité de BTX-A dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs (2 études) et des membres supérieurs (2 études).

Une amélioration statistiquement significative sur le score MAS a été observée dans les groupes traités par BTX-A par rapport au placebo dans 2 de ces études, traduisant une certaine amélioration clinique des personnes bénéficiant de ce traitement.

Aucune autre étude versus comparateurs actifs (phénol, alcool, dantrolène, baclofène,...) n'est disponible.

Il n'y a pas de données d'efficacité ou de tolérance pour des durées de traitement supérieures à 12 semaines.

La Commission de la Transparence regrette le peu de données permettant d'apprécier l'apport de BTX-A par rapport ou en complément de la rééducation fonctionnelle.

Déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

Ce dossier comporte deux études versus placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de BTX-A dans le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez l'enfant.

Une amélioration statistiquement significative du gain de marche observé sur vidéo a été observée dans les groupes traités par BTX-A par rapport au placebo dans une seule de ces études.

Aucune autre étude versus comparateurs actifs (phénol, alcool...) n'est disponible.

Il n'y a pas de données d'efficacité ou de tolérance pour des durées de traitement supérieures à 16 semaines.

La Commission de la Transparence regrette le peu de données permettant d'apprécier l'apport de BTX-A par rapport ou en complément de la rééducation fonctionnelle.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

La spasticité constitue un handicap invalidant qui peut altérer la qualité de vie et dont les répercussions sociales et familiales peuvent être importantes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement médicamenteux de première intention qui doit être utilisé en complément de la kinésithérapie.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Il existe un besoin thérapeutique dans ce domaine.

Intérêt de santé publique :

La gravité de la spasticité tient au handicap fonctionnel et psychosocial qu'elle engendre. Le retentissement de la spasticité étant variable et compte tenu du manque de données épidémiologiques concernant cette pathologie, le fardeau de santé publique n'est pas quantifiable.

L'amélioration des handicaps est une priorité de santé publique. Les résultats des traitements existants n'étant pas satisfaisants, il existe un besoin thérapeutique qui revêt une importance en termes de santé publique.

Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier l'impact attendu de la toxine botulinique sur la qualité de vie des patients spastiques, même à court terme. De plus, l'impact attendu de ce traitement à long terme ne peut être prédit du fait de l'absence d'études effectuées sur des durées prolongées.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DYSPORE dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

Déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

La déformation dynamique du pied en équin constitue un handicap invalidant qui peut altérer la fonction (en particulier la marche), la qualité de vie et dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement de première intention qui doit être utilisé en complément de la kinésithérapie.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Il existe un besoin thérapeutique dans ce domaine.

Intérêt de santé publique :

La gravité de la spasticité tient au handicap fonctionnel et psychosocial qu'elle engendre.

Le retentissement de la spasticité étant variable et compte tenu du manque de données épidémiologiques concernant cette pathologie, le fardeau de santé publique n'est pas quantifiable.

L'amélioration des handicaps est une priorité de santé publique. Les résultats des traitements existants n'étant pas satisfaisants, il existe un besoin thérapeutique qui revêt une importance en termes de santé publique.

Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier l'impact attendu de la toxine botulinique sur la qualité de vie des patients spastiques, même à court terme. De plus, l'impact attendu de ce traitement à long terme ne peut être prédit du fait de l'absence d'études effectuées sur des durées prolongées.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DYSPOUR dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les données disponibles ne permettent pas de situer et d'estimer l'avantage d'un traitement par DYSPOUR dans le cadre de la prise en charge thérapeutique actuelle de ces affections. Par conséquent, La Commission de la Transparence estime que la spécialité DYSPOUR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique local de la spasticité du membre supérieur et/ou inférieur, ni dans le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur¹¹

La spasticité musculaire est une augmentation de la réponse de contraction à l'étirement et un accroissement pathologique du tonus musculaire (hypertonie) dû à l'hyperactivité des fibres afférentes. Elle peut être à l'origine de douleurs et de spasmes et provoquer une impotence fonctionnelle des membres supérieurs ou inférieurs.

Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central (cerveau ou moelle), de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. Une douleur neurologique centrale peut apparaître dans les mêmes affections. Il existe donc une association fréquente entre spasticité et douleur neuropathique centrale.

11 Fletcher D, « Spasticité et douleur », Evaluation et traitement de la douleur, SFAR 2003, p 125-133.

La spasticité musculaire nécessite une prise en charge lorsqu'elle est gênante. Du point de vue fonctionnel, elle peut constituer un handicap ou, chez certains patients, un moyen de compenser un déficit moteur. Le thérapeute doit peser le bénéfice escompté en termes de réduction de la douleur et de conséquences sur la fonction motrice globale. La prise en charge dépend du bilan clinique, des conséquences et des possibilités thérapeutiques, en fonction du caractère diffus ou local et de l'importance du handicap fonctionnel.

Les techniques de rééducation qui favorisent l'étirement musculaire et peuvent être associées à des positionnements par des attelles ou des plâtres sont à privilégier en première intention.

Lorsqu'il est envisagé, le traitement médicamenteux doit toujours être associé à la kinésithérapie. En cas de spasticité localisée, il est préférable de traiter localement les muscles impliqués. Les différentes techniques sont :

- l'injection musculaire de toxine botulinique,
- les blocs nerveux (alcool, phénol),
- l'administration intrathécale de baclofène.

Dans tous les cas, l'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle induits par la spasticité.

Par ailleurs, en cas de lésion diffuse, l'administration de produits antispastiques comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine (ATU) ou les benzodiazépines (hors AMM) peut être proposée. Dans des cas extrêmes, la neurostimulation centrale ou la chirurgie destructive (*DREZ lesion*, cordotomie) est envisageable.

La toxine botulinique (DYSPORT) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications. L'injection de toxine botulinique représente un traitement local réversible et adaptable.

Déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale¹²

L'infirmité motrice cérébrale (IMC) est liée à une lésion du cerveau survenue dans la période anté ou périnatale. Elle constitue un trouble moteur non progressif secondaire à un défaut ou à une lésion sur un cerveau en maturation. Le handicap moteur séquellaire associé, à des degrés variables, des troubles de la posture et du mouvement.

L'essentiel de la prise en charge consiste à améliorer la fonction motrice, en particulier la marche et à aider à la rééducation ou à la tolérance de l'appareillage.

La kinésithérapie est essentielle pour conserver de bonnes amplitudes articulaires et stimuler les niveaux d'évolution motrice (retournements, station assise, 4 pattes, marche à genoux, station debout puis déplacement).

L'appareillage et les aides techniques peuvent être utiles pour lutter contre les rétractions (maintien de la posture) ou pour faciliter les mouvements.

La prise en charge médicamenteuse peut faire appel en cas de spasticité localisée à l'injection musculaire de toxine botulinique ou aux blocs nerveux (alcool, phénol).

En ce qui concerne les injections de toxine botulinique, le choix des muscles à injecter ne peut se concevoir sans un bilan précis de l'étendue de la spasticité ni un bilan articulaire (avis d'expert).

La toxine botulinique (DYSPORT) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications. L'injection de toxine botulinique représente un traitement local réversible et adaptable.

12 « Masso-kinésithérapie et traitement orthopédique des déformations congénitales isolées du pied au cours des six premiers mois de la vie », Recommandations de l'ANAES, janvier 2004.

4.4. Population cible

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

La population cible est représentée par les patients avec une spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs d'origines diverses (AVC, SEP, traumatismes crâniens, atteintes médullaires, maladie de Parkinson ...).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la population cible.

Déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

La population cible est constituée par les enfants nés avec une infirmité motrice cérébrale (IMC) et présentant une spasticité unilatérale ayant conduit à une déformation du pied en équin.

L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale (IMC) est estimée à 2 pour 1 000 naissances¹³.

Selon les données de l'INSEE, environ 760 000 naissances ont été recensées en 2004.

Ainsi, les enfants nés avec une IMC représentent environ 1 500 naissances par an.

Environ 85% de ces enfants présentent une spasticité¹³. Le pied en équin correspond généralement à une atteinte unilatérale soit 35% des cas (avis d'expert), ce qui représente 450 enfants par an.

La durée de traitement recouvre la période de croissance estimée en moyenne à 10 ans

Sur ces bases, la population cible dans cette indication de DYSPORT serait de l'ordre de 4 500 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les extensions d'indication et aux posologies de l'AMM.

13 Cans Ch. et al. « Epidémiologie de la Paralysie Cérébrale », Motricité Cérébrale 2005; 26:51-58