

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 2004

Thèse n° 127/1

Perfusion temporaire de baclofène  
intrathécal :  
Une nouvelle approche diagnostique et  
thérapeutique

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 01 Octobre 2004

par

Grégory ALAUX

Né le 28 Mars 1977 à ALBI (TARN)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147233 2

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur P. FEISS.....Président  
Monsieur le Professeur H. GASTINNE.....Juge  
Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT.....Juge  
Monsieur le Professeur R. CHAPOT... ..Juge  
Monsieur le Docteur B. FRANCOIS.....Membre invité  
Monsieur le Docteur J. VIDAL.....Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

ROCHE Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand (surnombre)	STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (surnombre)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)  
 MELLONI Boris  
 MENIER Robert (surnombre)  
 MERLE Louis  
 MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
 MOULIES Dominique (C.S)  
 NATHAN-DENIZOT Nathalie  
 PARAF François  
 PILLEGAND Bernard (C.S)  
 PIVA Claude (C.S)  
 PREUX Pierre-Marie  
 RIGAUD Michel (C.S)  
 SALLE Jean-Yves  
 SAUTEREAU Denis  
 SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
 STURTZ Franck  
 TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre  
 TREVES Richard (C.S)  
 TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
 VALLAT Jean-Michel (C.S)  
 VALLEIX Denis  
 VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
 VERGNEGRE Alain (C.S)  
 VIDAL Elisabeth (C.S)  
 VIGNON Philippe  
 VIROT Patrice (C.S)  
 WEINBRECK Pierre (C.S)

RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHYSIOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES

**PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

ALAIN Sophie  
 ANTONINI Marie-Thérèse  
 BOUTEILLE Bernard  
 CHABLE Héléne  
 DAVIET Jean-Christophe  
 DRUET-CABANAC Michel  
 DURAND-FONTANIER Sylvaine  
 ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
 Parasitologie - mycologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Médecine physique et réadaptation  
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 Anatomie

JULIA Annie  
 LAPLAUD Paul  
 MOUNIER Marcelle  
 PETIT Barbara  
 PLOY Marie-Cécile  
 RONDELAUD Daniel

Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction  
 laboratoire d'hématologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction

VERGNE-SALLE Pascale  
 YARDIN Catherine

Rhumatologie  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction

## **A Emmanuelle**

*Tu as tout « lâché » pour moi sans réfléchir*

*Tu m'as donné les plus beaux cadeaux qu'un être puisse recevoir au cours de son existence (même si ces présents peuvent parfois s'avérer turbulents)*

*Ta maturité, ta sociabilité et ton bon-sens compensent souvent mes illusions et mes impatiences*

*A tous les bons moments futurs, à deux, à quatre ou à...*

*Je t'aime*

## **A Apolline et Alexandre**

*Vous êtes rayonnants et plein de vie*

*J'aimerais ne pas vous voir grandir trop vite*

## **A mes parents**

*Vous êtes formidables*

*Prêts à nombre de sacrifice pour vos enfants*

*Le travail, la persévérance, l'honnêteté et le respect sous toutes ses formes  
sont des valeurs que vous nous avez toujours demandés de respecter*

*J'espère ne jamais vous décevoir*

*Tenter de faire aussi bien avec mes enfants sera difficile*

## **A Lauriane**

*Nous avons eu une enfance formidable*

*Toujours complices malgré les années qui nous séparent*

*Même si les épreuves qui s'ouvrent à toi s'annoncent difficiles, je reste  
pleinement confiant*

## **A Bonne-Maman et Bon-Papa**

*Vous m'avez gâté durant toute mon enfance*

*Votre confiance en moi m'a donné la force d'accomplir mes rêves*

## **A la mémoire de mes grand-parents paternels**

## **A ma famille**

## **A mes beaux-parents**

*Merci pour la chaleur de votre accueil*

*Guy, votre tolérance et votre culture à la fois médicale et générale, mêlés aux talents culinaires et à la gentillesse de votre épouse, font des repas de l'avenue Beausoleil un vrai moment de bonheur*

## **A ma belle-famille (particulièrement Mamie Moun et Maddy)**

*Vous m'avez immédiatement adopté*

*Je vous en serez reconnaissant à jamais*

## **A Xav et Mickou**

*Même si la vie nous a éloigné sur un plan géographique*

*Vous resterez toujours présent dans mon coeur*

*Pour ces moments de bonheur, de soutien et de fou-rire*

## **A mes copains de la faculté de médecine de Toulouse**

*Pierre, Hugues, Antoine, P-MO, François(x2), Pierre-Olivier, Vincent (x2), et les autres...*

*Pour toutes ces nuits passées ensemble, debouts, mais pas en garde!*

## **A tous mes amis Cathares et d'ailleurs**

## **A Ji-Pi**

*Les poussées d'adrénaline en commun ont probablement le don de créer des amitiés solides*

*Ton humour est ton arme principale*

*Quels que soient nos chemins, je doute que nous nous perdions de vue*

*Surtout, n'oublies jamais ce vieux proverbe Corse : « Nul ne court plus vite que la balle du fusil »*

## **A Kaouine, Lulu, Fred et Anthony**

*Ces quatre ans passés à vos côtés furent un vrai régal dans le travail certes mais également dans la joie et la solidarité.*

## **Aux internes d'anesthésie-réa du CHU de Limoges**

*Notre solidarité fait notre force*

*La bonne humeur constitue notre ciment*

*Mention spéciale pour Patrick, JB (pleins de qualité car toulousains) ainsi que pour monsieur le Ministre et pour mon petit berbère rusé*

## **Aux CCA du DAR et de Réa**

*Isa (femme de Ji-Pi, la pauvre !), Nathalie (à qui je continuerai à faire des blagues tant qu'il me restera un zeste de souffle), Sylvie (toujours de bonne humeur sauf lorsqu'elle se fâche), Isa (mais non tu n'attires pas les catastrophes, c'est une légende), JC « el Picador » (au fait, tu as vu le planning !)*

**Aux PH du service d'Anesthésie et du SAMU 87**

*Merci pour votre accueil et votre dévouement (enfin pas tous !)*

*Mention spéciale pour Zorba (le pédagogue), Pierre (le kenyan blanc), l'(adorable) Momo, Claude et Noëlle ainsi que pour PB, Gilles, le Dr Kailloché, Bernard le « profiler », Jacques, Dominique, Michel, Patrice B et pour toute l'équipe de chir B (le Pezze en tête) ,gynéco et chir ped.*

**Aux pilotes de l'hélicoptère du SAMU**

*Jean Richard et Jean Pierre*

*Votre gentillesse n'a d'égal que votre bravoure*

**Aux ambulanciers du SAMU**

*Compétents, dévoués et sympathiques. Que vous demander de plus?*

**Aux IADE du DAR**

**A l'ensemble du personnel de Réanimation polyvalente**

*En particulier du box 2 et 5 qui ont du me supporter*

**Aux Docteurs Philippe Marchand et Dominique Villate**

*Je n'oublierai jamais votre gentillesse et votre dévouement*

*Les 6 mois passés à vos côtés furent un pur bonheur*

**Au Docteur JC Voultoury**

**Médecin des hôpitaux – Réanimateur**

**Ancien finaliste de Rolland Garros**

*Lorsque l'on a dans la tête la moitié de PubMed et que l'on additionne votre expérience et votre sens clinique, et bien immédiatement la médecine devient un jeu d'enfant. Merci pour le bonheur que vous m'avez procuré lors des 6 mois passés à vos côtés.*

**Au Docteur RF Gobeaux**

**Médecin des hôpitaux – Réanimateur**

*L'autre moitié de PubMed*

*J'ai appris à vous connaître et à vous apprécier*

*Votre sens du devoir vous honore*

**Au Docteur M Clavel**

**Médecin des hôpitaux – Réanimateur et Pneumologue**

*Ton accent et ta gentillesse me mettent du baume au cœur*

**Au Docteur N Pichon**

**Médecin des hôpitaux – Réanimateur et Gastro-entérologue**

*Je t'apprécie pour ta gentillesse et ton humilité malgré, à mon sens, un bon sens clinique doublé d'un solide « bagage » médical*

**Au Pr P Vignon**

**Professeur de Réanimation Médicale**

*Tes dons pour la pédagogie et ta puissance de travail m'impressionneront toujours*

**A NOTRE JURY DE THESE**

**Monsieur le Professeur P. FEISS**

**Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation  
Chirurgicale**

**Anesthésiologiste des Hôpitaux**

**Chef de Service**

*Tout au long de notre internat, nous avons pu bénéficier de votre savoir  
et de la qualité de votre enseignement.*

*En travaillant à vos côtés, nous avons pu apprécier votre honnêteté,  
votre rigueur mais aussi votre culture extra-médicale.*

*Vous nous faites d'honneur de présider notre jury de thèse.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

**Monsieur le Professeur H. GASTINNE**  
**Professeur des Universités de réanimation médicale**  
**Médecin des hôpitaux**  
**Chef de service**

*Vous nous avez accueillis dans votre service et veillez à notre formation.*

*Vous avez accepté de juger ce travail.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

**Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT**  
**Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation**  
**Chirurgicale**  
**Médecin des Hôpitaux**

*Pendant notre formation, nous avons pu bénéficier de la richesse de votre enseignement et de vos connaissances.*

*Vous nous faites l'honneur de siéger au jury de notre thèse, nous vous en remercions.*

**Monsieur le Professeur R. CHAPOT**

**Professeur des universités**

**Médecin des hôpitaux**

*Vous avez accepté de juger ce travail.*

*J'espère que celui-ci sera à la hauteur de ceux que vous jugez habituellement.*

*Nous avons pu constater et apprécier votre compétence et votre gentillesse même dans les situations les plus dramatiques.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

**A notre directeur de thèse**

**Monsieur le Docteur B. FRANCOIS**

**Médecin des hôpitaux - Réanimateur**

*Je ne ferai pas de long discours car je pense qu'au cours de toutes les (nombreuses) thèses que tu as dirigées, on a tout dit te concernant*

*Personnage atypique, brillant médecin...*

*Pour moi, dans le domaine de la médecine, ta fonction s'apparente à celle d'un phare. Comme je sais que tu es issu d'une famille de marin, je te laisse apprécier la comparaison...*

**Monsieur le Docteur J. VIDAL**

**Chirurgien des hôpitaux**

*Votre présence s'imposait d'elle-même vu le sujet de cette thèse et compte-tenu de vos compétences en la matière*

*Merci d'avoir si spontanément accepté et tout fait pour faire parti de ce jury*

# PLAN

## **1 INTRODUCTION**

## **2 GENERALITES**

### **2.1 Rappels neurophysiologiques**

2.1.1 Bases neurophysiologiques

2.1.2 Inhibition et facilitation pré synaptique

2.1.3 Le système GABAergique

2.1.4 Le liquide céphalo-rachidien

2.1.4.1 Généralités

2.1.4.2 Facteur de distribution des médicaments

2.1.5 Anatomie fonctionnelle et neuropharmacologie de la spasticité

### **2.2 Principes pharmacologiques du baclofène**

2.2.1 Mode d'action

2.2.2 Données pharmacocinétiques

2.2.3 Aspects galéniques

2.2.4 Posologie

2.2.5 Effets indésirables

2.2.6 Surdosage

2.2.7 Syndrome de sevrage

### **2.3 La voie intrathécale**

2.3.1 Intérêt

2.3.2 Pharmacocinétique du Baclofène intrathécal

2.3.3 Aspects techniques

2.3.3.1 Baclofène test

2.3.3.2 Baclofène à visée thérapeutique

### **2.4 Indications thérapeutiques du baclofène intrathécal**

- 2.4.1 Spasticité d'origine médullaire
- 2.4.2 Traumatisme crânien
  - 2.4.2.1 Spasticité précoce et crises neurovégétatives
  - 2.4.2.2 Spasticité secondaire
- 2.4.3.3 Objectifs du traitement
- 2.4.3 Infirmité motrice cérébrale
- 2.4.4 Tétanos
- 2.4.5 Sclérose en plaque
- 2.4.6 Autres indications

### **3 BUTS DE L'ETUDE**

### **4 PATIENTS ET METHODES**

#### **4.1 Type d'étude**

#### **4.2 Population de l'étude**

4.2.1 Critères d'inclusion

4.2.2 Critères d'exclusion

#### **4.3 Méthodes**

4.3.1 Recueil des données

4.3.2 Patients « testés »

4.3.3 Patients ayant bénéficié du baclofène à visée thérapeutique

#### **4.4 Description technique**

### **5 RESULTATS**

#### **5.1 Dossiers analysables**

#### **5.2 Tests au baclofène**

- 5.2.1 Caractéristiques démographiques
- 5.2.2 Indications
- 5.2.3 Localisation de la spasticité
- 5.2.4 Traitements anti-spastiques associés
- 5.2.5 Aspects techniques
- 5.2.6 Résultats fonctionnels
- 5.2.7 Débits efficaces
- 5.2.8 Durée du test
- 5.2.9 Effets indésirables associés lors de la réalisation des tests
- 5.2.10 Suivi
- 5.2.11 Cas clinique

### **5.3 Tétanos**

- 5.3.1 Caractéristiques générales
- 5.3.2 Durée de ventilation
- 5.3.3 Durée d'hospitalisation
- 5.3.4 Posologies
- 5.3.5 Résultats fonctionnels
- 5.3.6 Effets indésirables
- 5.3.7 Cas clinique

### **5.4 Traumatismes crâniens**

- 5.4.1 Caractéristiques générales
- 5.4.2 Aspect technique
- 5.4.3 Durée et posologie du traitement
- 5.4.4 Résultats fonctionnels
- 5.4.5 Cas clinique

## **6 DISCUSSION**

**6.1 Baclofène intrathécal dans le cadre des tests**

**6.2 Tétanos**

**6.3 Traumatismes craniens**

**6.4 Limites de l'étude**

## **7 CONCLUSION**

## **8 ANNEXES**

## **9 BIBLIOGRAPHIE**

# **1 - INTRODUCTION**

La spasticité musculaire est une manifestation considérée la plupart du temps comme une anomalie motrice indésirable et donc à éliminer. Cependant, dans certains cas, ce phénomène peut être assimilé à un mode naturel de récupération après l'apparition de lésions neurologiques aboutissant certes à une fonction moins efficiente que chez le sujet sain mais néanmoins utilisable et par conséquent, à respecter [76].

Le traitement de ces désordres demeure plus que jamais complexe et sujet à controverse. De plus, le concept physiopathologique même de la spasticité reste toujours non élucidé.

Le Baclofène (ou acide  $\beta$  (4 – chlorophényl) – aminobutyrique) constitue actuellement, de par ses propriétés pharmacologiques de modulation du système GABAergique, un médicament antispastique de référence.

Administré par voie systémique, ce produit traverse mal la barrière hémato méningée et de plus est distribué de manière équivalente entre le cerveau et la moelle épinière. Ainsi, après une dose orale, les concentrations du médicament dans le liquide céphalorachidien représentent environ 10 % des valeurs plasmatiques.

Afin de réaliser une distribution médullaire sélective du principe actif et de minimiser les effets secondaires de celui-ci, dans le cadre des spasticités sévères, l'idée d'une administration intrathécale directe de Baclofène a germé et s'est concrétisée, initialement chez l'animal [35], puis en 1985 par l'utilisation sur des sujets paraplégiques [53].

Actuellement, cette technique constitue une référence et parfois le traitement de première intention des spasticités d'origine médullaire post-traumatiques, très souvent réfractaires aux traitements médicaux classiques.

L'utilisation de ce type de traitement est également réalisée dans d'autres types de spasticité et notamment chez les enfants présentant une infirmité motrice d'origine cérébrale, chez les sujets atteints de sclérose en plaque ou souffrant de lésions cérébrales (post-traumatiques et/ou post-hypoxiques), voire même sur les formes sévères de tétanos.

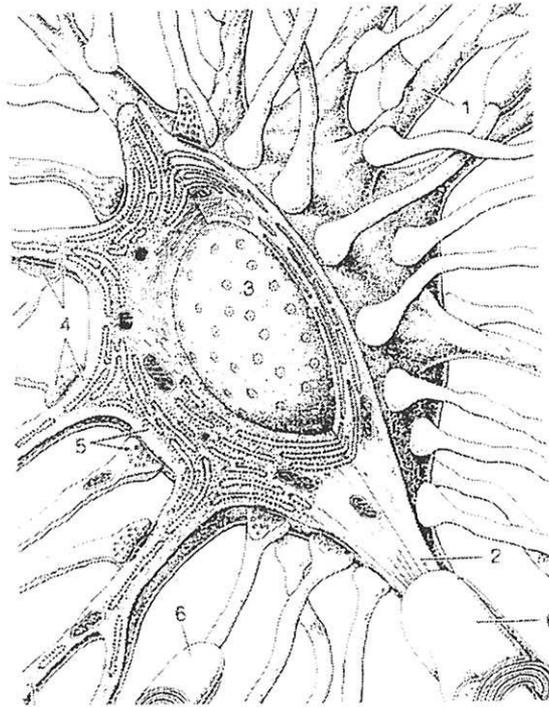
La problématique actuelle, plus que la validation des pathologies pouvant bénéficier de cette technique, est représentée par la difficulté de sélectionner les patients potentiellement bénéficiaires d'une perfusion intrathécale au long cours compte-tenu des implications médicales et économiques inhérentes à la mise en place d'une pompe à Baclofène.

## **2 - GENERALITES**

## 2.1 Rappels neurophysiologiques

### 2.1.1 Bases neurophysiologiques

La transmission des influx entre une cellule nerveuse et une autre cellule se réalise par l'intermédiaire des synapses. Dans ces structures, l'axone ou une autre partie d'un neurone (cellule pré-synaptique) se termine sur les dendrites, sur le soma ou sur l'axone d'un autre neurone, voire dans certains cas sur une cellule musculaire ou glandulaire (cellule post-synaptique).



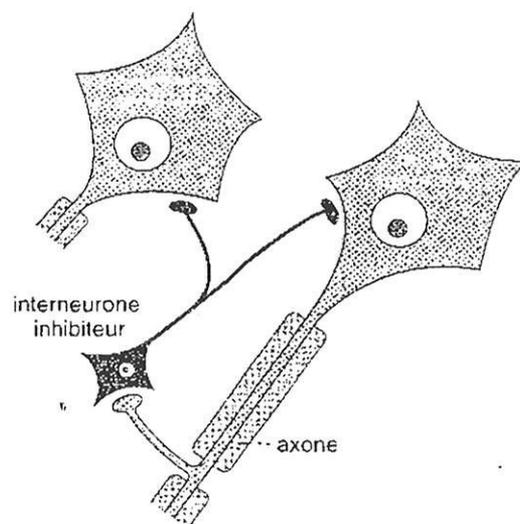
**Figure 1**  
**Synapses sur un motoneurone**

1 Dendrites  
2 Axone  
3 Noyau proéminent  
4 Synapses axodendritiques

5 Synapses axosomatiques  
6 Gaine de myéline

La plupart des jonctions synaptiques comportent une transmission chimique. L'influx dans l'axone pré synaptique induit alors la sécrétion d'un neurotransmetteur. Ce médiateur se lie à des récepteurs de la surface de la membrane de la cellule post synaptique pour y déclencher des phénomènes qui causent l'ouverture ou la fermeture des canaux dans cette membrane. L'effet des décharges dans une terminaison synaptique peut être inhibiteur ou excitateur. La somme algébrique de toutes ces influences, lorsque la cellule post synaptique est un neurone, détermine l'apparition ou non d'un potentiel d'action. La transmission synaptique est donc un processus complexe qui permet de moduler et d'ajuster l'activité nerveuse pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme.

Les neurones peuvent également présenter un mécanisme de rétro-inhibition. C'est le cas des motoneurones spinaux qui émettent à des intervalles réguliers des collatérales récurrentes faisant synapse avec des interneurones inhibiteurs revenant se terminer sur le corps cellulaire des mêmes motoneurones ou d'autres motoneurones spinaux. L'activation des motoneurones stimule la sécrétion par les interneurones d'un neurotransmetteur inhibiteur qui ralentit ou bloque la décharge des motoneurones.



**Figure 2**  
**Rétro-inhibition d'un motoneurone spinal via un interneurone inhibiteur**

### 2.1.2 Inhibition et facilitation pré synaptique

L'inhibition pré synaptique est un processus au cours duquel les neurones forment des synapses axono-axonales avec des terminaisons excitatrices.

Trois mécanismes d'inhibition pré-synaptique ont été décrits :

- L'activation des récepteurs pré synaptiques augmente la conductance des ions chlore ( $\text{Cl}^-$ ) induisant une réduction de la taille des potentiels d'action qui arrivent à la terminaison excitatrice ce qui diminue l'influx de calcium ionisé ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et donc la quantité de médiateur excitateur libérée.
- L'entrée de calcium peut également être réduite par un efflux d'ion potassium ( $\text{K}^+$ ) lié à l'ouverture des canaux potassiques voltage-dépendants.
- Il existerait une inhibition directe de la libération du transmetteur qui est indépendante de l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la terminaison excitatrice.

A l'inverse, une facilitation pré synaptique survient quand le potentiel d'action se prolonge et que les canaux calciques demeurent ouverts plus longtemps.

### 2.1.3 Le système GABAergique

Le principal messager inhibiteur du système nerveux central est l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui agit comme neurotransmetteur dans 20% des synapses de l'organisme. Le GABA est un acide aminé neutre formé par décarboxylation au moyen d'une enzyme, l'acide glutamique décarboxylase, de l'acide glutamique. Il est considéré comme responsable de l'inhibition présynaptique la majorité du temps en particulier au niveau des motoneurones. En effet, les phénomènes excitateurs des afférences musculaires ou cutanées sur les motoneurones peuvent être diminués par des afférences spinales et supraspinales qui provoquent la libération de GABA par des interneurones GABAergiques. Ainsi, le GABA

hyperpolarisera les terminaisons nerveuses des fibres excitatrices qui seront moins excitables. Certaines observations ont pu mettre en évidence une inhibition de la quantité du neurotransmetteur excitateur libéré par les fibres Ia de même qu'une diminution du nombre de potentiels post-synaptiques excitateurs.

Les récepteurs GABA se divisent en deux classes: les ionotropes et les métabotropes (respectivement  $GABA_A$  et  $GABA_B$ ). Les récepteurs  $GABA_A$  et leurs sous-unités forment un canal au chlore modulé par une protéine, la GABA-moduline, protéine inhibitrice de ce canal par le biais d'une diminution de l'affinité du récepteur GABA pour son ligand. Ainsi, l'inactivation de cette protéine par le GABA entraînerait une modification allostérique des récepteurs et une perméabilité accrue au chlore.

Les récepteurs  $GABA_B$ , contrairement aux précédents, ne sont pas liés à un ionophore au chlore mais à un canal potassique ou calcique permettant l'activation d'une protéine kinase C à l'origine d'une inhibition de la libération de neurotransmetteurs excitateurs.

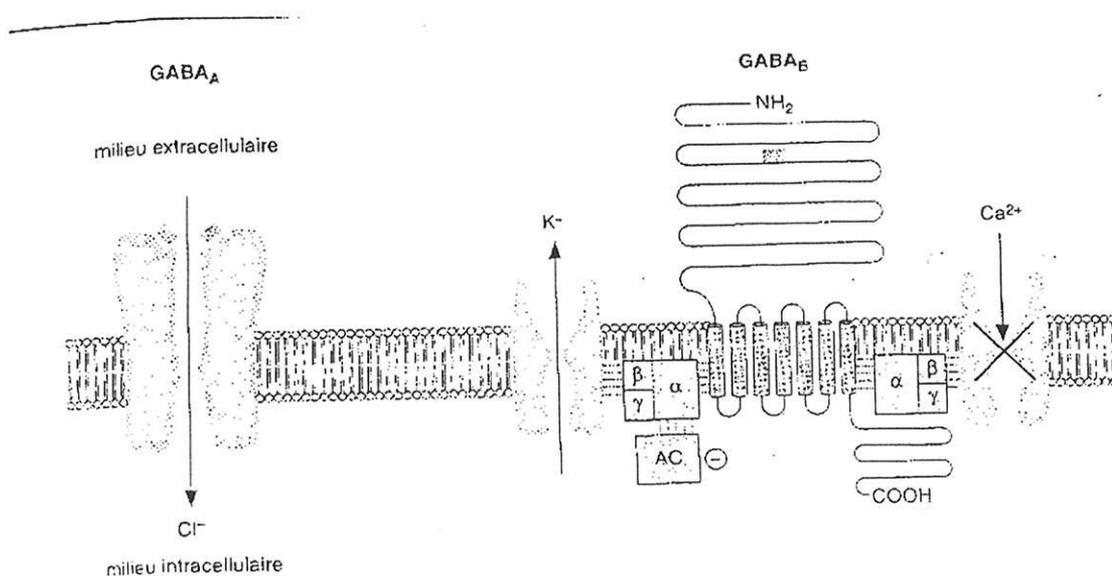


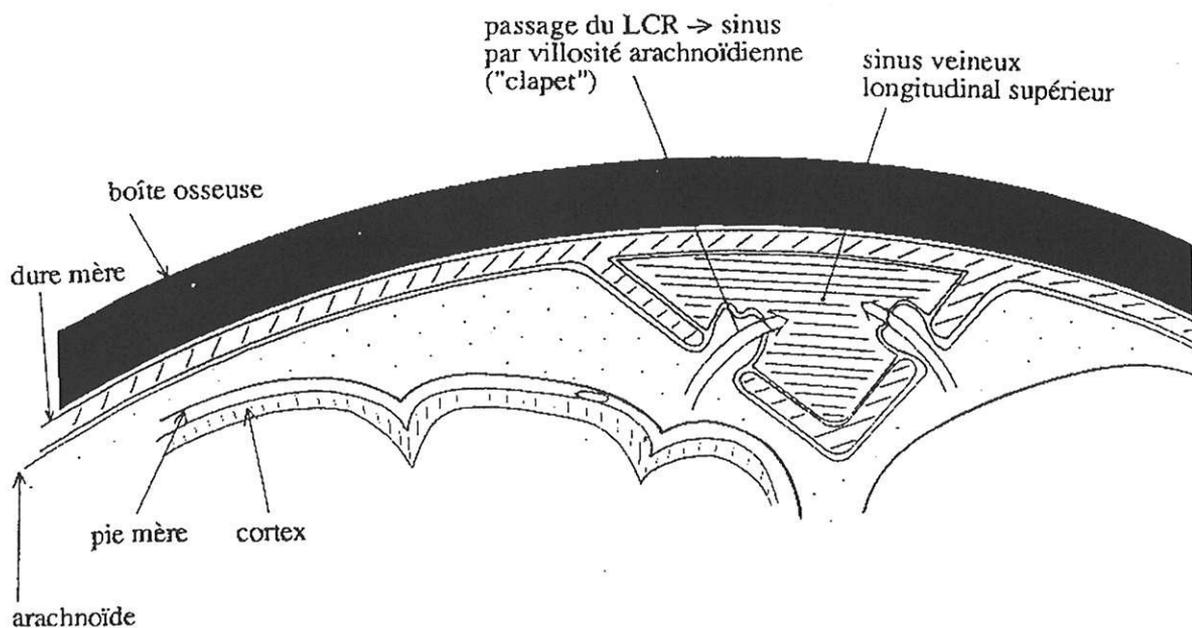
Figure 3 : Récepteurs GABAergiques [16]

## 2.1.4 Le liquide céphalo-rachidien (LCR)

### 2.1.4.1 Généralités :

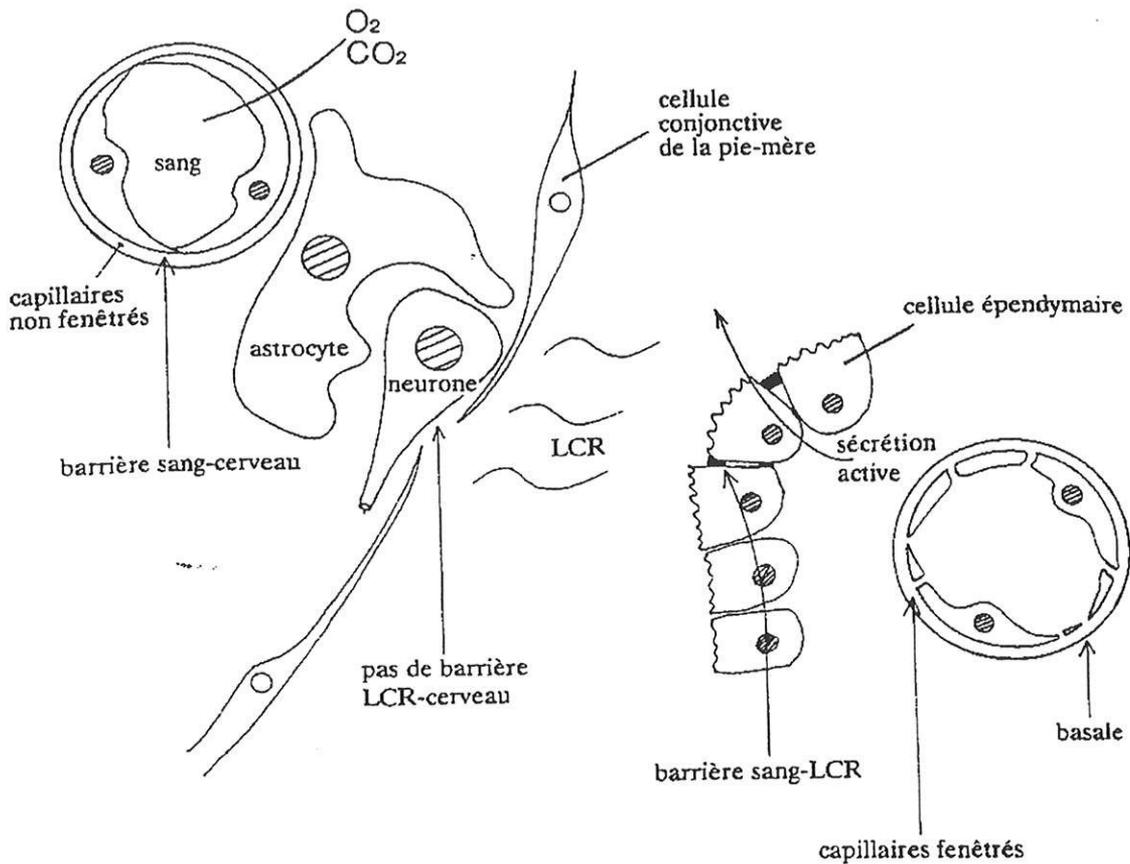
Le système nerveux central (SNC) (comprenant cerveau et moelle épinière) est très sensible aux changements de son environnement. Toute modification de la concentration osmotique ou ionique extracellulaire affecte l'activité neuronale. La composition du LCR qui baigne le SNC est étroitement contrôlée.

Le LCR est formé par les plexus choroïdiens dans les ventricules cérébraux. Les capillaires des plexus choroïdes diffèrent des capillaires cérébraux. Ils présentent de grandes fenestrations et des espaces intercellulaires qui permettent la liberté de mouvement des molécules entre les cellules endothéliales qui assurent la sécrétion du LCR.



**Figure 4**  
**Résorption du LCR**

Le volume de LCR chez l'adulte est de 100 à 150 ml (soit 1,5 à 2 ml/kg). Dans ces conditions normales, la production et la réabsorption du LCR sont en état d'équilibre (0,35 ml/min soit 500 ml/j). Ceci assure un renouvellement complet du LCR 3 à 4 fois par jour.



**Figure 5**  
**Barrière hémato-encéphalique**

Le LCR est formé par transport actif et passif. Les électrolytes et l'eau sont transportés passivement alors que le glucose et les acides aminés sont transportés activement. Il ne contient virtuellement pas de protéine. Le LCR est absorbé par les villosités arachnoïdiennes.

#### 2.1.4.2 Facteurs de distribution des médicaments dans le LCR :

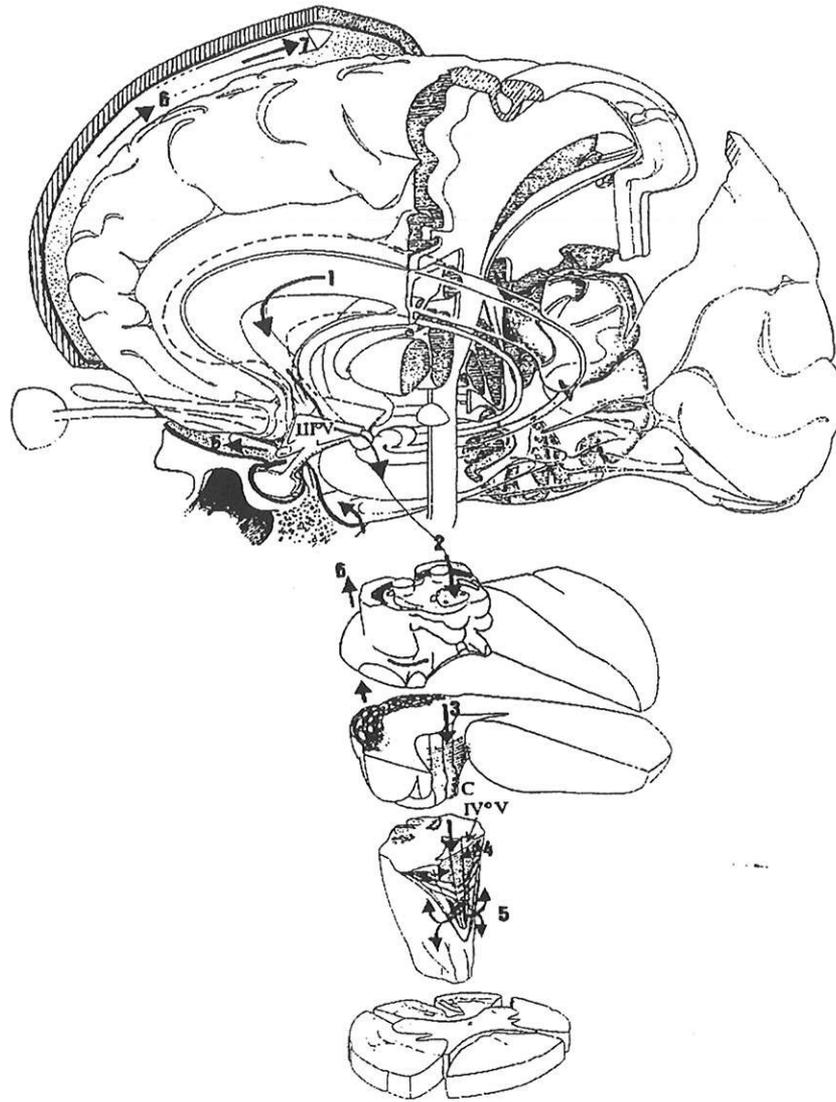
En tout premier lieu, le niveau de l'injection intervient. Pour des raisons de sécurité et de facilité, la ponction est pratiquée la plupart du temps au niveau lombaire (en dessous de L2).

Le volume de la solution représente également un facteur important. En effet, plus le volume administré est important, plus le nombre de niveaux médullaires atteints est grand.

La baricité de la solution et la position du malade lors de l'administration du produit ont également un rôle. La baricité d'un médicament correspond au rapport qui lie sa masse volumique à celle du LCR pour une température donnée. A 37°C, la valeur normale de la masse volumique du LCR varie de 1,003 à 1,009. Elle augmente avec l'âge et de haut en bas du rachis. En pathologie, elle augmente en cas d'hyperuricémie et d'hyperglycémie mais diminue au cours des ictères. On considère qu'une solution est hyperbare lorsque sa masse volumique est supérieure à 1,010 et hypobare lorsque sa masse volumique est inférieure à 1,000 (à 37°C). Les solutions hyperbares s'accumulent aux points déclives de l'espace sous-arachnoïdien, tandis que les solutions hypobares tendent à surnager. Ainsi, pour obtenir une action au niveau des récepteurs médullaires hauts, on place le sujet en position de Trendelenburg avec un agent hyperbare et en position proclive avec un agent hypobare.

Le volume de l'espace sous-arachnoïdien est un autre facteur de distribution des principes actifs. En effet, lorsque celui-ci diminue, la dispersion d'une quantité donnée de médicament augmente et ce, quelle que soit la cause de cette diminution de volume.

La concentration en protéines, le taux de chlorures et le pH du liquide céphalo-rachidien semblent sans influence sur la distribution d'une solution donnée.



**Figure 6**  
**Trajet du LCR**

- 1 Sécrétion par les plexus choroïdes des deux ventricules latéraux.  
Passage vers le 3<sup>ème</sup> ventricule par les trous de Monro.
- 2 Sortie du 3<sup>ème</sup> ventricule par l'aqueduc de Sylvius
- 3 Arrivée au sommet du 4<sup>ème</sup> ventricule
- 4 Sécrétion des plexus choroïdiens du 4<sup>ème</sup> ventricule
- 5 Passage dans la moelle épinière et l'encéphale via les trous de Magendie et de Lushka
- 6 et 7 Evacuation du LCR

### 2.1.5 Anatomie fonctionnelle et neuropharmacologie de la spasticité

Le contrôle du tonus musculaire s'organise autour de boucles spinales réflexes, placées sous le contrôle de structures encéphaliques régulatrices, par l'intermédiaire de voies de projection dont certaines ont des relais dans le tronc cérébral ou le bulbe. Une lésion même de ces structures ou des voies de conduction vers la moelle entraîne une « libération » de l'activité réflexe spinale. Des modifications des propriétés mécaniques du muscle (viscoélasticité) interviennent également, probablement secondaires à l'activation permanente du muscle par voie réflexe.

Les voies neurologiques impliquées appartiennent toutes aux faisceaux classés « extrapyramidaux » (bulbo, rubro, réticulo-spinaux...). En effet, une lésion isolée de la voie pyramidale semble ne pas pouvoir conduire au développement d'une hypertonie spastique.

Les voies réticulo-spinales semblent revêtir une importance fonctionnelle particulière dans le contrôle du tonus musculaire. Elles peuvent être regroupées en deux systèmes antagonistes : d'une part un faisceau réticulo-spinal inhibiteur cheminant dans la moelle dorso-latérale, proche du faisceau pyramidal et d'autre part un faisceau réticulospinal facilitateur, assisté d'un faisceau vestibulospinal, cheminant tous deux dans la moelle ventrale .

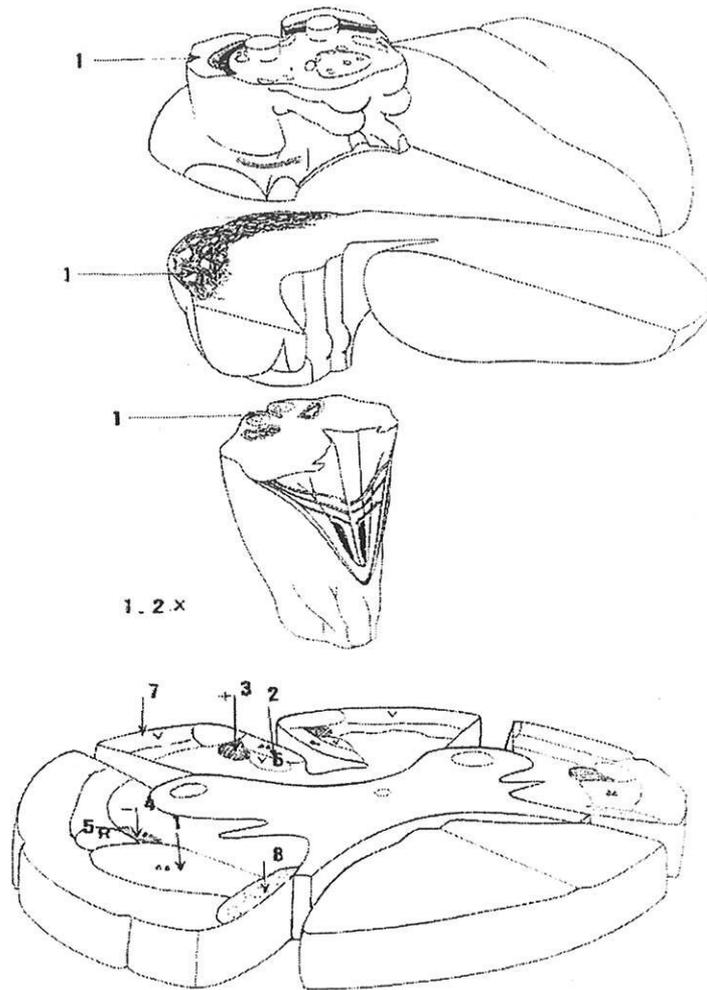
Au niveau spinal, deux mécanismes essentiels sont actuellement reconnus : la diminution de l'inhibition pré-synaptique des fibres Ia et la diminution autogénique Ib qui ne représente qu'un mécanisme accessoire. Or, le GABA est impliqué principalement dans les mécanismes d'inhibition pré synaptique Ia.

## 2.2 Principes pharmacologiques du Baclofène

### 2.2.1 Mode d'action

Le site d'action principal du Baclofène est médullaire au niveau pré synaptique [15].

Appliqué par technique micro-iontophorétique, il inhibe l'activité neuronale au niveau médullaire mais également au niveau supra spinal [19].

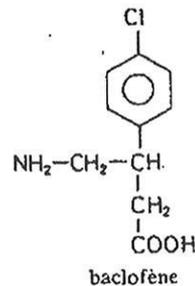


**Figure 7**  
**Voies descendantes médullaires**

- 1** Voies pyramidales
- 2** Faisceau pyramidal direct
- 3** Faisceau réticulo-spinal médial
- 4** Faisceau réticulo-spinal latéral

- 5** Faisceau rubrospinal
- 6** Faisceau vestibulo-spinal médial
- 7** Faisceau vestibulo-spinal latéral
- 8** Faisceau modulateur nociceptif

Initialement, de par sa ressemblance structurale, le baclofène était considéré comme un analogue lipophile de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).



**Figure 8**  
**Formule du baclofène**

Bowery et al. [15,16] ont montré que le baclofène se fixait sur une classe de récepteurs différente de ceux du GABA, que sont les récepteurs GABA<sub>B</sub>.

Des études auto-radiographiques avec du <sup>3</sup>H-baclofène ont mis en évidence que la distribution des sites GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> se recouvrait dans la plupart des régions du cerveau. Cependant, il semblerait que la répartition neuronale ne soit pas identique. Au niveau médullaire, les sites GABA<sub>B</sub> prédomineraient plutôt dans les couches de I à IV de la corne postérieure, alors que les sites GABA<sub>A</sub> seraient distribués dans les couches de I à IX [65].

Le baclofène inhibe la transmission des réflexes, aussi bien polysynaptiques que monosynaptiques. Son action sur la spasticité réside dans l'augmentation de l'inhibition pré synaptique des afférences périphériques médullaires au niveau de la corne dorsale par l'intermédiaire de synapses axo-axonales. De plus, il existe une augmentation de l'inhibition postsynaptique au niveau des cornes dorsales et ventrales par l'intermédiaire de synapses axo-dendritiques et axo-somatiques [66].

Ainsi, le baclofène réduit les phénomènes spastiques, que les sections de moëlle soient complètes ou pas, comme l'atteste l'action inhibitrice équivalente obtenue chez des animaux respectivement narcotisés, décérébrés ou spinaux [66].

Le baclofène présenterait également un effet analgésique. Le mécanisme fondamental exact n'est pas encore à ce jour élucidé. Un antagonisme des récepteurs à la substance P, impliquée dans la perception des sensations douloureuses a été proposé ainsi qu'une diminution de la libération de substance P au niveau des fibres sensibles de petit diamètre. Cependant, il est plus vraisemblable que le baclofène stimule des neurones GABAergiques impliqués dans l'inhibition des neurones du faisceau spinothalamique [39].

### 2.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, en dose unique, le baclofène est absorbé rapidement avec une biodisponibilité estimée à 85-90 % [1].

La concentration plasmatique maximale après administration orale de dose allant de 10 à 40 mg est obtenue en 1,5 à 2 heures [1,74]. Wuis et al [74] rapportent une valeur de 0,24 mg/l au bout de 2 heures après administration orale de 20 mg chez un sujet sain.

La distribution tissulaire du baclofène a été étudiée chez le rat. Après administration intra-veineuse de 10 mg/kg de baclofène marqué au carbone 14, une radioactivité est retrouvée au bout de 5 minutes dans le rein (149 µg/g) et le foie (27 µg/g) [1].

L'élimination du baclofène se fait essentiellement par voie rénale. Il est peu métabolisé puisque 85 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Le métabolite formé après désamination est l'acide  $\beta$  hydroxy-méthyl-parachloro-cinnamique, lui-même éliminé dans les urines.

### 2.2.3 Aspects galéniques

Le baclofène est commercialisé en France sous le nom de Lioréal<sup>®</sup> (Laboratoire Novartis Pharma SAS – Rue Lionel Terray, Rueil-Malmaison).

On distingue une forme de comprimé dosés à 10 mg et plusieurs formes pour solution injectable par voie intrathécale (0,05 mg/ml, 10 mg/5ml, 10 mg/20ml).

Le prix d'une boîte de 50 comprimés est de 8,13 Euros. Le prix d'une ampoule de 10mg/5ml et de 10mg/20ml est de 96 euros et d'une ampoule de 0,05 mg/ml de 6,47euros (usage hospitalier).

#### 2.2.4 Posologies

##### *Voie orale :*

La posologie moyenne recommandée est de 1,2 mg/kg/j per os chez l'adulte. Le traitement est débuté par 5 mg x 3/j jusqu'à obtention de la dose quotidienne qui se situe le plus souvent entre 30 et 75 mg en trois prises. On considère classiquement la dose de 120 mg/j comme maximale.

##### *Voie intra-thécale :*

La posologie recommandée varie suivant le moment d'introduction du baclofène dans l'espace sous-arachnoïdien, le type de pathologie et les sujets.

On considère en cas de dose test réalisée en bolus initialement des posologies comprises entre 25 et 100µg en une injection sur 24h. Pour les doses d'entretien les posologies seront comprises entre 120µg/24h et 2000µg/24h à adapter en fonction de la réponse du patient et d'éventuels signes de surdosage.

#### 2.2.5 Effets indésirables

##### *Voie orale :*

Au début du traitement, on peut observer, particulièrement chez les personnes âgées, un effet sédatif ainsi que des hallucinations. L'effet indésirable le

plus souvent mentionné est la somnolence pouvant aller jusqu'au coma, mais une faiblesse musculaire et des vertiges ont également été rapportés. Au plan cardiovasculaire, une hypotension et une bradycardie peuvent apparaître. Si le traitement est arrêté brusquement, des hallucinations visuelles et auditives, un état confusionnel ainsi qu'une tachycardie peuvent survenir, si bien qu'une diminution progressive des doses est à recommander. La prudence s'impose chez les patients épileptiques, chez qui le seuil d'apparition des crises est éventuellement abaissée.

L'âge inférieur à 6 ans représente une contre-indication absolue en raison de la forme pharmaceutique non adaptée. Le premier trimestre de grossesse constitue une contre-indication relative (l'emploi du médicament dans les deux semestres suivants devant être réalisé avec prudence compte-tenu d'un effet tératogène mis en évidence chez l'animal).

L'utilisation simultanée d'antihypertenseur (majoration de l'effet), de dépresseurs du système nerveux central (SNC) (augmentation de la dépression centrale) et de lévodopa (risque de confusion mentale, d'agitation et d'hallucinations) est à proscrire.

#### *Voie intrathécale :*

Les principaux effets secondaires du baclofène intrathécal ne sont pas rares et le plus souvent transitoires, sous la forme de nausées, somnolence, troubles de l'équilibre, hypotonie voire de troubles de l'érection [10]. De rares crises d'épilepsie ont été rapportées survenant aussi bien chez des patients sans antécédent d'épilepsie que chez des patients ayant présenté un traumatisme crânien ou médullaire.

Par ailleurs, on peut observer des troubles cardio-vasculaires (bradycardie, hypotension) ou des troubles respiratoires (bradypnée).

### 2.2.6 Surdosage

Des cas de surdosage en baclofène intrathécal ont été décrits quelles que soient les modalités d'injection [22,40]. Ils peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation lors de dépressions respiratoires majeures ou de troubles de conscience majeurs. Des manifestations moins graves peuvent apparaître telles que des troubles digestifs à type de nausées-vomissements ou des vertiges.

En cas de présence d'une pompe, il est recommandé de la vider ou de réaliser une ponction lombaire évacuatrice.

Certains auteurs ont testé avec efficacité la Physostigmine (1 à 2 mg) comme antidote du baclofène [75]. Par ailleurs, le Flumazénil a été également utilisé avec succès dans certains surdosages en baclofène intrathécal avec une action antagoniste au niveau des centres supra-spinaux permettant la récupération d'un état neurologique et respiratoire satisfaisants tout en conservant le bénéfice du baclofène sur la spasticité [62]. Les mécanismes de ces deux molécules semblent actuellement non élucidés.

### 2.2.7 Syndrôme de sevrage

Plusieurs observations concernant des sujets bénéficiant d'administrations de baclofène intrathécal au long cours ont relatées des syndrômes de sevrage pouvant conduire au décès consécutifs à l'arrêt brutal de perfusion de baclofène quelle qu'en soit la raison [32,34,58].

Les principales manifestations sont d'ordre cardiovasculaires (tachycardie, hypotension artérielle), respiratoire (hyperpnée) et surtout neuropsychiatrique (recrudescence de l'hypertonie et de la spasticité, hallucinations, troubles du comportement, convulsions, coma ...). Ces troubles apparaissent dans les

12 à 96 heures après l'interruption du traitement. Une hyperthermie majeure ainsi qu'une rhabdomyolyse et des troubles de coagulation peuvent s'y associer [34,58].

La physiopathologie de ce syndrome est mal élucidée. Elle s'apparente à un phénomène de rebond, qui pourrait être liée à l'activité agoniste sur les récepteurs GABA-B. Certains auteurs ont évoqué une équivalence avec le syndrome sérotoninergique.

Le traitement est symptomatique associé à une injection en bolus du tiers de la dose quotidienne, le temps de permettre de retrouver au patient sa dose habituelle. L'adjonction de Cyproheptadine, antagoniste de la sérotonine, semblerait être utile dans ce type de situation [42].

## **2.3 La voie intrathécale**

### **2.3.1 Intérêt**

Administré par voie orale, le baclofène nécessite des doses élevées (60–100 mg/24 h) du fait d'une mauvaise pénétration au travers de la barrière hémato-méningée. De ce fait, une très faible concentration est mesurée au niveau du système nerveux central (SNC) et du liquide céphalo-rachidien (LCR). Parallèlement, le baclofène est distribué après une prise per os de manière homogène entre le cerveau et la moëlle épinière.

La solution retenue a été alors de changer la distribution du produit en modifiant la voie d'administration dans le but de déposer le principe actif le plus près possible des récepteurs GABA<sub>B</sub>. Kroin et al. ont donc réalisé tout d'abord une administration intrathécale directe de baclofène chez l'animal [35]. Puis, en 1984, Penn et Kroin [52] ont administré avec succès une solution de baclofène par voie intrathécale chez des patients paraplégiques présentant une spasticité invalidante. Les administrations étaient alors réalisées par le biais de pompe à baclofène implantables

en faisant varier les doses de 12 $\mu$ g à 400 $\mu$ g/24h en fonction de la réponse au traitement.

### 2.3.2 Pharmacocinétique du baclofène intrathécal

Après un bolus administré par voie intrathécale, il existe une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

Les temps de demi-vie d'élimination varient de 0,9 à 5 heures et la clairance de 0,013 à 0,08 l/h [64]. Müller et al. ont réalisé une étude après administration intrathécale d'un bolus de 100 à 600  $\mu$ g ou après administration intrathécale continue d'une dose allant de 50 à 1200  $\mu$ g/24h. Les taux retrouvés dans le plasma sont très faibles, de l'ordre de 5 à 20 ng/ml pour le bolus et de l'ordre de 0 à 5 ng/ml pour l'administration continue [65]. Après administration continue, les taux présents dans le LCR varient entre 130 et 950 ng/ml. Même 24 heures après l'injection, on retrouve du baclofène dans le LCR.

Différentes études menées [7] objectivent qu'après une administration intrathécale (par bolus ou en continu) aux doses thérapeutiques couramment admises, les taux dans le plasma sont très faibles, voire indétectables.

La distribution le long du canal médullaire du médicament après administration intrathécale continue se fait selon une concentration décroissante de façon graduelle et toujours linéaire le long de la moëlle épinière [36]. Après un bolus, le baclofène se mélange rapidement dans l'espace sous arachnoïdien lombaire et est ensuite transporté vers les zones sus jacentes, le tronc cérébral étant atteint en 3 à 6 heures [55]. L'élimination dans la circulation générale se fait via les granulations arachnoïdiennes (mécanisme pouvant occasionner des épisodes de céphalées et de somnolence). Le temps de demi-vie après un bolus dans l'espace sous-arachnoïdien est évalué à environ 90 minutes. Lors d'une administration intrathécale continue de baclofène, la distribution se faisant différemment, on obtient un équilibre entre la quantité administrée et éliminée en 12 à 18 heures. La concentration à l'état

d'équilibre étant proportionnelle à la valeur du débit de perfusion, toute modification de débit permet d'ajuster d'autant la concentration. De plus, comme toute adaptation posologique nécessite au moins 12 heures afin d'atteindre un taux constant dans le LCR, plus de deux modifications posologiques quotidiennes semble inutile.

### 2.3.3 Aspects techniques

Par voie intrathécale, l'administration peut se faire par bolus (unique ou itératifs) ou après mise en place d'un cathéter dans l'espace sous arachnoïdien relié à un site d'injection ou à une pompe à baclofène.

Les injections de baclofène peuvent se décomposer selon deux formes : soit à visée thérapeutique ou bien à visée de test en vue d'une indication d'administration au long cours de baclofène intrathécal.

#### 2.3.3.1 Baclofène Test

En raison d'une sensibilité interindividuelle au baclofène variable, une phase de sélection a lieu par la réalisation d'une dose-test par voie intrathécale.

Lors de la réalisation des différents tests décrits dans la littérature en vue de sélectionner les sujets pour lesquels l'administration de baclofène intrathécal au long cours semble apporter un bénéfice, seul des boli par ponction itérative ou plus rarement par l'intermédiaire d'un cathéter relié à un site implantable ont été décrits [ 2, 3,10,13,17,38,73].

La dose initiale varie classiquement de 25 à 50 µg.

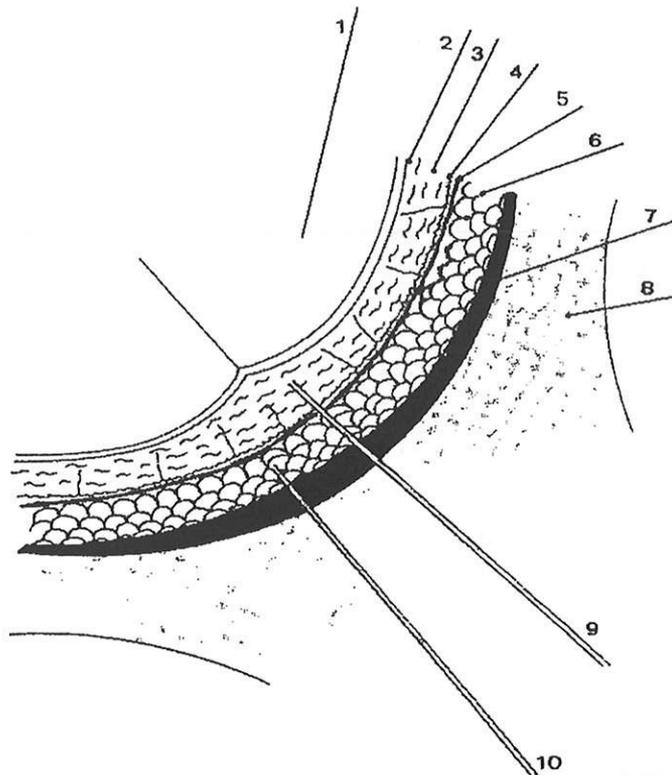
Cette dose test est augmentée par palliers de 25 µg, à des intervalles d'au moins 24 heures, jusqu'à l'obtention d'une réponse d'une durée d'environ 4 à 8 heures.

On considère qu'un sujet répond au traitement si l'administration sous-arachnoïdienne de baclofène lors de la phase de sélection, diminue significativement l'hypertonie musculaire et/ou la fréquence des spasmes et/ou leur sévérité. Si aucune réponse n'est obtenue avec une dose-test cumulée de 100 µg, le traitement ne doit pas être poursuivi et le sujet est considéré comme « non-répondeur » et donc ne bénéficiera pas de baclofène intrathécal au long cours. Dans la plupart des études, l'évaluation de la spasticité est cotée par *le score d'Ashworth*. Certaines publications incluent l'échelle de cotation des contractures de *Penn*. D'autres paramètres cliniques quantifiables tels que le testing musculaire, l'autonomie de déplacement et l'échelle de performances motrices sont également parfois utilisés pour l'évaluation et le suivi des traitements.

#### *2.3.3.1.1 Ponctions lombaires itératives :*

Elles nécessitent des ponctions uniques ou pluriquotidienne avec injection d'un bolus de baclofène suivi d'une évaluation. La quantité de produit injecté, les critères et les temps d'évaluation ainsi que la fréquence d'administration diffèrent suivant les équipes. Ainsi, Coffey et al., dans une série comportant 93 patients atteints de spasticité chronique invalidantes, ont sélectionné les patients implantables par des injections successives de 50, 75 ou 100 µg en intrathécal. Quatre vingt huit patients ont été ainsi jugé répondeurs et soixante quinze ont été implantés [17].

Cette technique pose tout d'abord un problème d'évaluation de par l'effet « bolus » ne permettant pas d'obtenir des concentrations continues de baclofène intrathécal et ainsi d'apprécier l'effet du baclofène sur une période suffisamment longue comme lors d'une administration continue. De ce fait, l'évaluation peut être approximative pouvant exclure des sujets potentiellement bénéficiaires d'une administration au long cours et inversement conduisant à implanté des patients chez qui le baclofène aura un effet néfaste



**Figure 9 : Coupe supérieure du canal rachidien**

- 1 Cordon postérieur de la moelle épinière
- 2 Pie-mère
- 3 Espace sous-arachnoïdien
- 4 Arachnoïde
- 5 Dure mère
- 6 Espace péri-dural (ou épidural)
- 7 Ligament jaune (un de chaque côté de la ligne médiane, unissant la lame des vertèbres )
- 8 Os vertébral (lame)
- 9 Aiguille dans l'espace sous-arachnoïdien (LCR)
- 10 Aiguille dans l'espace péri-dural

Par ailleurs, se pose le problème d'éventuelles ponctions multiples à l'origine de brèches dure-mériennes (pouvant occasionner céphalées et troubles neurologiques) et sources d'inconfort pour le patient .

#### *2.3.3.1.2 Bolus sur cathéter intrathécal :*

Un cathéter est mis en place permettant de s'affranchir de ponctions multiples avec adjonction de bolus selon les mêmes modalités que précédemment décrites. Cependant, le risque infectieux, de par la présence du cathéter est majorée.

#### *2.3.3.1.3 Bolus sur site d'injection:*

Le risque infectieux est moindre, mais non négligeable et la problématique du bolus persiste. De plus, la mise en place du site requiert une procédure chirurgicale.

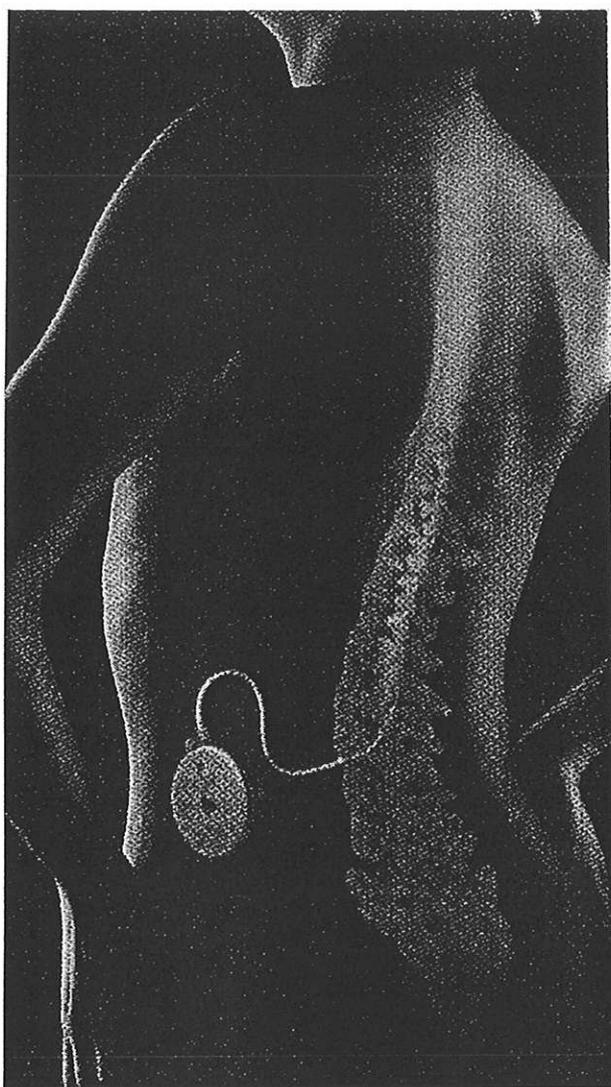
#### *2.3.3.2 Baclofène à visée thérapeutique*

##### *2.3.3.2.1 Bolus sur cathéter intrathécal ou sur site d'injection*

Les modalités techniques sont les mêmes que précédemment. Les posologies utilisées sont cependant plus élevées à adapter en fonction de la pathologie en cause.

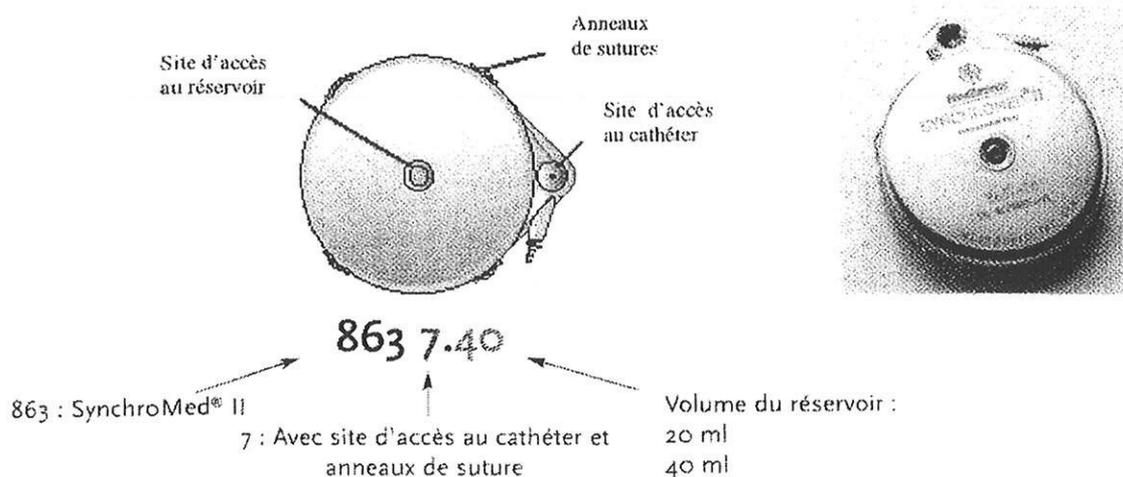
##### *2.3.3.2.2 Pompes à baclofène*

Lors de nécessité d'administration intrathécale de baclofène au long cours, après évaluation du succès de la technique par une « dosetest » et en l'absence d'évènements indésirables majeurs, un autre cathéter est mis en place relié à une pompe à baclofène implantée en sous cutané au bloc opératoire permettant une délivrance du produit sur une période plus longue et un risque de contamination infectieuse du LCR moindre.



*Figure 10*  
**Pompe à baclofène**

Plusieurs modèles sont actuellement disponibles sur le marché. Les pompes Cordis<sup>®</sup> à déclenchement manuel ne sont pas utilisés. Les pompes Infusaid<sup>®</sup> existent en plusieurs modèles (programmables ou pas). Les pompes actuellement les plus utilisées en France sont fabriquées par la société Medtronic. On dénombre 3 modèles : Isomed<sup>®</sup> à débit fixe très peu utilisée, SynchroMed<sup>®</sup> EL programmable et Synchromed<sup>®</sup> II programmable de dernière génération avec moniteur patient disponible.



**Figure 11**  
**Pompe à baclofène SynchroMed II\* (Medtronic\*)**

Aucun cas de mortalité n'a été rapporté en relation directe avec la procédure d'implantation puis d'infusion chronique de baclofène intrathécal au long cours.

Les complications sont liées à la procédure chirurgicale, au matériel, au médicament, aux infections ou à une erreur de programmation de la pompe.

Suivant les séries, le taux d'infection (locale ou méningée) varient de 0 à 20% [49]. La plupart du temps, la pompe est retirée, cependant, dans quelques cas, la pompe est restée en place en instillant le traitement antibiotique dans la pompe [77]. De nombreuses observations [58,71,75] font part d'incidents techniques en relation essentiellement avec des dysfonctionnements ou des complications mécaniques sur le cathéter (déconnexion, fracture ou torsion du cathéter). Chez les enfants de petit gabarit et grabataires, la nécessité de retrait de pompe suite à des complications semble plus fréquente [24].

Par ailleurs, le coût d'une pompe programmable SynchroMed<sup>®</sup> est de 11056 euros avec un cathéter intrathécal facturé à 420 euros (prix pratiqués au CHU de Limoges). Compte-tenu du coût de ces dispositifs et du non remboursement actuel

par les organismes de sécurité sociale, les patients sont actuellement pris en charge à 100% dans le cadre du budget hospitalier propre.

## **2.4 Indications thérapeutiques du baclofène intrathécal**



### **2.4.1 Spasticité d'origine médullaire**

Elle représente l'indication de choix de la technique d'administration intrathécale. Actuellement, tous les auteurs notent dans la majorité des cas, une réduction significative de la fréquence des spasmes, de l'intensité des réflexes et de l'hypertonie [37]. Parallèlement, une amélioration du confort de vie avec un nursing, des transferts plus faciles et un meilleur sommeil par réduction des spasmes nocturnes a été observé.

L'indication est le plus souvent posée après échec de la prescription par voie orale de médicaments à visée antispastique voire de l'apparition d'effets secondaires centraux ou lors de l'absence d'alternative chirurgicale non invasive telle qu'une neurotomie périphérique du fait de la topographie bilatérale et diffuse de la spasticité.

Ainsi, Penn et al. ont noté une réduction de l'hypertonie et de la fréquence des spasmes se maintenant également sur le long terme, au dépens d'une augmentation progressive de baclofène au cours des deux premières années dans une série comprenant 62 patients [55]. Azouvi et al. ont évalué 18 patients avec une durée moyenne de suivi de 37 mois. Il existait une diminution significative de l'hypertonie et de la fréquence des spasmes dans tous les cas. De plus, le gain fonctionnel a été significatif pour tous les patients notamment pour l'hygiène, l'habillement et les transferts. Le gain a été net pour les patients ayant une lésion thoracique ou cervicale basse [10]. Dario et al. se sont intéressés au retentissement sur la douleur et au gain fonctionnel sur un groupe de 20 patients présentant une spasticité secondaire à un traumatisme médullaire. Outre une diminution significative

du score d'Ashworth et du score de fréquence des spasmes, l'évaluation de la douleur selon l'échelle visuelle analogique (EVA) est passée de 5,5 à 2,3 [24].

En pratique, le traitement symptomatique d'une spasticité chronique concernera trois catégories différentes de patients selon le stade clinique initial et ses conséquences fonctionnelles et donc des objectifs thérapeutiques :

*Stade I* : patients capables de se tenir debout, avec ou sans appui, mais dont la locomotion et le périmètre de marche sont de plus en plus perturbés par la spasticité chronique de leurs membres inférieurs. L'objectif est de réduire leur hypertonie musculaire sans supprimer leur « spasticité utile ».

*Stade II* : sujets paraplégiques en situation intermédiaires qui sont capables de se déplacer en chaise roulante. Leurs conditions de transfert, leur stabilité en position assise et leur autonomie de déplacement peuvent être améliorées par le traitement.

*Le stade III* est représenté par les patients grabataires n'ayant aucune autonomie de déplacement et dépendant d'une tierce personne dans tous les gestes de la vie courante. C'est dans cette situation extrême que le traitement a pour objectif d'améliorer essentiellement les conditions de nursing et d'apporter un confort au patient.

#### 2.4.2 Traumatisé crânien

Le traumatisé crânien grave est fréquemment associé dans son évolution à des phénomènes hypertoniques et spastiques dans le cadre d'une dysautonomie.

On distingue une hypertonie précoce survenant à la phase d'éveil du traumatisé crânien et une spasticité secondaire à distance du traumatisme.

#### 2.4.2.1 Spasticité précoce et crises neurovégétatives

Très fréquente, elle atteint presque un quart des traumatisés crâniens graves en phase d'éveil. La spasticité associe alors de manière variable hypersudation, tachycardie, hypertension, hyperthermie, polypnée et hypersécrétion bronchique. Elle évolue par crises parosystiques définissant la dysautonomie (également appelée orage sympathique, syndrome de dysrégulation hypothalamique et mésencéphalique ou crises diencéphaliques). L'hypertonie est le plus souvent diffuse, en flexion aux membres supérieurs et en extension aux membres inférieurs. Il peut persister entre les crises une hypertonie de fond. Ce tableau est plus fréquent chez le sujet jeune et en cas d'anoxie cérébrale associée, mais également lors de lésions axonales diffuses parfois associées à des atteintes diencéphaliques bilatérales ou du tronc cérébral. Si l'éveil du patient est retardé, cette phase peut être éloignée de la date du traumatisme. Ce tableau semble pouvoir exister lors d'hydrocéphalie ou de la présence de certaines tumeurs hypothalamiques [12].

En l'absence de traitement, elle peut disparaître et laisser place à une spasticité d'intensité variable.

#### 2.4.2.2 Spasticité secondaire

Elle se développe à distance du traumatisme crânien spontanément ou après des épisodes neurogévétatifs. Elle associe le plus souvent hypertonie, spasme et trépidation, lui conférant un aspect similaire à la spasticité spinale.

#### 2.4.2.3 Objectifs du traitement

Il s'agit, chez le traumatisé crânien, d'obtenir une diminution du nombre de crises neurovégétatives et de faire régresser l'hypertonie. Cependant, le contrôle de

la spasticité du traumatisé crânien ne permet pas d'obtenir toujours une amélioration fonctionnelle.

D'autres objectifs sont à atteindre : facilité du nursing (avec pour conséquence la baisse du nombre d'escarres et des douleurs inhérentes), amélioration des amplitudes articulaires. De plus, la diminution du nombre et de l'intensité des crises neurovégétatives peut permettre de diminuer la durée de réanimation et de favoriser l'éveil du patient même si la relation de causalité entre cette amélioration et le Baclofène intrathécal ne peut être clairement établie. En effet, il est plus probable que les crises neurovégétatives, du fait des douleurs et des contractures qui les accompagnent, empêchent l'éveil du patient, et que la sédation des crises permettent au patient d'exprimer son éveil. Ainsi, Becker et al. font état d'amélioration spectaculaire de l'éveil de traumatisé crânien hypertonique après ce type de traitement (2 patients sur 4 traités) tout comme Cuny et al. qui objectivent un rôle favorable sur l'éveil chez 3 patients sur 4 [18].

De manière plus spécifique à la prise en charge précoce du traumatisé crânien, Becker et al. ont, les premiers, noté la remarquable efficacité du baclofène intrathécal sur les crises neurovégétatives. Puis, la même équipe, a présenté une série regroupant 6 patients qui associaient une spasticité au niveau des 4 membres invalidante à des crises neurovégétatives incontrôlées par divers traitements oraux délivrés à leur posologie maximale. La moitié de l'effectif était représenté par des traumatisés crâniens et l'autre moitié par des sujets ayant présenté des lésions cérébrales post-anoxiques. Après la réalisation d'un test par bolus intrathécal, les sujets étaient implantés et l'évolution des manifestations neurovégétatives était colligée (tachycardie, hypertension artérielle, hypersudation, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, agitation). A une exception (patiente comateuse suite à une strangulation), la perfusion de baclofène intrathécal a permis une amélioration spectaculaire de la symptomatologie. Les délais de mise en place de ce traitement variaient entre 4 et 24 mois [13].

### 2.4.3 Infirmité motrice cérébrale

Deux tiers des patients infirmes moteurs cérébraux (IMC) souffrent de spasticité. Or, le traitement de la spasticité chez l'enfant IMC reste difficile. La multiplicité des techniques disponibles traduit d'ailleurs cette difficulté car il n'existe pas à l'heure actuelle un traitement de la spasticité mais une succession de choix à effectuer en fonction d'une stratégie thérapeutique sans cesse guidée par des bilans précis de la spasticité et de ses conséquences neuro-orthopédiques. En effet, il est très utile sur le plan fonctionnel de contrôler la spasticité pendant leur croissance pour prévenir et contrôler les déformations squelettiques (scoliose, luxation des hanches,...).

Les problèmes techniques liés à la taille des pompes chez les enfants et au fait que la croissance ne soit pas finie sont toujours non résolus. L'indispensable miniaturisation des pompes implantables permettra de progresser et d'étendre cette technique dans les années à venir.

Par ailleurs, l'évaluation de la diminution de la spasticité lors des tests s'avère difficile compte-tenu des rétractions tendineuses et d'autres déformations ostéo-articulaires associées. De plus, ces patients présentent fréquemment des troubles comportementaux pouvant rendre la réalisation des injections tests difficiles en particulier lors de ponctions lombaires multiples [2,4,30,48].

### 2.4.4 Le tétanos

De plus en plus rare dans les pays industrialisés depuis l'instauration de la vaccination systématique, cette maladie, liée à une exotoxine (la tétanospasmine) produite par *Clostridium tetani*, n'en reste pas moins très présente dans les pays en voie de développement. En France, les cas de tétanos actuellement déclarés touchent

essentiellement une population âgée fragilisée par la présence fréquente de tarres associées.

Le tétanos est souvent contracté à domicile au cours de travaux agricoles ou de jardinage ou pendant d'autres activités de plein air. La contamination de blessures par des spores est probablement fréquente. La germination et la production de toxine ne s'observent cependant que dans les blessures où il existe un faible potentiel d'oxydoréduction, comme les blessures contenant des tissus dévitalisés, des corps étrangers, ou s'il existe une infection évolutive. La porte d'entrée du tétanos peut être minime.

La toxine libérée au niveau de la plaie se fixe au niveau des terminaisons nerveuses du motoneurone alpha, pénètre dans l'axone et, par transport intra-axonal rétrograde, atteint le tronc cérébral et la moelle épinière. La toxine migre alors à travers la synapse jusqu'à la terminaison nerveuse présynaptique où elle bloque la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs : glycine et GABA. Le blocage de la libération des neurotransmetteurs par la tétanospasme, une métalloprotéase zinc-dépendante, implique le clivage des protéines essentielles pour un fonctionnement adéquat des systèmes de libération des vésicules synaptiques. Cette désinhibition entraîne une augmentation du potentiel de repos du motoneurone alpha, provoquant une hypertonie musculaire. L'inhibition des réflexes polysynaptiques entraîne un recrutement plutôt qu'une inhibition des muscles agonistes et antagonistes à l'origine des spasmes. La désinhibition atteint également des neurones sympathiques pré ganglionnaires au niveau de la substance grise latérale de la moelle épinière entraînant une hyperréactivité sympathique associée à une élévation des taux de catécholamines circulantes. La tétanospasme peut également, comme la toxine botulinique, bloquer la libération de neurotransmetteurs au niveau de la jonction neuro-musculaire et induire une diminution de la force musculaire ou une paralysie.

Le diagnostic est clinique avec un trismus, une hypersalivation, une dysphagie, une rigidité musculaire plus ou moins intense mettant en jeu le pronostic vital par atteinte des muscles respiratoires.

Le traitement classique associe vaccination et sérothérapie antitétanique, mise à plat de la plaie, antibiothérapie intraveineuse, thromboprophylaxie, nutrition parentérale et myorelaxants par voie systémique (benzodiazépines voire curares) imposant la plupart du temps une assistance ventilatoire.

De par son mode d'action, en s'opposant aux effets de la toxine tétanique, le baclofène représente un traitement de choix pour inhiber les contractures musculaires du tétanos. Cependant, compte-tenu du mode de diffusion du produit, l'action prédomine essentiellement sur les phénomènes musculaires périphériques et peu sur les manifestations hautes tels que le trismus et la dysphagie qui nécessiteraient une diffusion haute du produit à l'origine d'effets indésirables majeurs [20, 23, 25, 26, 28, 51, 61, 63, 69].

#### 2.4.5 Sclérose en plaques (SEP)

Il s'agit d'une affection inflammatoire du système nerveux central avec une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques. La physiopathologie reste toujours imprécise, faisant intervenir des mécanismes immunitaires aboutissant à une attaque de la plaque de myélineau sein de l'ensemble du système nerveux central. La prévalence est d'environ 25 à 60 pour 100000 habitants en France. Les femmes semblent atteintes plus souvent que les hommes (60% versus 40%). L'étiologie de la SEP implique probablement des facteurs environnementaux et génétiques sans qu'aucun élément n'ait été actuellement identifié.

L'évolution initiale se fait par poussées le plus souvent puis de manière chronique progressive après 15 ans avec des manifestations cliniques diverses (motrices, sensitives, cérébelleuses, sphinctériennes, bulbaires, ophtalmologiques, cognitive...). Des manifestations spastiques majeures s'installent fréquemment à l'origine de douleurs souvent intenses et d'une atteinte fonctionnelle très invalidante.

Le traitement repose sur l'administration de corticoïdes lors des poussées et d'un traitement de fond par immunomodulateurs et immunosuppresseurs.

Au niveau symptomatique, certains patients présentent des spasticités invalidantes et souvent très douloureuse ne répondant plus à un traitement par voie orale. Ces patients peuvent alors bénéficier de l'implantation de pompe à baclofène avec un bénéfice en terme de qualité de vie démontré de par l'amélioration fonctionnelle et la diminution des douleurs [10,17,54,55].

#### 2.4.6 Autres indications

Elles sont représentées par des maladies neurodégénératives pour lesquelles l'injection intrathécale de baclofène constitue une alternative thérapeutique prometteuse.

Kadyan et al., ont ainsi rapporté l'observation d'une patiente de 32 ans, atteinte d'un syndrome de Rett correspondant à une maladie neurologique rare caractérisée par divers troubles psychomoteurs et par l'apparition d'une spasticité invalidante, qui a bénéficié avec succès de l'implantation d'une pompe pour l'administration intra-thécale de baclofène (diminution de la spasticité, facilité de soins, amélioration nette de la qualité de vie) [33].

D'autres pathologies à l'origine de neurospasticité invalidantes telles que le syndrome de l'homme raide, la myéloencéphalopathie progressive avec rigidité et myoclonies ou la sclérose latérale amyotrophique semblent pouvoir bénéficier de ce type de traitement [41,70].

De plus, l'injection chronique de baclofène semble avoir un effet positif sur les hémipariés spastiques consécutives à un accident vasculaire cérébral ischémique en améliorant les performances motrices du côté lésé sans entraîner de diminution de la force motrice ou du contrôle moteur du côté sain [43].

## **3 - BUTS DE L'ETUDE**

L'objectif de cette étude est de décrire et d'évaluer, comparativement à l'existant, une technique originale d'administration intrathécale pour la réalisation de tests au Baclofène chez des sujets présentant une spasticité chronique invalidante. Il est également de démontrer l'intérêt d'un tel mode d'administration pour une utilisation du Baclofène à visée thérapeutique chez les patients de réanimation.

# **4 - PATIENTS ET METHODES**

## **4.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique descriptive et analytique réalisée au sein du service de Réanimation polyvalente du CHU de Limoges.

## **4.2 Population de l'étude**

### **4.2.1 Critères d'inclusion**

Tous les sujets hospitalisés dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Limoges et ayant bénéficié de l'administration intrathécale de baclofène.

### **4.2.2 Critères d'exclusion**

Tous les patients dont les dossiers trop incomplets ne permettaient pas de réunir les éléments colligés.

## **4.3 Méthodes**

### **4.3.1 Recueil des données**

Les patients incluables ont été identifiés à partir des listes de patients hospitalisés dans le service de réanimation du CHU de Limoges à partir du codage des dossiers médicaux avec pour item « baclofène intrathécal ».

Trois groupes de patient ont été distingués:

- Les sujets ayant bénéficié de test au baclofène selon cette technique nouvelle

- Les patients ayant reçu du baclofène par voie intrathécale dans le cadre d'un tétanos généralisé

- Les patients victimes d'un traumatisme crânien sévère associés dans leur évolution en réanimation à une spasticité invalidante et à des crises neurovégétatives non contrôlées par un traitement per os qui ont reçu du baclofène intrathécal.

#### 4.3.2 Patients « testés »

Pour tous ces patients, ont été colligés :

- Des caractéristiques démographiques (âge, sexe)
- Les antécédents (cardio-vasculaires, pulmonaires, neurologiques, divers)
- L'origine de la spasticité
- La prédominance de la spasticité
- Les troubles associés
- L'efficacité d'éventuels autres traitements anti-spastiques
- L'aspect technique (pose et retrait)
- Les résultats fonctionnels
- Les posologies efficaces
- La durée du test
- Les effets indésirables associés
- Le suivi des sujets (implantation ou pas)

#### 4.3.3 Patients ayant bénéficié de baclofène à visée thérapeutique

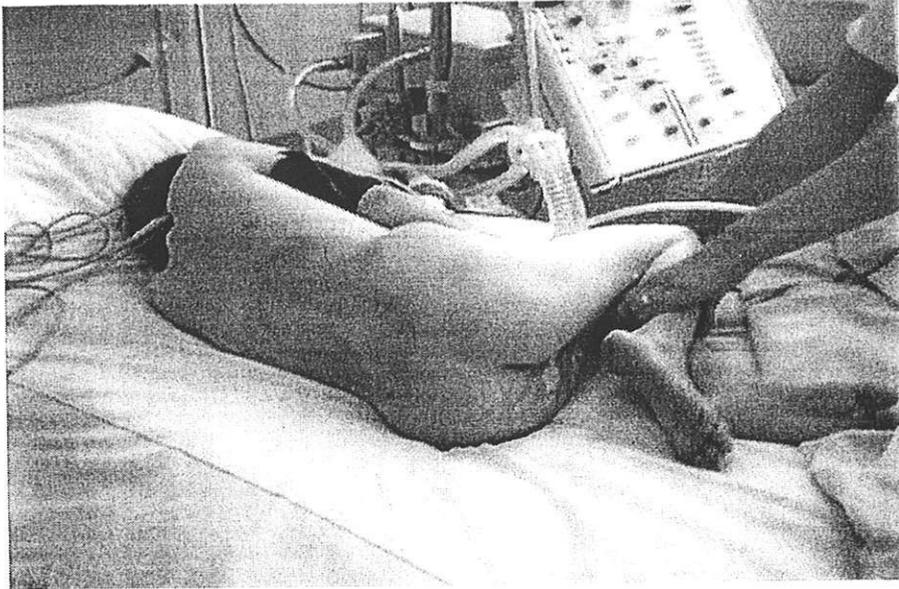
Pour tous ces patients, ont été colligés :

- Des caractéristiques démographiques (âge, sexe)
- Les antécédents (cardio-vasculaires, pulmonaires, neurologiques, divers)
- La pathologie
- Le score de glasgow initial pour les traumatismes crâniens
- La prédominance de la spasticité
- Les troubles associés
- L'aspect technique (pose et retrait)
- La durée du traitement
- Les traitements à visée anti-spastique associés
- Les posologies de baclofène
- La durée d'hospitalisation
- La durée de ventilation
- La mortalité
- La porte d'entrée et la période d'incubation pour les cas de tétanos
- La fréquence des crises neurovégétatives pour les traumatisés crâniens

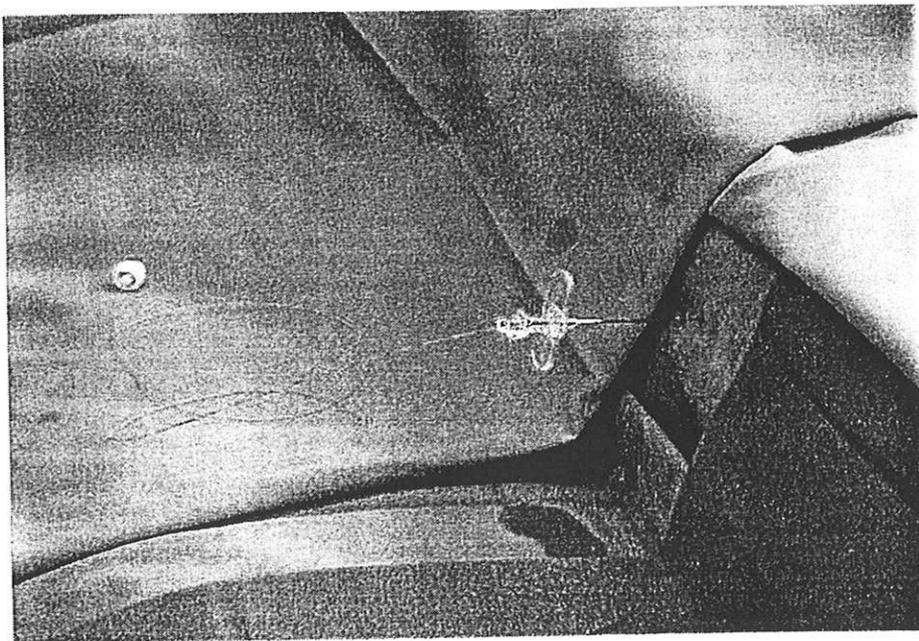
#### **4.4 Description technique**

L'originalité de la technique employée dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Limoges consiste à réaliser le test au baclofène en perfusant le médicament en intrathécal de manière continue à l'aide d'un cathéter placée par voie percutanée et reliée à une seringue électrique de baclofène.

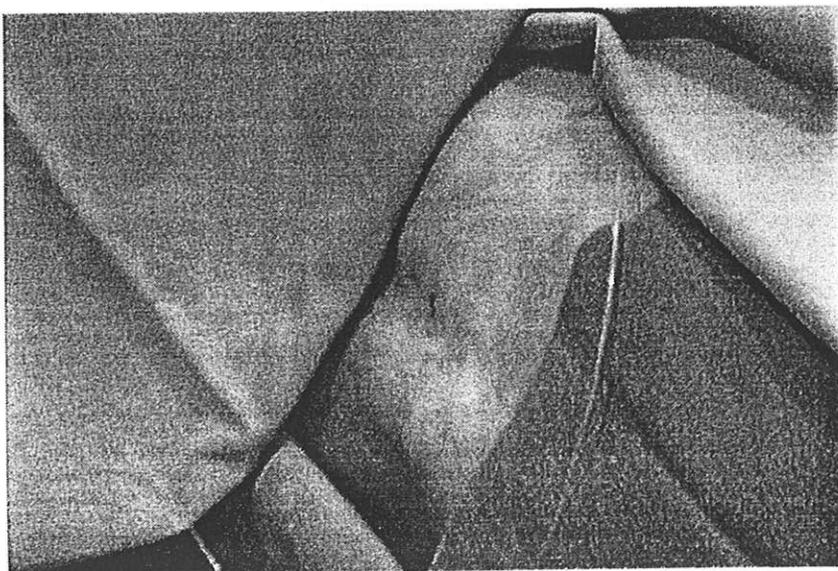
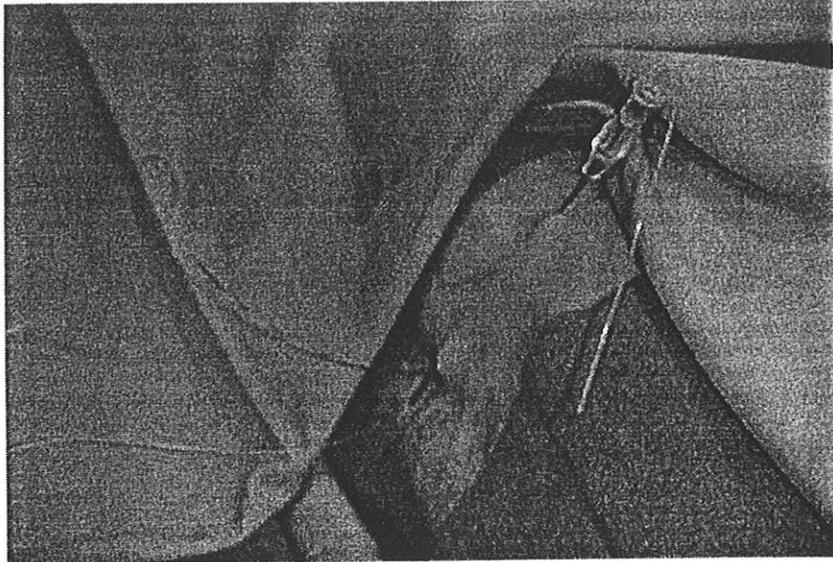
Toute la pose se déroule au lit du patient (placé en décubitus latéral) avec les règles d'aseptie chirurgicale usuelles (gants, masque, casaque, champ stérile...).



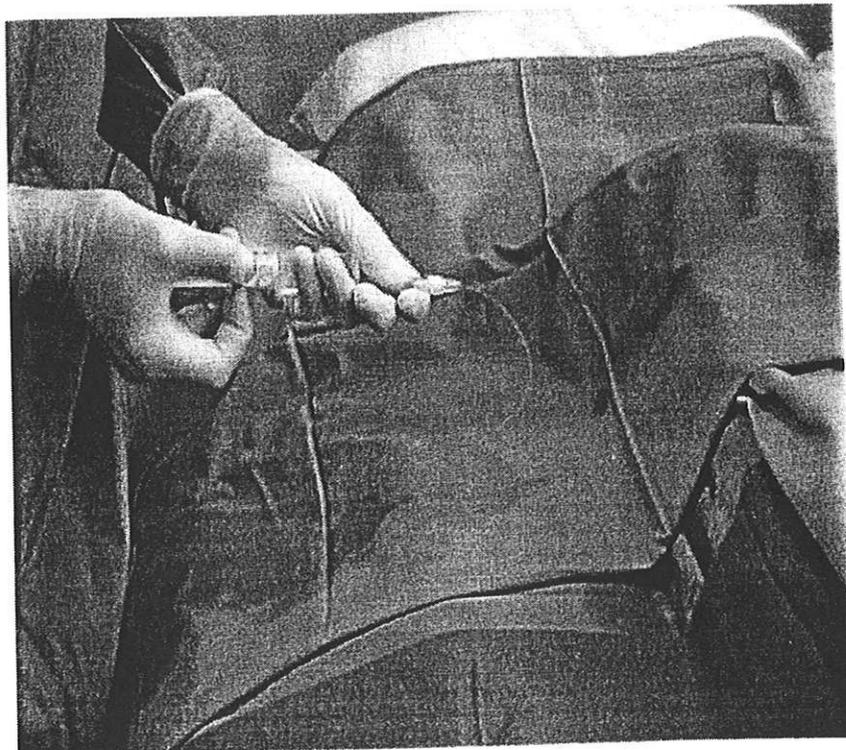
La ponction a lieu au niveau lombaire dans l'espace L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> ou L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> avec une aiguille Pajunk periquick 19.5 G (Pajunk<sup>®</sup> GmbH, Geisingen, Germany).



Un cathéter de 23 G est alors placé dans l'espace sous-arachnoïdien , monté la plupart du temps en regard de L1 puis est tunellisé en sous-cutané sur environ 20 cm avec une incision de sortie en regard du flanc.



Un filtre anti-bactérien est alors mis en place à l'extrémité du cathéter relié à une seringue électrique de baclofène avec une dilution à 25  $\mu\text{g/ml}$  ou à 40  $\mu\text{g/ml}$ .



## **5 - RESULTATS**

## 5.1. Dossiers analysables

En ce qui concerne les patients ayant bénéficié d'un test au baclofène, 16 patients étaient éligibles, tous ont pu être analysés.

En ce qui concerne les patients ayant bénéficié du baclofène à visée thérapeutique, 9 patients étaient éligibles divisés en 2 groupes : 5 ayant présentés un tétanos généralisé et 4 traumatisés craniens sévères. Tous les dossiers ont été exploitables.

## 5.2 Tests au Baclofène

Seize dossiers de patients ont donc pu être analysés.

### 5.2.1 Caractéristiques démographiques

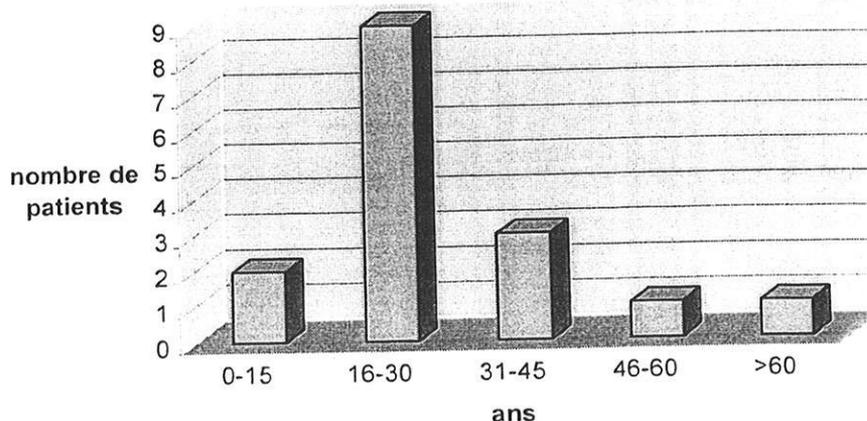


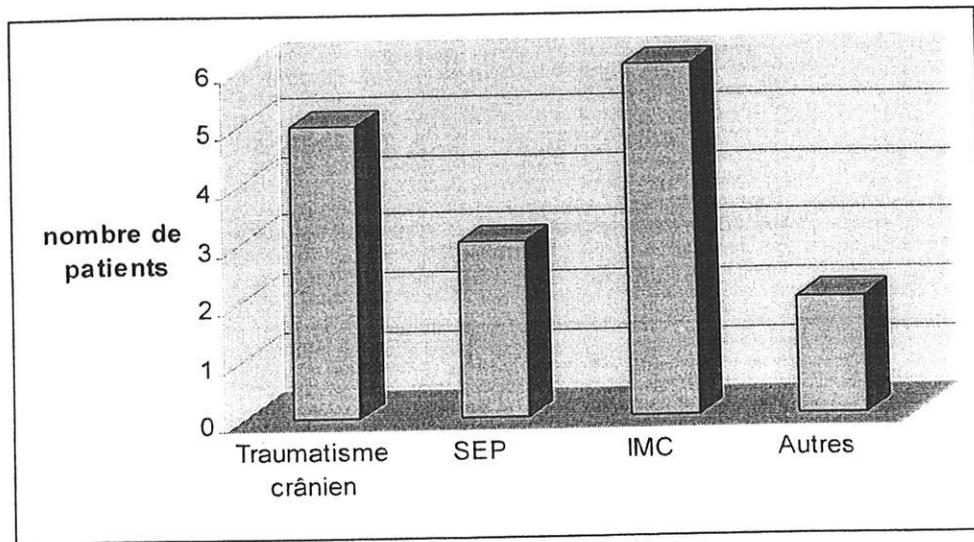
Figure 12 : Répartition des receveurs par tranches d'âge

Les patients avait un âge moyen de 27,5 ans [13 –68] (figure 12).

On note une prédominance masculine (62%) (figure 13).

On note une prédominance masculine (62% contre 38%).

### 5.2.2 Indications



**Figure 13 : Pathologies des sujets testés**

La série comprend 5 traumatisés crâniens (TC), 3 sujets atteints de sclérose en plaque (SEP), 6 insuffisants moteurs cérébraux (IMC), 1 patient présentant un état pauci-relationnel consécutif à un coma post-anoxique, 1 patiente atteinte de paraparésie familiale (figure 14).

### 5.2.3 Localisation de la spasticité

L'évaluation pré-test est représentée dans le tableau I au cas par cas.

**Tableau I : Evaluation de la spasticité avant le test**

<b>Patients</b>	<b>Membres supérieurs</b>	<b>Membres inférieurs</b>
<b>1 (IMC)</b>	++ à gauche	++
<b>2 (TC)</b>	+	++ gauche
<b>3 (SEP)</b>	++	++
<b>4 (TC)</b>	++	++
<b>5 (IMC)</b>	++	++
<b>6 (IMC)</b>	++	++
<b>7 (SEP)</b>	++	++
<b>8 (post-anoxie)</b>	++	++
<b>9 (TC)</b>	++ à gauche	++
<b>10 (Paraparésie)</b>	0	++
<b>11 (IMC)</b>	+	++
<b>12 (SEP)</b>	0	++
<b>13 (TC)</b>	++	++
<b>14 (TC)</b>	++ (prédominance droite)	++
<b>15 (IMC)</b>	++	++
<b>16 (IMC)</b>	++	++

0 = absence de spasticité

+ = spasticité modérée

++ = Spasticité sévère

#### 5.2.4 Traitements anti-spastiques associés

Les médicaments à visée anti-spastiques faisant partie du traitement habituel des patients sont repris dans le Tableau II.

**Tableau II : Traitement anti-spastique habituel**

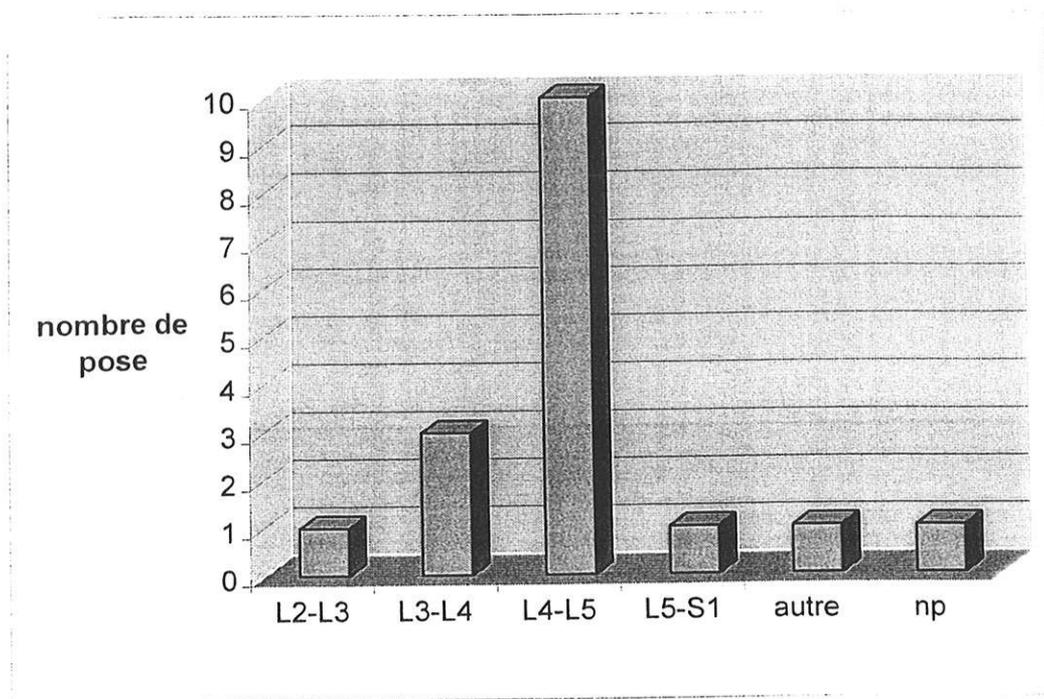
	<b>Liorésal</b> per os	<b>Valium</b> per os	<b>Myolastan</b> per os
<b>SEP</b> (n= 3 )	3 patients (100 %)	0 patient (0%)	0 patient (0%)
<b>TC</b> (n= 5)	5 patients (100%)	0 patient (0%)	0 patient (0%)
<b>IMC</b> (n= 6)	3 patients (50%)	2 patients (33%)	1 patient (16,5%)
<b>Autre</b> (n= 2)	2 patients (100%)	0 patient (0%)	0 patient (0%)

#### 5.2.5 Aspect technique

##### 5.2.5.1 *Pose :*

Les niveaux de ponction pour la mise en place des différents cathéters sont représentés sur la figure 15.

17 tentatives de pose ont été réalisées compte-tenu d'un test réalisé à 2 reprises chez un même sujet à plusieurs mois d'intervalle (consécutif à un dysfonctionnement de pompe à baclofène).



**Figure 14 : niveaux de pose**

Np = Non précisé

16 tentatives sur 17 ont été réalisées sans difficulté. Une s’est avérée impossible nécessitant une laminectomie au bloc opératoire de neurochirurgie afin de mettre en place le cathéter.

#### 5.2.5.2 Retrait :

Aucun problème n’est survenu lors du retrait de l’ensemble des cathéters. Aucun des cathéters ne semblaient détériorés et n’a été envoyé en culture. Aucun sujet testé n’a présenté de problème infectieux.

#### 5.2.6 Résultats fonctionnels

**Tableau III : Efficacité lors d'administration du débit « optimal » de Baclofène intrathécal**

Patients	Membres supérieurs	Membres inférieurs
1 (IMC)	+	++
2 (TC)	+/-	- à gauche + à droite
3 (SEP)	Np	++
4 (TC)	++	++
5 (IMC)	+	++
6 (IMC)	++	++
7 (SEP)	+	++
8 (post-anoxie)	+	+
9 (TC)	+/-	+
10 (Paraparésie)	Np	0
11 (IMC)	+/-	++
12 (SEP)	Np	++
13 (TC)	++	+/-
14 (TC)	+ (à gauche)	++
15 (IMC)	+	++
16 (IMC)	+/-	+

0 = Absence d'efficacité

+/- = Efficacité modérée

+ = Bonne efficacité

++ = Excellente efficacité

np = Non précisé

Au vu de ces données, on peut considérer que 15 sujets sur 16 sont répondeurs au baclofène intrathécal. La patiente n°10 présentait essentiellement des phénomènes de rétraction tendineuses majeurs au niveau des 4 membres rendant caduque l'injection de baclofène sans éventuel geste chirurgical au niveau des articulations associé.

Par ailleurs, conformément aux données de la littérature et au mode de distribution du baclofène dans le LCR, l'efficacité prédomine plus fréquemment au niveau des membres inférieurs qu'au niveau des membres supérieurs.

De plus ces tests ont mis en évidence une diminution des phénomènes algiques chez 6 patients (n°4,7,8,13,15,16) ainsi qu'une abolition des crises neurovégétatives chez un patient (n°8).

### 5.2.7 Débits efficaces

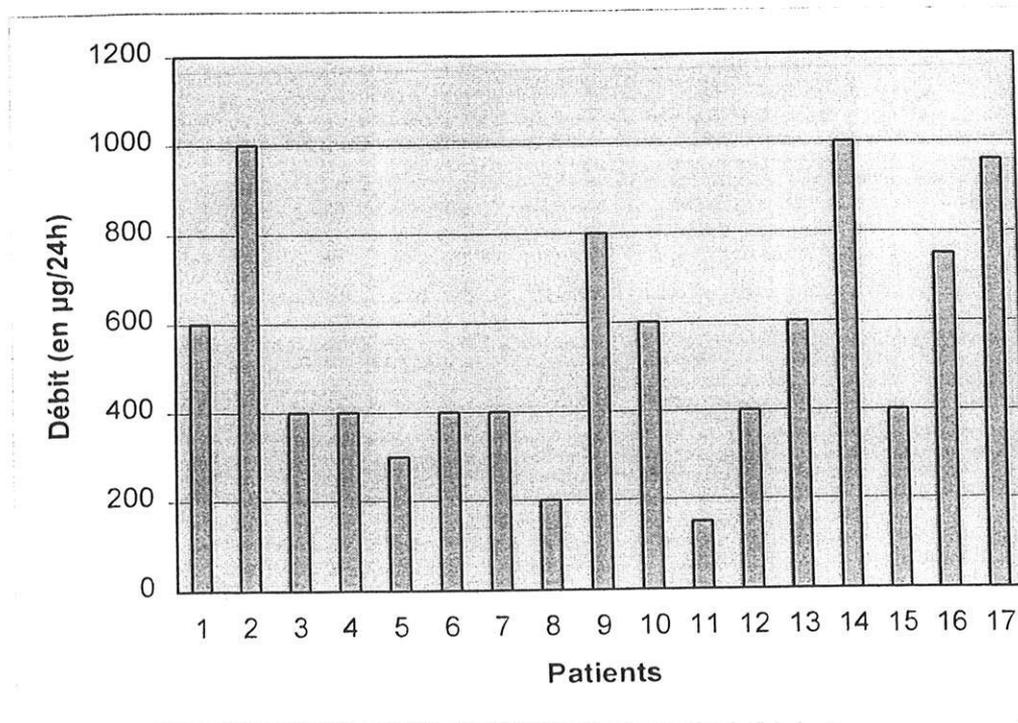
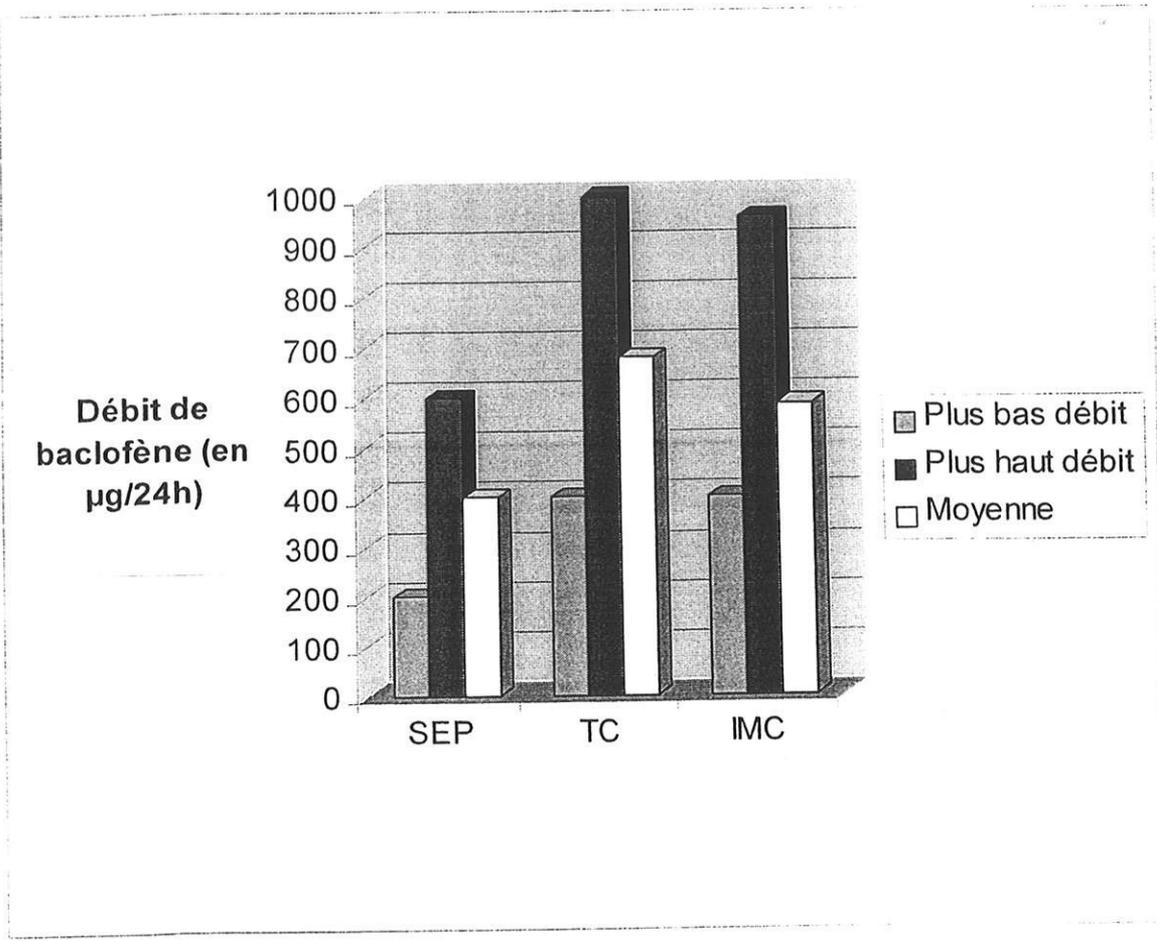


Figure 15 : Débits de Baclofène intrathécal « optimaux » par patient



**Figure 16 : Dose de Baclofène intrathécal selon la pathologie**

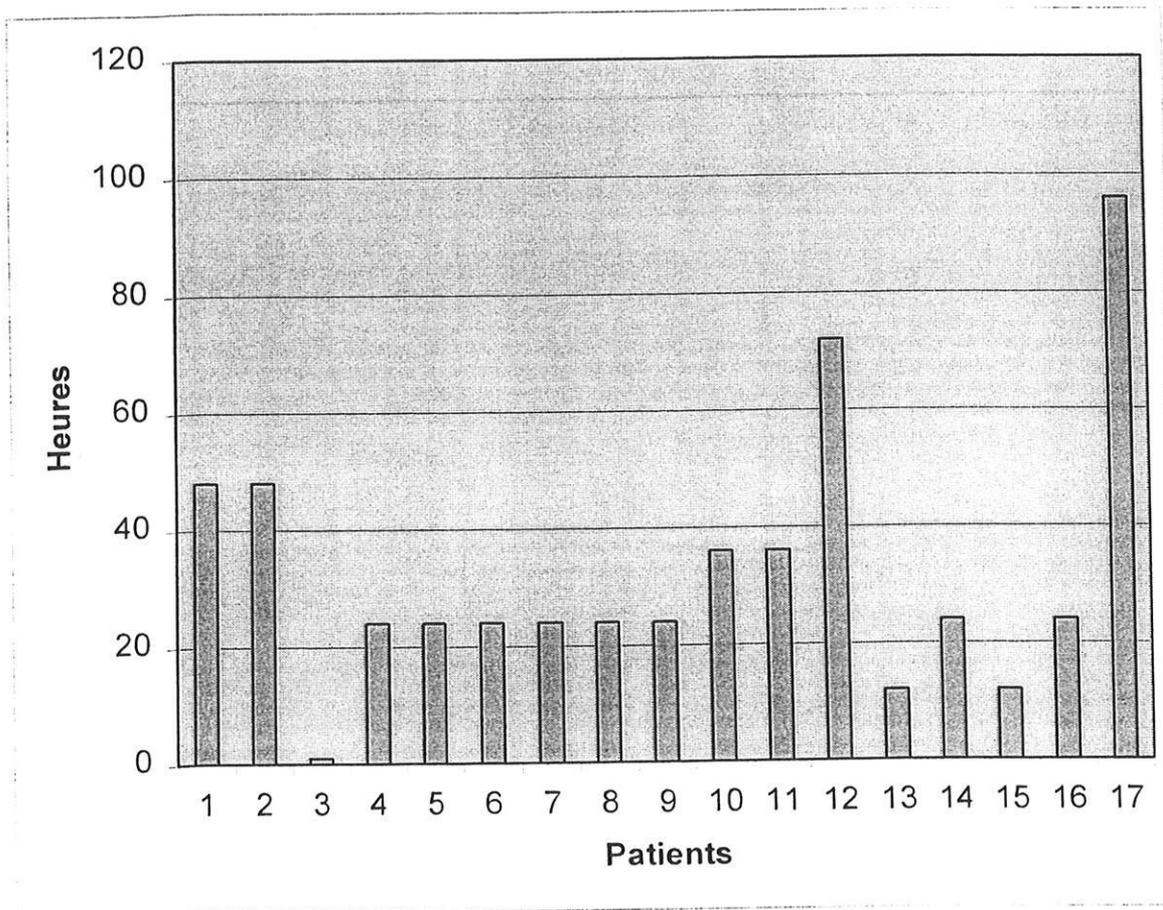
On note une variabilité inter-individuelle importante dans les posologies « optimales ».

Les spasticités d'origine cérébrale semblent nécessiter des doses quotidiennes de baclofène supérieures aux spasticités consécutives à une SEP.

En effet, la posologie optimale moyenne pour la SEP est de 400 µg/24h [200 – 600], de 680 µg/24h pour les traumatismes crâniens [400 – 1000] et de 585 µg/24h pour les IMC [400 – 960].

### 5.2.8 Durée du test

Elle correspond au moment entre la mise en place du cathéter (et donc du début de la perfusion) et son retrait.



**Figure 17 : Durée des tests**

La durée moyenne des 17 tests réalisés est de 32 heures.

Un des tests a duré 1 heure compte-tenu de l'abolition de la spasticité moins d'une heure après l'injection par le cathéter d'un bolus de 100 $\mu$ g, jugé suffisant pour positiver le test.

A l'extrême, le test le plus long a duré 96 heures.

### 5.2.9 Effets indésirables associés lors de la réalisation des tests

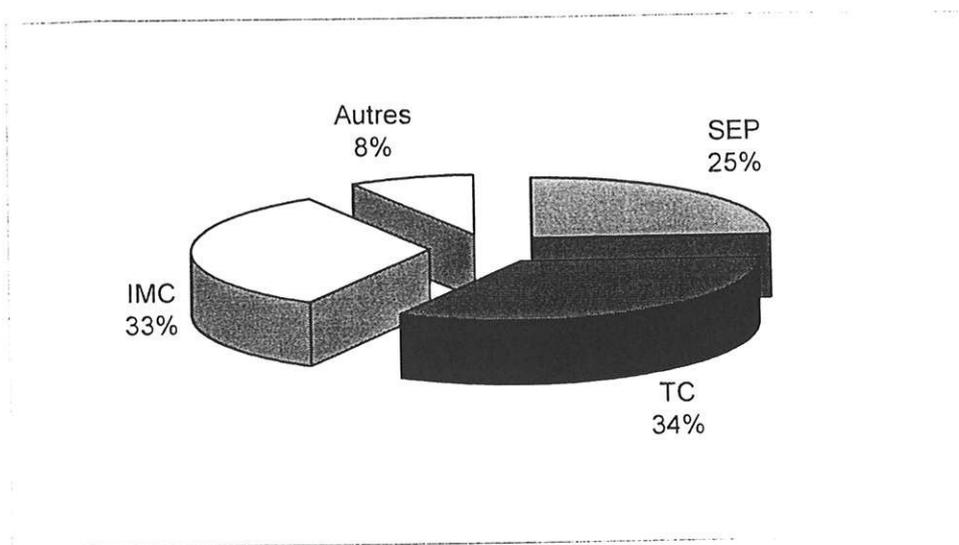
**Tableau IV : Effets indésirables survenus lors des tests**

<b>Patients</b>	<b>Signes de surdosage</b>	<b>Débit instantané lors de de la survenue (en µg/24h)</b>
<b>1 (IMC)</b>	Somnolence discrète	
<b>2 (TC)</b>	Non	/
<b>3 (SEP)</b>	Non	/
<b>4 (TC)</b>	Somnolence	800
<b>5 (IMC)</b>	Somnolence – asthénie	800
<b>6 (IMC)</b>	Bradycardie – somnolence	Np
<b>7 (SEP)</b>	Hypotension – bradypnée	400
<b>8 (Post-anoxie)</b>	Non	/
<b>9 (TC)</b>	Non	/
<b>10 (Paraparésie)</b>	Non	/
<b>11 (IMC)</b>	Somnolence – bradycardie	600
<b>12 (SEP)</b>	Non	/
<b>13 (TC)</b>	Non	/
<b>14 (TC)</b>	Non	/
<b>15 (IMC)</b>	Non	/
<b>16 (IMC)</b>	Non	/

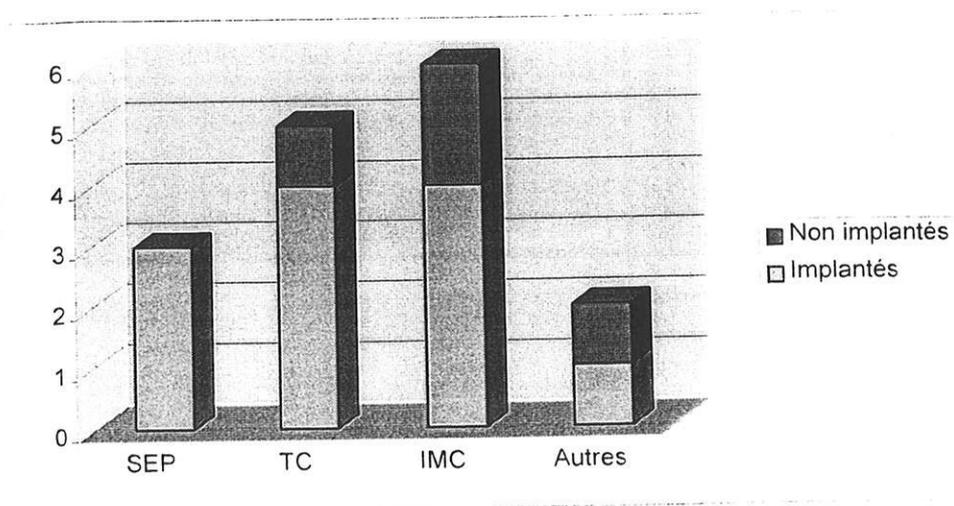
np = non précisé

Tous les effets indésirables observés sont mineurs, en rapport avec un surdosage et ont été rapidement régressifs (quelques heures) après diminution du débit de perfusion intrathécal. Aucun n'a nécessité la mise en place d'une assistance ventilatoire, d'un support vasoactif ou l'utilisation d'antidote.

### 5.2.10 Suivi



**Figure 18 : Répartition des sujets implantés**



**Figure 19 : Proportion de sujets implantés suivant la pathologie**

Tous les sujets atteints de SEP ont bénéficié secondairement de la mise en place d'une pompe à baclofène.

2 patients IMC sur 6 n'ont pu être implantés ultérieurement. Cependant, ces patients présentaient des tests positifs (efficacité importante du baclofène en particulier sur les membres inférieurs). Le premier d'entre eux n' a pu bénéficier d'une pompe pour des raisons incertaines (initialement, refus de sa famille). Le second, du fait de l'abolition quasi-complète de la spasticité au niveau des membres inférieurs, perdait la possibilité de se maintenir debout.

### 5.2.11 Cas clinique

Mme L., 52 ans, présente une sclérose en plaque évoluant depuis environ 30 ans avec perte d'autonomie depuis plusieurs années et grabatérisation aggravative associée à une spasticité évolutive sans réponse aux traitements classiques. De ce fait, il est décidé une éventuelle implantation d'une pompe à baclofène intrathécal. Cependant, avant l'implantation, un test au baclofène est préconisé.

L'examen clinique est sans grande particularité en dehors d'une spasticité majeure prédominant au niveau des membres inférieurs et d'une spasticité plus modérée au niveau des membres supérieurs.

La patiente bénéficie dès son admission de la mise en place d'un cathéter intrathécal en L3-L4 (LCR clair). Une perfusion de baclofène est débutée à 200µg/24h. En moins de 12 heures, on obtient un très net relâchement des membres inférieurs (avec cependant une extension du genou limitée compte-tenu des rétractions tendineuses), un bon relâchement au niveau des membres supérieurs, une disparition des exacerbations spastiques douloureuses et une abolition des réflexes ostéotendineux. A la dose de 400µg/24h, apparaissent des signes de surdosage avec somnolence et bradypnée rapidement réversibles après diminution du débit de perfusion de moitié.

La patiente a donc été considérée répondeuse au baclofène et a pu bénéficier de l'implantation d'une pompe, dans le bloc opératoire de neurochirurgie, les jours suivants.

### 5.3 Tétanos

Cinq dossiers de patients ont pu être analysés.

#### 5.3.1 Caractéristiques générales

**Tableau V : Caractéristiques générales des patients**

Patients	Age (ans)	Sexe	Période d'incubation	Antécédents	Porte d'entrée
1	88	F	16 j	IC	Jambe droite
2	96	M	12 j	IC	Coude droit
3	75	F	29 j	Non	Jambe gauche
4	61	F	?	TVP	Talon gauche
5	77	F	?	HTA	Pied gauche

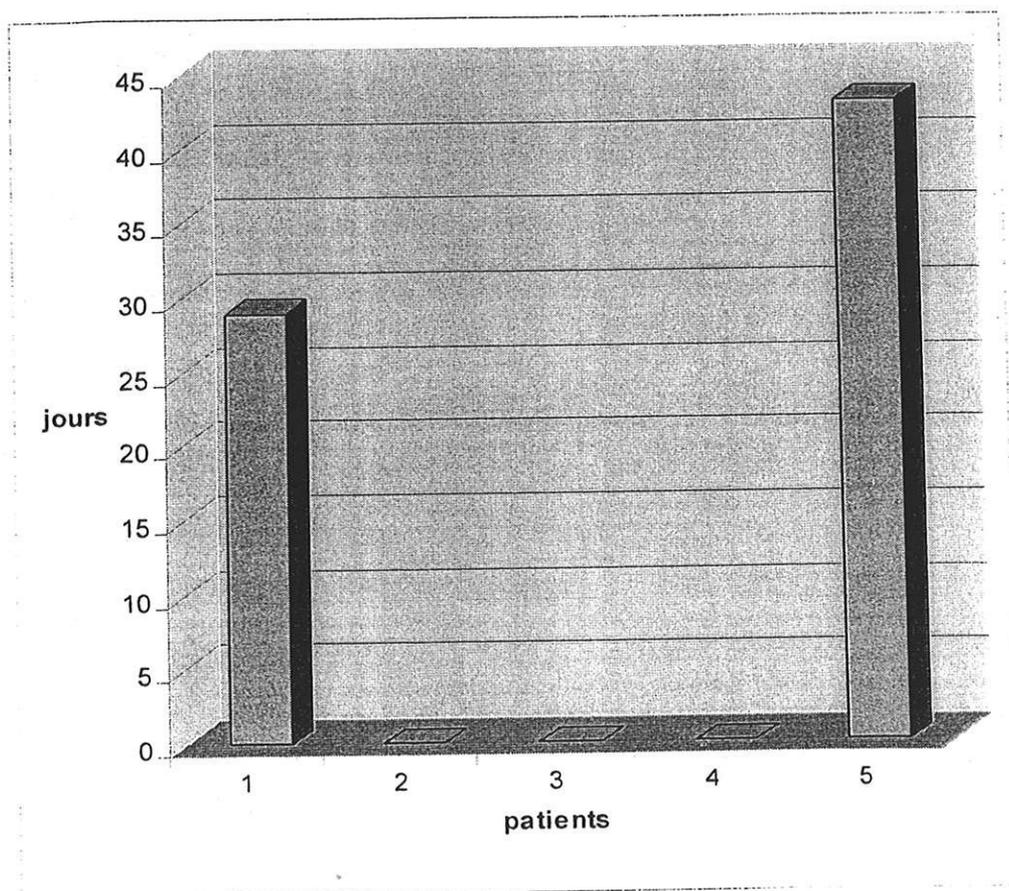
HTA = hypertension artérielle    TVP = thrombose veineuse profonde

IC = insuffisance cardiaque

L'âge moyen était de 79,4 années et la majorité des patients présentaient des antécédents cardio-vasculaires (les 2 cas d'insuffisance cardiaque étaient peu évoluées).

Toutes les portes d'entrée étaient cutanées.

### 5.3.2 Durées de ventilation



**Figure 20 : Nombre de jours de ventilation**

Seuls 2 patients sur 5 ont nécessité un placement sous assistance ventilatoire (avant la mise en place du cathéter dans l'espace intrathécal).

### 5.3.3 Durées d'hospitalisation

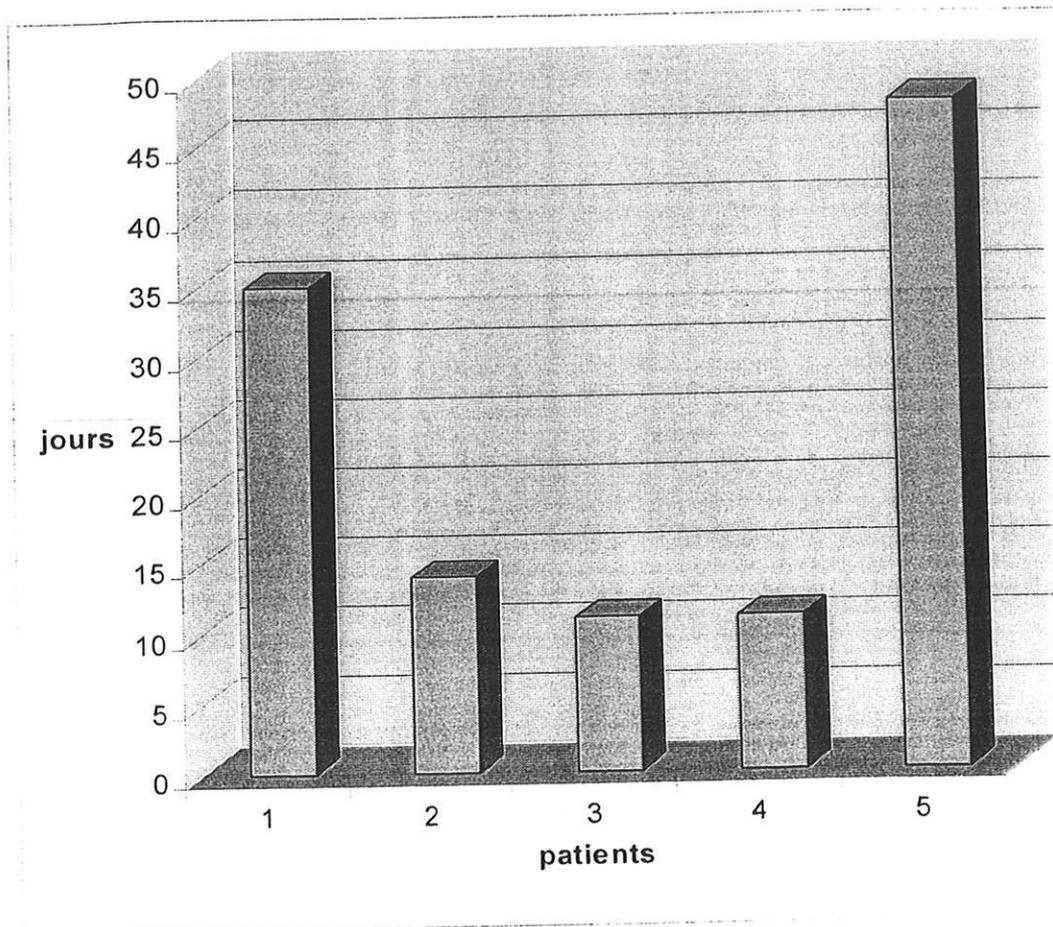


Figure 21 : Nombre de jours d'hospitalisation en réanimation

### 5.3.4 Posologies

Les figures suivantes représentent l'évolution des posologies au quotidien patient par patient permettant d'apprécier les variabilités interindividuelles et intra individuelles d'un jour sur l'autre.

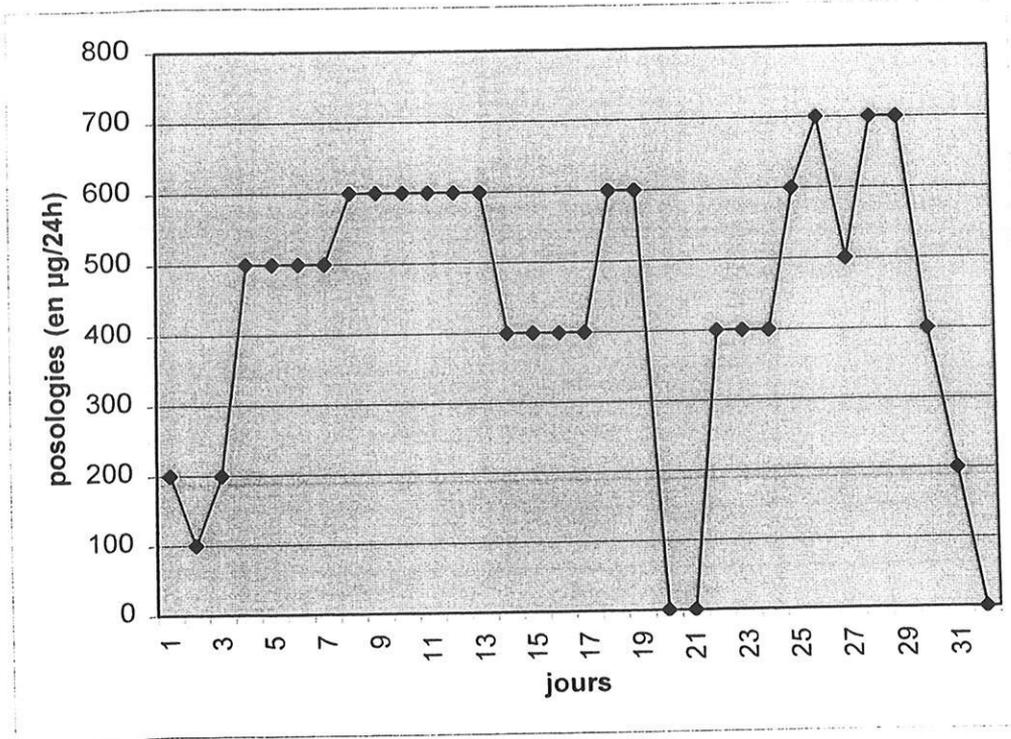


Figure 22 : Patient n°1

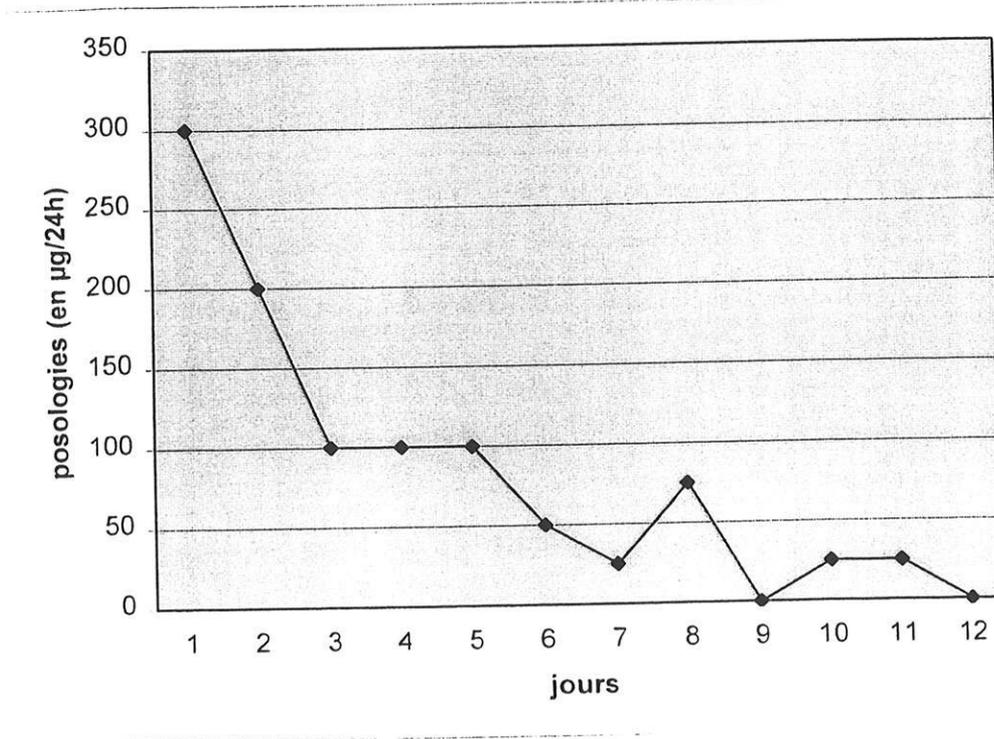


Figure 23 : Patient n°2

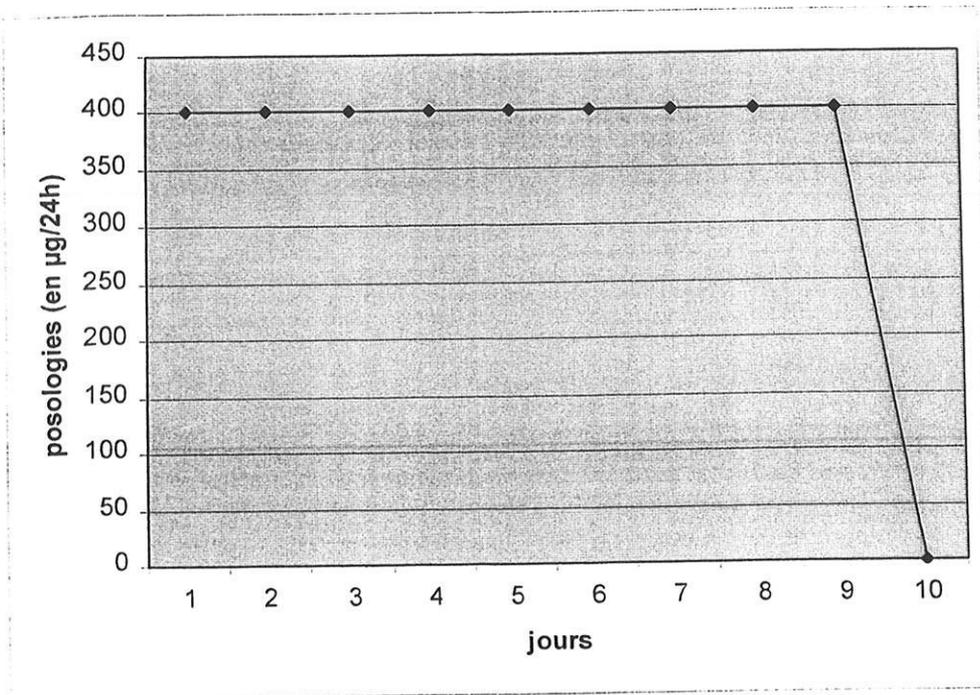


Figure 24 : Patient n°3

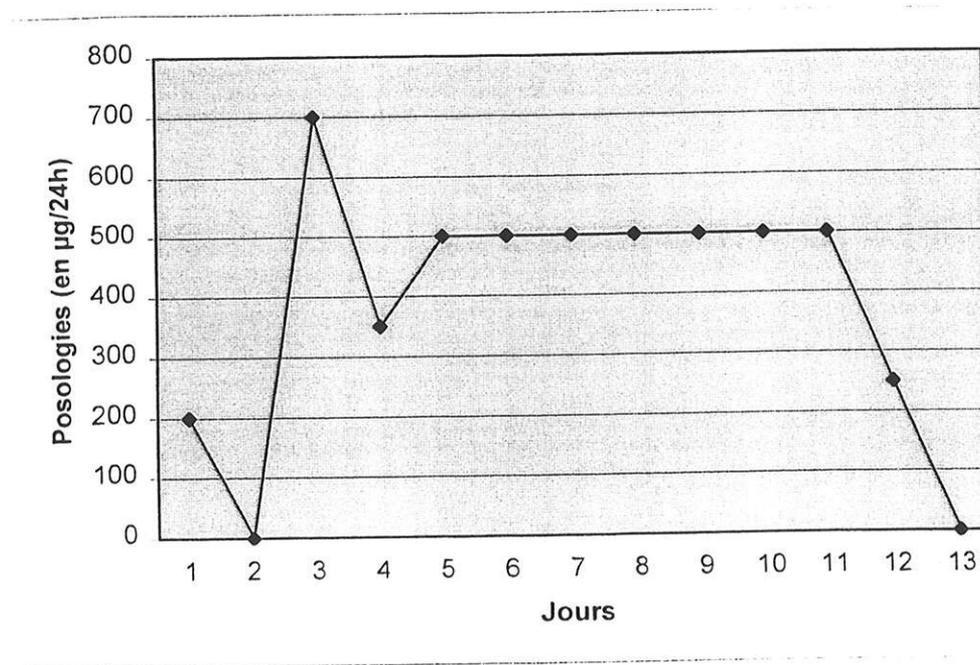
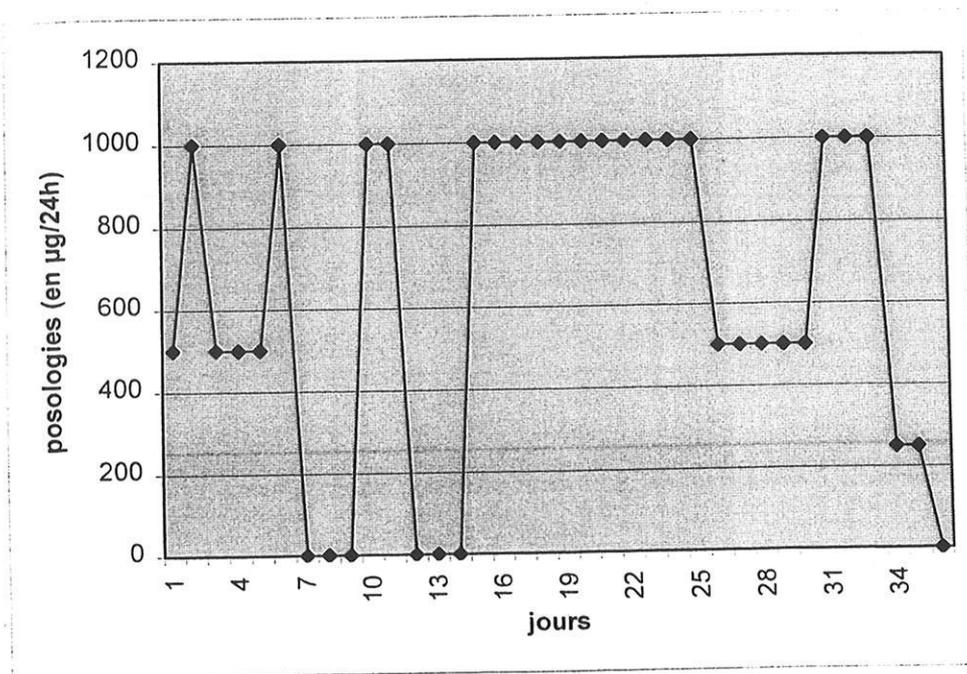


Figure 25 : Patient n°4



**Figure 26 : Patient n°5**

### 5.3.5 Résultats fonctionnels

Tous les patients ont eu dès le début des injections une nette diminution de la spasticité prédominant au niveau des membres inférieurs.

Certains patients ont tout de même nécessité, en début de traitement, l'adjonction de médicaments par voie générale.

La patiente n°1 a ainsi bénéficié de Midazolam associé à divers curares (en bolus) lors de la prise en charge mais également d'injections intra-musculaires dans les masséters de toxine botulique face à l'irréductibilité du trismus.

Les patientes n°3 et 4 ont reçu initialement de faibles doses de midazolam (maintien tout de même d'une ventilation spontanée efficace).

Le patient n°5 a bénéficié de l'association Midazolam et Pancuronium (non continu) les premiers jours en raison de la persistance de spasmes musculaires au niveau du haut du corps.

### 5.3.6 Effets indésirables

Seule une bradycardie sans retentissement hémodynamique a été constatée. Aucun épisode de somnolence ou de trouble respiratoire n'est survenu chez ces 5 patients.

### 5.3.7 Cas clinique

M.D...(patient n°2), 96 ans, a pour antécédent une insuffisance cardiaque d'origine ischémique traitée par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est hospitalisé pour des troubles de la déglutition rapidement progressifs, accompagnés d'une hypertonie musculaire diffuse avec paroxysmes douloureux rendant la marche impossible. Ces signes ont débuté il y a trois jours. A l'entrée, l'examen clinique révèle une température à 38°C, un trismus serré, un faciès sardonique en rapport avec une contracture bilatérale des muscles de la face et des peauciers du cou, une hypertonie permanente des muscles cervicaux et paravertébraux et une stase salivaire importante avec dysphagie. L'examen des autres groupes musculaires trouve une hypertonie diffuse évoluant sur un fond de paroxysmes spontanés. Il n'existe aucun signe de dysautonomie. La pression artérielle systolique est stable entre 120 et 150 mmHg et le pouls régulier à 90 battements par minute. Il n'existe pas de dyspnée et l'auscultation pulmonaire est normale. Les gaz du sang artériel ne montrent pas d'hypoventilation alvéolaire (PaCO<sub>2</sub> à 36 mmHg et PaO<sub>2</sub> à 77 mmHg en air ambiant). L'examen cutané note une plaie du coude droit non cicatrisée. L'interrogatoire révèle l'existence du traumatisme responsable deux semaines avant l'hospitalisation et la notion d'une souillure tellurique de la plaie. Le diagnostic de tétanos est posé d'autant qu'il n'existe aucune vaccination ou sérothérapie antitétanique antérieure. Sa gravité est appréciée sur l'atteinte musculaire généralisée, l'âge et la période d'invasion brève.

Le patient est hospitalisé dans le service de réanimation. L'indice de gravité simplifiée (IGS II) est à 42. Le traitement initial associe une vaccination et une sérothérapie antitétanique, une mise à plat de la plaie (absence de corps étranger ou de pus), une antibiothérapie intraveineuse (Pénicilline G = 4 millions d'UI/j), une prévention des thromboses veineuses par héparine de bas poids moléculaire, une nutrition parentérale exclusive.

On sursoit à l'emploi de myorelaxants par voie générale et un traitement par baclofène est institué. Un cathéter 23G est introduit en intrathécal et monté au niveau de L1 après ponction entre L4 et L5. Le cathéter est ensuite tunnelisé sur 20 cm et extériorisé au niveau du flanc droit. Une dose de charge de 200 µg de baclofène est injectée le premier jour. Cette première injection a permis la disparition complète en moins d'une heure de l'hypertonie musculaire périphérique et des paroxysmes douloureux sans action cependant sur le trismus et la dysphagie. Le baclofène est ensuite perfusé en continu à la seringue électrique sur 24 heures. La posologie est adaptée deux fois par jour afin d'obtenir une disparition complète des paroxysmes et un relâchement suffisant des différents groupes musculaires pour permettre une mobilisation aisée et le lever au fauteuil. En cas de somnolence ou d'hypoventilation alvéolaire (fréquence respiratoire inférieure à 12 cycles par minute), la vitesse de perfusion du baclofène a été diminuée jusqu'à récupération d'un niveau de conscience normal et d'une fréquence respiratoire supérieure à 15 cycles par minute. La vitesse de perfusion était de nouveau augmentée en cas de réapparition d'une hypertonie musculaire ou de paroxysmes. Le traitement a été maintenu jusqu'à disparition durable de l'hypertonie musculaire.

Le patient est resté bradycarde (entre 50 et 70 battements par minute) tout au long du traitement sans retentissement hémodynamique. Aucun traitement myorelaxant adjuvant n'a été nécessaire et ce patient est resté en ventilation spontanée sous oxygénothérapie. La symptomatologie du tétanos s'est progressivement amendée avec disparition lente du trismus puis de la dysphagie. Le

cathéter intrathécal a été retiré à J11 par simple traction et la mise en culture bactériologique est restée stérile. Le patient a repris la marche avec aide et une alimentation orale à J12. Aucune complication infectieuse, thrombo-embolique ou cutanée n'est survenue durant le séjour. La sortie du service de réanimation a eu lieu à J14 vers le service de rééducation fonctionnelle.

#### **5.4 Traumatismes crâniens**

Quatre dossiers de patients ont donc pu être analysés

##### **5.4.1 Caractéristiques générales**

**Tableau VI : Caractéristiques générales**

<b>Patients</b>	<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>GCS</b>	<b>Antécédents</b>	<b>Spasticité</b>	<b>Troubles associés</b>
<b>1</b>	10	M	3	Néant	Généralisée aux 4 membres	Crises neurovégétatives
<b>2</b>	20	F	3	Néant	Généralisée aux 4 membres	Crises neurovégétatives
<b>3</b>	22	F	3	Néant	Généralisée aux 4 membres	Crises neurovégétatives
<b>4</b>	26	M	3	Néant	Généralisée aux 4 membres	Crises neurovégétatives

GCS = score de Glasgow à la prise en charge

Tous les sujets présentaient un traumatisme crânien sévère consécutif à un accident de la voie publique. L'évolution après arrêt ou diminution de la sédation était marquée par l'apparition de crises neurovégétatives associées à une spasticité diffuse rebelles aux traitements per os.

**Tableau VII**

<b>Patients</b>	<b>Traitements associés per os</b>	<b>Délai de mise en place du cathéter</b>
<b>1</b>	Propanolol (30 mg/j) Liorésal (60 mg/j)	6 semaines
<b>2</b>	Propanolol (60 mg/j) Liorésal (120 mg/j)	3 semaines
<b>3</b>	Propanolol (60 mg/j) Liorésal (120 mg/j)	18 jours
<b>4</b>	Propanolol (60 mg/j) Liorésal (120 mg/J)	3 semaines

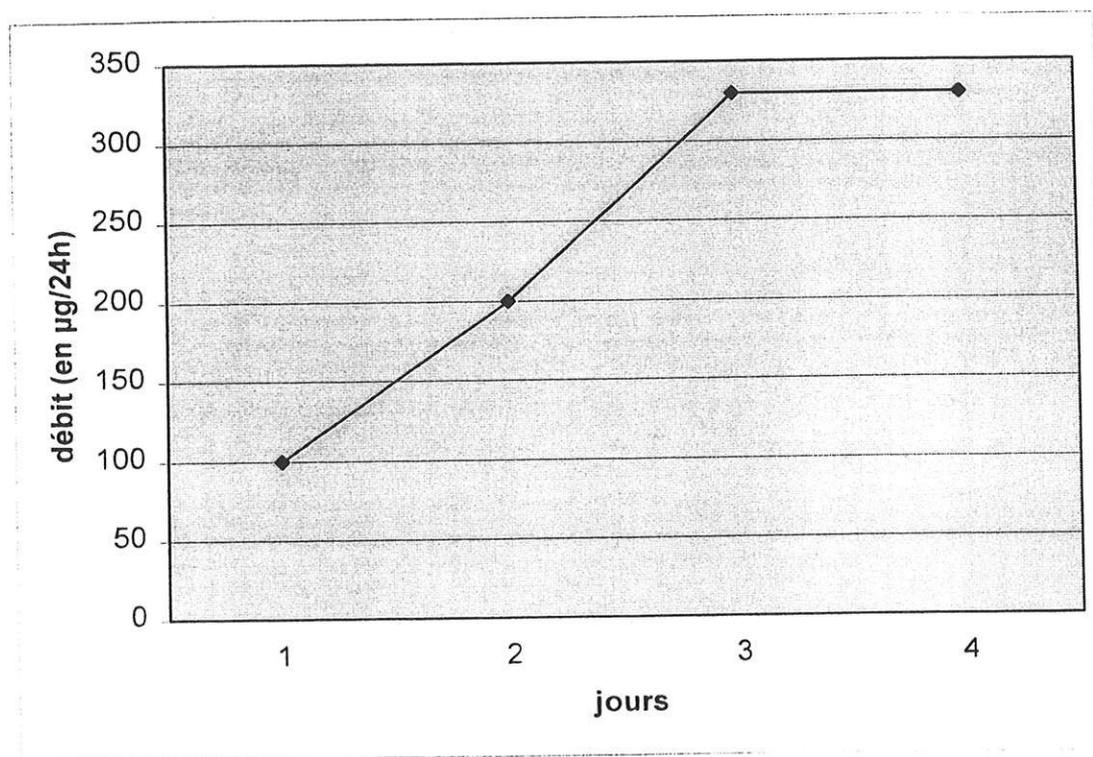
Tous les traitements par voie orale proposées à posologie maximale se sont révélés peu efficaces.

Par ailleurs, toutes les poses de cathéter et donc les administrations intrathécales de Baclofène étaient réalisées lors du séjour en réanimation précocément puisque ne dépassant pas les 6 premières semaines.

### 5.4.2 Aspect technique

L'ensemble des mises en place et des retraits de cathéters s'est déroulée sans incident notable.

### 5.4.3 Durée et posologie du traitement



**Figure 27 : Patient 1**

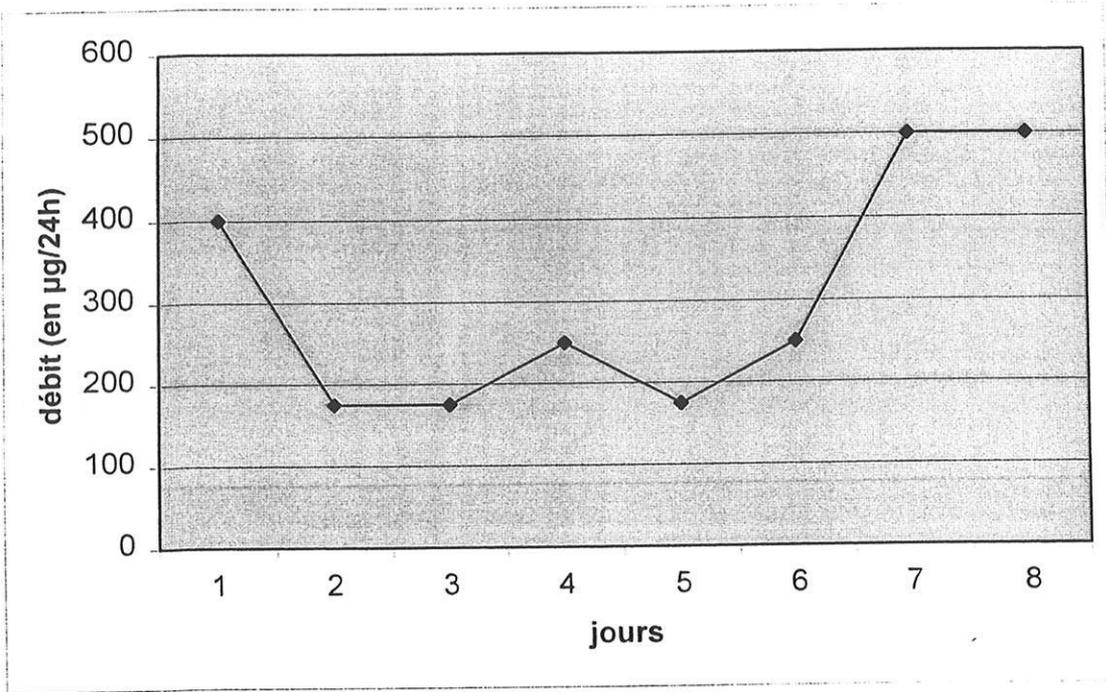


Figure 28 : Patient 2

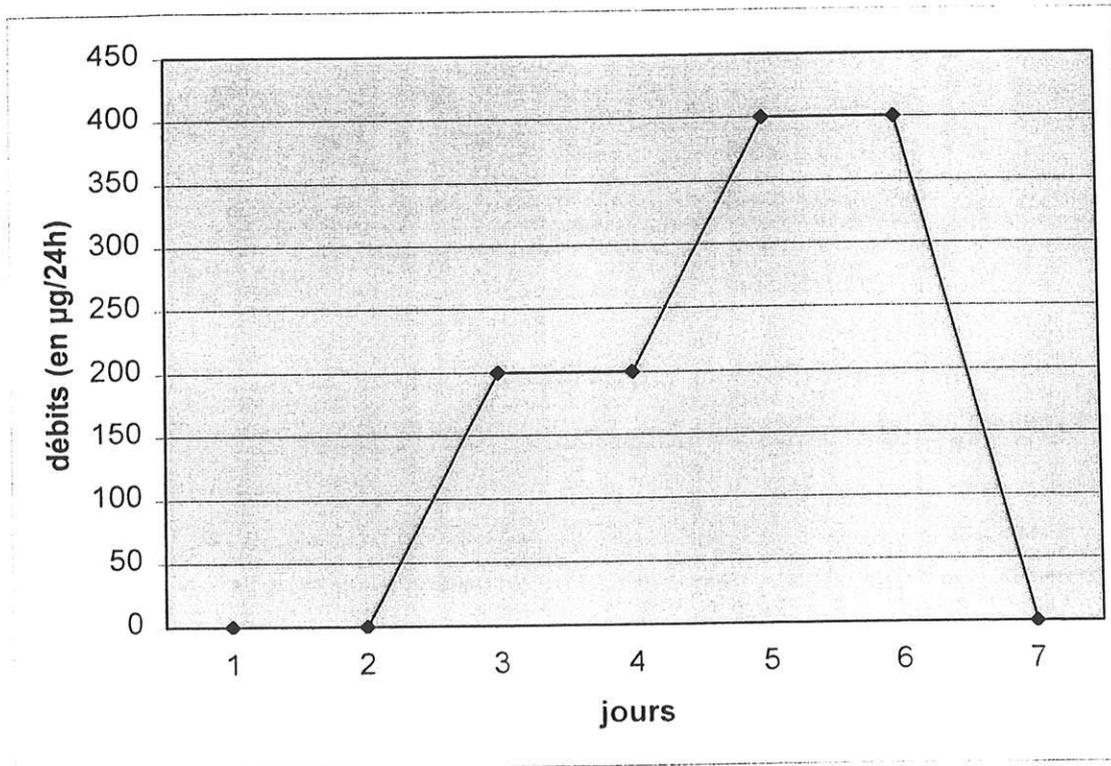
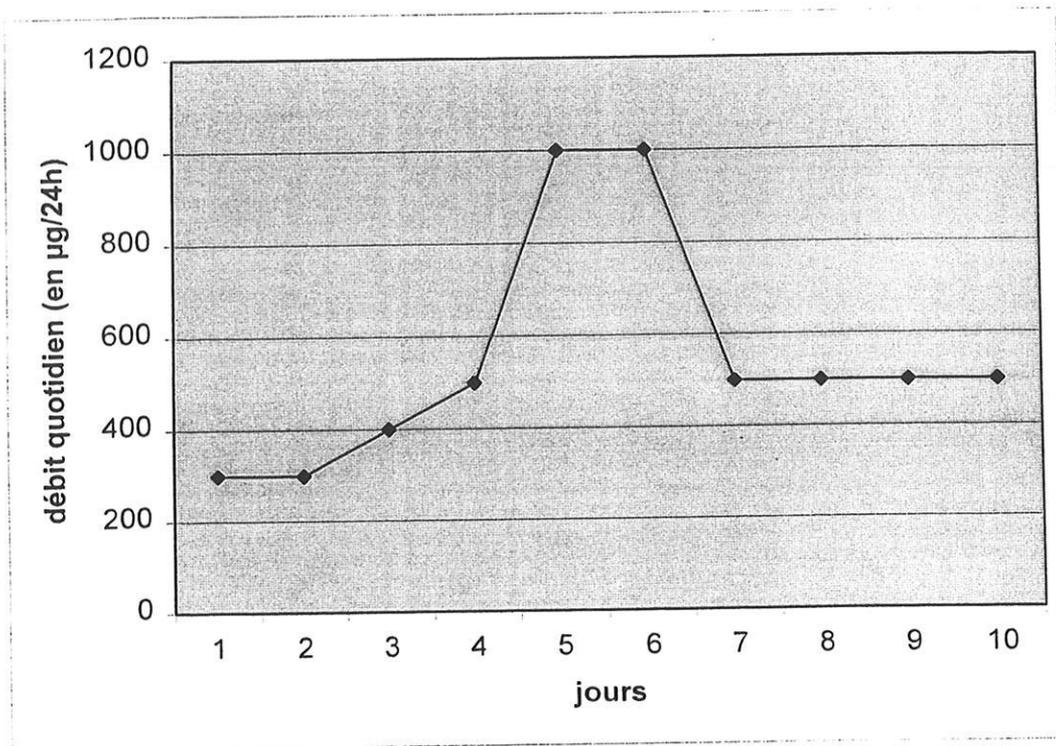


Figure 29 : Patient 3



**Figure 30 : Patient n°4**

#### 5.4.4 Résultats fonctionnels

Les 4 patients ont vu une disparition complète des réactions neurovégétatives et la spasticité au niveau des 4 membres s'est nettement améliorée.

En revanche, en phase précoce comme cela était le cas lors de l'instauration du traitement, aucune amélioration de l'éveil n'a été observée.

#### 5.4.5 Cas clinique

M. D (patient n°4), 26 ans, sans antécédent médical notable, est victime d'un accident de la voie publique en tant que conducteur ceinturé d'un véhicule léger à l'origine d'un traumatisme crânien sévère. L'examen neurologique initial objective un score de Glasgow (GCS) à 3. Le scanner cérébral réalisé dès l'admission met en évidence un œdème cérébral diffus modéré associé à des pétéchies hémorragiques multiples

diffuses. Le patient bénéficie donc initialement d'une assistance respiratoire et d'une neurosédation associant benzodiazépine et morphinique ainsi que d'une osmothérapie par mannitol face à une hypertension intracrânienne. Le scanner cérébral de contrôle réalisé à la 48<sup>ème</sup> heure note une majoration de l'œdème cérébral diffus et la persistance de pétéchies hémorragiques localisées au niveau pariétal droit et frontal gauche. La sédation est stoppée au 15<sup>ème</sup> jour. Une spasticité majeure des 4 membres apparaît alors associée à des crises neurovégétatives (tachycardie, sueurs profuses...) non contrôlées par du baclofène (120 mg/j) et du propranolol (60 mg/j) administrés par la sonde naso-gastrique. Au 21<sup>ème</sup> jour, face à l'inefficacité du traitement médicamenteux per os, un cathéter intrathécal est mis en place afin d'assurer une perfusion de baclofène continue.

En 24 heures, les crises neurovégétatives s'amendent et une nette diminution de la spasticité au niveau des membres inférieurs est notée. Le cathéter est retiré au bout de 10 jours (avant la sortie du patient du service de réanimation).

Les signes de dysautonomie reprennent alors et la spasticité au niveau des membres inférieurs se majore. Une pompe à baclofène programmable est alors mise en place au bloc opératoire de neurochirurgie un mois après afin d'assurer une perfusion continue au long cours. La dose de baclofène quotidienne délivrée a été progressivement augmentée à 750 µg/j.

Six mois après l'accident, on note des signes de réveil et une alimentation par voie orale a été réintroduite. Des crises neurovégétatives sporadiques étaient alors observées et la spasticité des membres inférieurs étant réduite, une physiothérapie active et passive était réalisable. Par ailleurs, il persistait toujours une spasticité des membres supérieurs avec rétraction tendineuse au niveau des deux coudes et un ostéome au niveau du coude droit.

## **6 - DISCUSSION**

## **6.1 Baclofène intrathécal dans le cadre des tests**

La réalisation de ces tests est sous-tendue par la sélection des sujets bénéficiaires de la mise en place d'une pompe à baclofène afin d'administrer le médicament au long cours dans le cadre de spasticités chroniques sévères secondaires aux lésions médullaires de la SEP ou post-traumatiques, chez les infirmes moteurs cérébraux voire dans certaines maladies neurodégénératives du fait d'une efficacité remarquable au long terme.

Habituellement, l'efficacité thérapeutique du baclofène est évaluée en réalisant des injections en bolus par ponctions lombaires ou sur site. La réduction de la spasticité peut alors être jugée minime et le sujet, non-répondeur, considéré comme potentiellement non amélioré par une perfusion chronique de baclofène intrathécal.

Or, certains patients peuvent ne pas répondre au test tout en étant bénéficiaire d'une administration au long cours de baclofène pour différentes raisons.

L'une des principales raisons est liée au fait qu'un bolus unique de baclofène dans l'espace sous-arachnoïdien, compte-tenu d'une concentration élevée, ne permet pas une diffusion optimale du produit le long de la moëlle épinière. Ce type d'injections, pour peu qu'elles soient itératives, n'est pas non plus dénué d'inconfort pour le patient et d'effets secondaires consécutifs aux multiples brèches dure-mériennes.

L'alternative proposée par la technique décrite permet tout d'abord une administration continue de baclofène avec une efficacité remarquable comme l'atteste les résultats de cette série. Ce type d'administration permet de délivrer des solutions de baclofène diluées (le plus souvent à 25 ou à 40 µg/ml) sur un temps plus long permettant, de par le mode d'action des médicaments dans le LCR une meilleure diffusion dans l'espace sous-arachnoïdien évitant le biais sus-cité.

De par la distribution rostro-caudale de la solution, les effets centraux du baclofène peuvent également être évités pour les patients en les installant, comme cela était réalisé chez nos patients, en position demi-assise.

En effet, dans notre étude, tous les effets indésirables observés lors des tests, sont mineurs et liés à des surdosages, rapidement régressifs (en quelques heures) lors des diminutions du débit d'administration sans nécessité d'antagonisation. Ce caractère dynamique permet une réversibilité du test conférant une sécurité accrue aux sujets testés. Ce type d'administration s'apparente à une véritable titration du produit délivré dans l'espace intra-thécal pouvant permettre d'atteindre des niveaux médullaires plus céphaliques qu'un bolus classique avec une plus grande innocuité.

Les autres alternatives thérapeutiques face à une spasticité rebelle à tout traitement médicamenteux sont représentés par des techniques chirurgicales occasionnant des destructions irréversibles soit périphériques avec les neurotomies et les neurectomies, soit centrales avec les rhizotomies postérieures sélectives. D'où, lorsque le cas le permet, l'importance de mettre en place des pompes à baclofène, qui conservent un caractère réversible malgré le coût engendré.

Dans un contexte où la pression économique se fait de plus en plus forte sur le système de l'offre de soins, peu d'analyses médico-économiques existent sur le sujet (en sachant que celles réalisées dans le système anglosaxon, peu nombreuses, sont difficilement transposables). Detournay et al. ont réalisé une étude de ce type sur 22 patients implantés présentant une spasticité d'origine essentiellement spinale (77% de l'effectif) ; les résultats obtenus témoignent d'une amélioration notable de la qualité de vie des patients (échelle de qualité de vie EuroQol\*) avec en contre-partie une augmentation des coûts annuels moyen de prise en charge de 70% pour l'assurance maladie [21]. La qualité de la sélection se doit donc d'être irréprochable renforçant ainsi l'intérêt de la technique présentée qui semble être celle qui se rapproche le plus des conditions d'administration offerte par les pompes.

## 6.2 Tétanos

De par ses propriétés pharmacologiques, le baclofène constitue un « antagoniste » idéal de la toxine tétanique.

Dans la série analysée, les patients présentaient des formes sévères nécessitant, selon une prise en charge classique, l'emploi de médicaments myorelaxants.

Le baclofène intrathécal, délivré selon les modalités présentées, a permis d'obtenir un contrôle satisfaisant des contractures sans ou avec de petites quantités de médicaments myorelaxants associés dans la plupart des cas. La conséquence directe de cet effet est représentée par la faible nécessité de ventilation mécanique (2 patients sur 5), voir par une durée d'assistance respiratoire courte compte-tenu de la pathologie et du terrain sous-jacent. La tolérance hémodynamique a été excellente dans tous les cas.

Les effets cliniques étant dose-dépendants, les posologies nécessaires afin d'obtenir l'effet recherché variaient de manière inter et intra-individuelles nécessitant parfois des adaptations posologiques importantes d'un jour sur l'autre. Cette situation, difficile en terme d'adaptation médicamenteuse, a semblé être bien contrôlée par l'administration continue avec les dilutions utilisées.

Dans notre étude, les effets indésirables rencontrés chez les sujets atteints de tétanos généralisés et traités par du baclofène par voie intrathécale sont quasi-inexistants (une bradycardie pour l'ensemble des patients). Cet élément semble différer des séries publiées dans la littérature, qui décrivent pour la plupart, malgré un faible effectif, des effets indésirables majeurs liés à un surdosage en baclofène, régressif parfois par simple antagonisation mais nécessitant de temps en temps un placement sous assistance ventilatoire.

Saissy et al., dans une série de 10 patients soignés en Afrique et bénéficiant d'injections itératives de baclofène intrathécal dont la posologie et la fréquence d'administration étaient adaptées aux caractéristiques du patient, objectivent 5 cas de dépression respiratoire. Deux ont été traité par la simple utilisation de flumazénil et 3 ont nécessité une ventilation mécanique du fait de cet effet indésirable [63].

Engrand et al., dans une zone inter-tropicale, sur une série de 14 patients qui avaient bénéficié de bolus et de la mise en place d'un cathéter non tunellisé, 3 patients ont présenté une méningite d'évolution favorable après retrait du cathéter et antibiothérapie adaptée [27].

La plupart des publications concernant les cas de tétanos généralisés ayant été réalisées dans des pays en voie de développement, le fait de mettre en place un cathéter intrathécal semble pouvoir constituer une porte d'entrée infectieuse. Cependant, la tunellisation du cathéter semble constituer une solution anti-infectieuse intéressante à évaluer dans des structures ne bénéficiant pas des moyens matériels similaires à ceux qui nous sont dévolus

Chez nos patients, la mise en place du cathéter a été réalisée précocément (dans les heures suivant l'admission). La perfusion de baclofène était réalisée en suivant.

Les cathéters lors du retrait n'était pas systématiquement mis en culture. Aucun problème infectieux secondaire patent n'est apparu.

Aucun patient n'est décédé durant le séjour en réanimation ce qui, malgré le faible effectif constitue un très bon résultat au vu des des taux de mortalité habituels des formes sévères de tétanos qui peuvent atteindre 50% dans les pays développés le plus souvent liés aux traitements sédatif et myorelaxant par voie générale indispensables pour juguler la symptomatologie musculaire (complications de la ventilation mécanique, infections nosocomiales, escarres, phlébite, ...).

En effet, les benzodiazépines utilisées par voie intraveineuse ont une posologie difficile à adapter si le patient n'est pas sous respirateur en raison du risque

de dépression respiratoire. De plus, la diminution du métabolisme des benzodiazépines chez le sujet âgé est souvent responsable d'une accumulation du produit majorant les durées de ventilation et donc d'hospitalisation en réanimation. L'utilisation des curares qui permettent une relaxation musculaire optimale ne se conçoit que chez des patients ventilés et semble grévé d'une morbidité notable.

### **6.3 Traumatismes crâniens**

La spasticité et les troubles neurovégétatifs sont des phénomènes fréquents suite à un traumatisme cranien grave. Les médicaments administrés classiquement par voie orale que ce soit le baclofène ou les bêta-bloquants se révèlent souvent peu efficace.

D'où l'intérêt de l'administration intrathécale de baclofène dans le traitement des spasticités cérébrales d'origine post-traumatiques, comme le rapportent les études de Meythaler et al. [46]. Dans une première étude randomisée, ces auteurs avaient démontré que la spasticité et la dystonie chez des patients présentant une hypertonie musculaire secondaire à une lésion cérébrale posttraumatique étaient contrôlées par des injections en bolus de baclofène intrathécal. La reproductibilité de l'efficacité de ces tests les a conduit à étudier la faisabilité de l'administration intrathécale continue en implantant 12 patients d'un âge moyen de 28 ans présentant une spasticité sévère et progressive associée à une dystonie rebelle au traitement médical du fait de la survenue d'effets indésirables. Neuf de ces patients présentaient une lésion post-traumatique et trois, une lésion secondaire à une ischémie cérébrale. Chez tous les patients, avec un suivi minimum de 3 mois, l'administration intra-thécale de baclofène a apporté une réduction statistiquement significative de l'hypertonie des membres supérieurs et des membres inférieurs, ainsi qu'une réduction de la fréquence des spasmes et a ainsi contribué à améliorer leur capacité fonctionnelle. Les auteurs

ne rapportent aucun effet secondaire ni aucune complication associée avec le traitement.

Cependant, de par la diffusion préférentielle du produit en zone caudale, l'efficacité de la technique est moins marquée au niveau des membres supérieurs. Le cathéter intrathécal doit donc être en cas de spasticité supraspinale liée à un traumatisme crânien monté plus haut en cas d'atteinte des membres supérieurs et/ou de dystonie (Meythaler, 1999), avec une extrémité du cathéter se projetant en région médiothoracique ou cervicale ; ce point reste discuté et aucun argument formel n'est rapporté dans la littérature ; cependant, la lésion générant la spasticité étant intracérébrale, certains vont jusqu'à proposer l'administration intraventriculaire de Baclofène. Par ailleurs, la plupart des publications [46,57] note des doses utilisées pour les traumatismes crâniens nettement supérieures au long cours comparativement aux posologies administrées en cas de spasticité spinale. Bien que concernant une petite série, la posologie efficace moyenne dans les traumatismes crâniens dans notre étude est de 330 µg/24h .

Peu d'études sont parues sur l'administration précoce de baclofène intrathécal chez le traumatisé crânien. Cuny et al. ont mis en évidence une disparition complète des crises neurovégétatives chez 4 patients au 6<sup>ème</sup> jour de traitement avec une récurrence des crises à la fin de la période de test chez 3 d'entre eux [18 ]. Becker et al. ont donc les premiers noté la remarquable efficacité du baclofène intrathécal sur les crises neurovégétatives. Ils ont confirmé leur impression par une série de 6 patients en notant une amélioration spectaculaire chez 5 d'entre eux pourtant soumis précédemment à un traitement maximaliste par voie orale. Le délai de mise en place de la pompe variait de 4 à 24 mois et les auteurs avaient décidé d'instaurer ce type de traitement uniquement chez les patients «stabilisés »[13]. D'où l'idée de François et al d'appliquer la technique décrite dans notre étude en neurotraumatologie, à une phase plus précoce afin de limiter au maximum les désordres neurovégétatifs [29 ].

Les conséquences de cette efficacité paraissent évidentes, en terme de durée d'intubation ou de nombre de complications liés à la réanimation. Cependant, elles n'ont jamais clairement été mise en évidence à ce jour. L'intérêt du contrôle des phénomènes dysautonomiques semble fortement s'apparenter au contrôle des agressions cérébrales secondaires d'origine systémiques. En effet, Baguley et al., dans une étude rétrospective ont comparé une population de 35 traumatisés crâniens sévères (groupe 1) présentant des manifestations neurovégétatives à un groupe contrôle de 35 patients (groupe 2) également traumatisés crâniens graves sans signe neurovégétatif. La température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire étaient plus élevées dans le groupe 1. La durée d'hospitalisation était augmentée dans le groupe dysautonomie (270 jours vs 70 jours) et les sujets du même groupe nécessitent une rééducation plus longue. D'où l'hypothèse des auteurs de tenter de diminuer la fréquence des crises afin de diminuer la morbidité des patients [12].

Dans notre série, l'efficacité du baclofène s'est révélée importante puisqu'abolissant complètement l'ensemble des réactions neurovégétatives et réduisant de manière conséquente la spasticité de tous les patients au niveau des 4 membres sans complication associée.

Le traumatisé crânien présente outre les complications habituelles de l'administration de baclofène un risque majoré de crises d'épilepsie. Ces crises semblent favorisées par l'injection de fortes doses en bolus [59]. Aucun de nos patients n'a cliniquement été victime de cet aléa.

Un des principaux avantages est la facilité d'utilisation de cette approche thérapeutique en milieu de soins intensifs ou de réanimation sur des patients présentant des lésions associées et souvent difficilement transportables dans un bloc opératoire permettant une utilisation précoce avant la mise en place d'une pompe.

#### **6.4 Limites de l'étude**

L'aspect descriptif sans groupe contrôle et rétrospectif représentent la principale limite de travail de mise en valeur de la technique.

Les effectifs quoique conséquents dans le domaine de la pathologie chronique, sont limités dans le domaine du tétanos et de la neurotraumatologie. Ceci est principalement lié à la faible prévalence de tétanos en France et aux indications, bien ciblées, de la technique dans les traumatismes crâniens.

De plus, il semble ,d'un point de vue éthique, difficile de randomiser des sujets présentant des affections aussi lourdes

## **7 - CONCLUSION**

L'administration de baclofène intrathécal au long cours est actuellement reconnue comme une technique de référence dans le traitement des patients présentant des spasticités invalidantes chroniques par le biais de pompe, le plus souvent programmables permettant une délivrance continue de produit au long cours . Ce traitement est conservateur, non invasif, réversible, sélectif et source d'amélioration de la qualité de vie pour la majorité des patients préalablement bien sélectionnés. Le taux de complication est faible sous réserve d'une technique irréprochable. Un tel programme doit être appuyé par une équipe médicale multidisciplinaire bien organisée compte-tenu de la difficulté de prise en charge de ces patients nécessitant une expertise diversifiée.

La technique décrite dans cette étude semble, au vu de la littérature et des résultats obtenus, pouvoir être considérée comme très utile à la fois chez les sujets présentant une spasticité chronique et devant être testé, mais également chez ceux ayant bénéficié d'un test au baclofène réalisé sous une autre forme et se révélant « négatif », afin de ne pas priver ces patients, à tort, des bénéfices de ce traitement.

Dans le cadre du tétanos, malgré les controverses, l'injection intrathécale de baclofène, en particulier avec une administration au long cours, facilement réversible et ajustable, semble constituer un traitement à la fois efficace et permettant d'éviter un bon nombre de complications inhérentes aux traitements « classiques » du tétanos.

Quant à la place de cette technique sur les traumatismes crâniens présentant une spasticité sévère associée à des crises neurovégétatives, il apparaît, au vu de ces données, qu'elle constitue, de part sa facilité d'utilisation et d'installation (au lit du malade), ses propriétés (mimant une pompe à baclofène) et son efficacité, une technique à privilégier dans un environnement de réanimation.

# 8 - ANNEXES

## **Score d'Ashworth**

- 1 Tonus musculaire normal
- 2 Augmentation du tonus (hypertonie légère)
- 3 Tonus plus important avec rétraction (mobilisation facile)
- 4 Pas de mobilisation active possible
- 5 Pas de mobilisation passive possible

## **Echelle de cotation des contractures de Penn**

- 0 Absence de contracture
- 1 Pas de contracture spontanée, une forte stimulation déclenche les contractures
- 2 Contractures spontanées occasionnelles et facilement induites
- 3 Entre 1 et 10 contractures spontanées par heure
- 4 Plus de 10 contractures spontanées par heure

# Score de Glasgow

## **Ouverture des yeux :**

- 4 – Spontanée
- 3 - Au bruit
- 2 – A la douleur
- 1 – Absence

## **Réponse verbale :**

- 5 – Orientée
- 4 – Confuse
- 3 – Inappropriée (mots)
- 2 – Incompréhensible (sons)
- 1 – Absence

## **Motrice (meilleure réponse) :**

- 6 – Sur ordre
- 5 – Orientée
- 4 – Evitement
- 3 – Décortication (flexion)
- 2 – Décérébration (extension)
- 1 – Absence

Le score de Glasgow est obtenu en additionnant les 3 chiffres obtenus. La normale est à 15.

## **9 - BIBLIOGRAPHIE**

1. Ahuja S. Baclofen. *Analytical Profiles of Drug Substances* 1985 ; 14 : 527-548.
2. Albright AL, Cervi A, Singletary J. Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. *JAMA* 1991; 265 : 1418-22.
3. Albright AL, Barron WB, Fasick MP, et al. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. *JAMA* 1993; 270 : 2475-7.
4. Albright AL. Intrathecal baclofen in cerebral palsy movement disorders. *J Child Neurol* 1996; 11 Suppl 1 : S29-S35.
5. Albright AL. Baclofen in the treatment of cerebral palsy. *J. Child Neurol.* 1996 ; 11 : 77-83.
6. Albright AL, Barry MJ, Painter MJ, Shultz B. Infusion of intrathecal baclofen for generalized dystonia in cerebral palsy. *J. Neurosurg.* 1998; 88 : 73-6.
7. Albright AL, Shultz BL. Plasma baclofen levels in children receiving continuous intrathecal baclofen infusion. *J. Child Neurol.* 1999; 14 : 4089.
8. Albright AL, Gilmartin R, Swift D, et al. Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. *J. Neurosurg.* 2003; 98 : 291-5.
9. Anderson KJ, Farmer JP, Brown K. Reversible coma in children after improper baclofen pump insertion. *Paediatr. Anaesth.* 2002; 12 : 454-60.

10. Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, et al. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and longterm follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1996; 77 : 35-9.
11. Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, et al. Pharmacological management of Dysautonomia following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2004;18:409-17.
12. Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, et al. Dysautonomia after traumatic brain injury : a forgotten syndrome? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999 ; 67 : 39-43
13. Becker R, Sure U, Petermeyer M et al. Continuous intrathecal baclofen infusion alleviates autonomic dysfunction in patients with severe supraspinal spasticity. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1999;66 : 114-125
14. Becker R, Alberti O, Bauer BL. Continuous intrathecal baclofen infusion in severe spasticity after traumatic or hypoxic brain injury. *J. Neurol.* 1997;244:160-6.
15. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL et al. Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* 1980; 283 : 92-94.
16. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL. Characteristics of GABA B receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. *Br.J. Pharmacol.* 1983 ; 78 : 191-206.

17. Coffey JR, Cahill D, Steers W, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin : results of a long-term multicenter study. *J. Neurosurg.* 1993 ; 78 : 226-32.
18. Cuny E. [Intrathecal baclofen and traumatic brain injury. A review]. *Neurochirurgie* 2003;49:289-92.
19. Davies J. Selective depression of synaptic excitation in cat spinal neurons by baclofen : an iontophoretic study. *Br. J. Pharmacol.* 1981 ; 72 : 373-381.
20. Demaziere J, Saissy JM, Vitris M, et al. Intermittent intrathecal baclofen for severe tetanus. *Lancet* 1991;337:427.
21. Detournay B, Pechevis M, Mane M, et al. Evaluation médico-économique du baclofène intrathécal chez les patients présentant une spasticité chronique sévère. *Ann. Réadaptation Méd. Phys.* 1998 ; 41 : 491-7
22. Dressnandt J, Weinzierl FX, Tolle TR, et al. Acute overdose of intrathecal baclofen. *J Neurol* 1996 ; 243 : 482-3.
23. Dressnandt J, Konstanzer A, Weinzierl FX, et al. Intrathecal baclofen in tetanus: four cases and a review of reported cases. *Intensive Care Med.* 1997 ; 23 : 896-902.
24. Emery E. [Intrathecal baclofen. Literature review of the results and complications]. *Neurochirurgie* 2003;49 : 276-88.
25. Engrand N. [Continuous intrathecal baclofen in a case of generalized tetanus]. *Presse Med.* 1998;27:215.

26. Engrand N, Guerot E, Rouamba A, Vilain G. The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus. *Anesthesiology* 1999;90:1773-6.
27. Engrand N, Van De PP, Vilain G, Benhamou D. Intrathecal baclofen for severe tetanus in a pregnant woman. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001;18:261-3.
28. Francois B, Clavel M, Desachy A, et al. [Continuous intrathecal injection of baclofen in generalized tetanus. A therapeutic alternative]. *Presse Med.* 1997 ; 26 : 1045-7.
29. Francois B, Vacher P, Roustan J, et al. Intrathecal baclofen after traumatic brain injury : early treatment using a new technique to prevent spasticity. *J. Trauma* 2001;50 : 158-61.
30. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol* 2000;15:71-7.
31. Green LB, Nelson VS. Death after acute withdrawal of intrathecal baclofen: case report and literature review. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1600-4.
32. Grenier B, Mesli A, Cales J, et al. [Severe hyperthermia caused by sudden withdrawal of continuous intrathecal administration of baclofen]. *Ann; Fr. Anesth. Reanim.* 1996;15:659-62.
33. Kadyan V, Clairmont AC, George RJ, Johnson EW. Intrathecal baclofen for spasticity management in Rett syndrome. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2003;82:560-2.

34. Khorasani A, Peruzzi WT. Dantrolene treatment for abrupt intrathecal baclofen withdrawal. *Anesth. Analg.* 1995;80:1054-6.
35. Kroin JS, Penn RD, Beissinger RL, Arzbaeher RC. Reduced spinal reflexes following intrathecal baclofen in the rabbit. *Exp Brain Res* 1984;54:191-4.
36. Kroin JS, Ali A, York M, Penn RD. The distribution of medication along the spinal canal after chronic intrathecal administration. *Neurosurgery* 1993;33:226-30.
37. Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdie JC, et al. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg* 1990;72:393-402.
38. Lazorthes Y, Sallerin B, Verdie JC, et al. [Treatment of spasticity with the intrathecal administration of baclofen]. *Neurochirurgie* 1998;44:201-8.
39. Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderoth B. Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain* 2004;8:377-83.
40. Lyew MA, Mondy C, Eagle S, Chernich SE. Hemodynamic instability and delayed emergence from general anesthesia associated with inadvertent intrathecal baclofen overdose. *Anesthesiology* 2003;98:265-8.
41. Marquardt G, Lorenz R. Intrathecal baclofen for intractable spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999;246:619-20.

42. Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC. Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 May; 84(5) : 638-42.
43. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC et al. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke*. 2001 Sep. 32 (9) : 2099-109
44. Meythaler JM, McCary A, Hadley MN et al. Prospective assessment of continuous intrathecal infusion of baclofen for spasticity caused by acquired brain injury : a preliminary report. *J Neurosurg* 87 : 415 - 419, 1997
45. Meythaler JM, DeVivo MJ, Hadley M. Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:461-6.
46. Meythaler JM, McCary A, Hadley MN. Prospective assessment of continuous intrathecal infusion of baclofen for spasticity caused by acquired brain injury: a preliminary report. *J Neurosurg* 1997;87:415-9.
47. Muller H, Borner U, Zierski J, Hempelmann G. Intrathecal baclofen in tetanus. *Lancet* 1986;1:317-8.
48. Murphy NA, Irwin MC, Hoff C. Intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: efficacy and complications. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1721-5.
49. Naveira FA, Speight KL, Rauck RL, Carpenter RL. Meningitis after injection of intrathecal baclofen. *Anesth Analg* 1996;82:1297-9.

50. Parke B, Penn RD, Savoy SM, Corcos D. Functional outcome after delivery of intrathecal baclofen. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:302.

51. Pellanda A, Caldiroli D, Vaghi GM, Bonelli S. Treatment of severe tetanus by intrathecal infusion of baclofen. *Intensive Care Med* 1993;19:59.

52. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984;1:1078.

53. Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet* 1985;20;2:125-7.

54. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989;320:1517-21.

55. Penn RD. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *J Neurosurg* 1992;77:236-40.

56. Penn RD, York MM, Paice JA. Catheter systems for intrathecal drug delivery. *J Neurosurg* 1995;83:215-7.

57. Rawicki B. Treatment of cerebral origin spasticity with continuous intrathecal baclofen delivered via an implantable pump : longterm follow-up review of 18 patients. *J Neurosurg* 1999 ; 91 : 733-736.

58. Reeves RK, Stolp-Smith KA, Christopherson MW. Hyperthermia, rhabdomyolysis, and disseminated intravascular coagulation associated with baclofen pump catheter failure. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:353-6.

59. Riffici C, Kofler M, Kronenberg M et al. Intrathecal baclofen application in patients with supraspinal spasticity secondary to severe traumatic brain injury. *Funct Neurol* 1994 ; 9 : 29-34.

60. Roberts AG, Graves CR, Konrad PE, et al. Intrathecal baclofen pump implantation during pregnancy. *Neurology* 2003;61:1156-7.

61. Saissy JM, Raux O, Gohard R, Diatta B. Severe tetanus and intrathecal baclofen. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:183-4.

62. Saissy JM, Vitris M, Demaziere J, et al. Flumazenil counteracts intrathecal baclofen-induced central nervous system depression in tetanus. *Anesthesiology* 1992;76:1051-3.

63. Saissy JM, Demaziere J, Vitris M, et al. Treatment of severe tetanus by intrathecal injections of baclofen without artificial ventilation. *Intensive Care Med* 1992;18:241-4.

64. Sallerin-Caute B, Lazorthes Y, Monsarrat B, et al. CSF baclofen levels after intrathecal administration in severe spasticity. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:363-5.

65. Sallerin B, Lazorthes Y. [Intrathecal baclofen. Experimental and pharmacokinetic studies]. *Neurochirurgie* 2003;49:271-5.

66. Saltuari L, Schmutzhard E, Kofler M, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity due to severe brain injury. *Lancet* 1989;2:503-4.

67. Sampson FC, Hayward A, Evans G, et al. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity. *J Neurosurg* 2002;96:1052-7.
68. Schmit BD, Gaebler-Spira D. Mechanical measurements of the effects of intrathecal baclofen dosage adjustments in cerebral palsy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:33-41.
69. Silbernt PL, Stolp-Smith KA. Intrathecal baclofen in tetanus: alternative methods of administration. *Anesthesiology* 1993;79:199-200.
70. Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, et al. Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1893-7.
71. Vaidyanathan S, Soni BM, Oo T, et al. Delayed complications of discontinuation of intrathecal baclofen therapy: resurgence of dyssynergic voiding, which triggered off autonomic dysreflexia and hydronephrosis. *Spinal Cord* 2004;..
72. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625-30.
73. Van Schaeybroeck P, Nuttin B, Lagae L, et al. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: a prospective placebo-controlled, double-blind study. *Neurosurgery* 2000;46:603-9.

74. Wuis EW, Dirks RJM, Vree TB et al. High performance liquid chromatographic analysis of baclofen in plasma and urine of man after precolumn extraction and derivatization with O-phthalaldehyde. *J Chrom* 1985 ; 337 : 341-350.

75. Yeh RN, Nypaver MM, Deegan TJ, Ayyangar R. Baclofen toxicity in an 8-year-old with an intrathecal baclofen pump. *J Emerg Med* 2004;26:163-7.

76. Young MA. Intrathecal baclofen: not all spasticity is bad. *JAMA* 1991;266:66.

77. Zed PJ, Stiver HG, Devonshire V, et al. Continuous intrathecal pump infusion of baclofen with antibiotic drugs for treatment of pump-associated meningitis. Case report. *J Neurosurg* 2000;92:347-9.

# PLAN

<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>2 GENERALITES.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Rappels neurophysiologiques.....</b>	<b>23</b>
2.1.1 Bases neurophysiologiques.....	23
2.1.2 Inhibition et facilitation pré synaptique.....	23
2.1.3 Le système GABAergique.....	25
2.1.4 Le liquide céphalo-rachidien.....	26
2.1.4.1 Généralités.....	26
2.1.4.2 Facteurs de distribution des médicaments.....	29
2.1.5 Anatomie fonctionnelle et neuropharmacologie de la spasticité.....	31
<b>2.2 Principes pharmacologiques du baclofène.....</b>	<b>31</b>
2.2.1 Mode d'action.....	31
2.2.2 Données pharmacocinétiques.....	34
2.2.3 Aspects galéniques.....	34
2.2.4 Posologie.....	35
2.2.5 Effets indésirables.....	35
2.2.6 Surdosage.....	37
2.2.7 Syndrome de sevrage.....	37
<b>2.3 La voie intrathécale.....</b>	<b>38</b>
2.3.1 Intérêt.....	38
2.3.2 Pharmacocinétique du Baclofène intrathécal.....	39
2.3.3 Aspects techniques.....	40
2.3.3.1 Baclofène test.....	40
2.3.3.2 Baclofène à visée thérapeutique.....	40

<b>2.4 Indications thérapeutiques du baclofène intrathécal.....</b>	<b>46</b>
2.4.1 Spasticité d'origine médullaire.....	46
2.4.2 Traumatisme crânien.....	47
2.4.2.1 Spasticité précoce et crises neurovégétatives.....	48
2.4.2.2 Spasticité secondaire.....	48
2.4.3.3 Objectifs du traitement.....	48
2.4.3 Infirmité motrice cérébrale.....	50
2.4.4 Tétanos.....	50
2.4.5 Sclérose en plaque.....	52
2.4.6 Autres indications.....	53

### **3 BUTS DE L'ETUDE.....54**

### **4 PATIENTS ET METHODES.....56**

<b>4.1 Type d'étude.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2 Population de l'étude.....</b>	<b>57</b>
4.2.1 Critères d'inclusion.....	57
4.2.2 Critères d'exclusion.....	57
<b>4.3 Méthodes.....</b>	<b>57</b>
4.3.1 Recueil des données.....	57
4.3.2 Patients « testés ».....	58
4.3.3 Patients ayant bénéficié du baclofène à visée thérapeutique.....	59
<b>4.4 Description technique.....</b>	<b>59</b>

<b>5 RESULTATS.....</b>	<b>63</b>
<b>5.1 Dossiers analysables.....</b>	<b>64</b>
<b>5.2 Tests au baclofène.....</b>	<b>64</b>
5.2.1 Caractéristiques démographiques.....	64
5.2.2 Indications.....	65
5.2.3 Localisation de la spasticité.....	65
5.2.4 Traitements anti-spastiques associés.....	67
5.2.5 Aspects techniques.....	67
5.2.6 Résultats fonctionnels.....	68
5.2.7 Débits efficaces.....	70
5.2.8 Durée du test.....	72
5.2.9 Effets indésirables associés lors de la réalisation des tests.....	73
5.2.10 Suivi.....	74
5.2.11 Cas clinique.....	75
<b>5.3 Tétanos.....</b>	<b>76</b>
5.3.1 Caractéristiques générales.....	76
5.3.2 Durée de ventilation.....	77
5.3.3 Durée d'hospitalisation.....	78
5.3.4 Posologies.....	78
5.3.5 Résultats fonctionnels.....	81
5.3.6 Effets indésirables.....	82
5.3.7 Cas clinique.....	82
<b>5.4 Traumatismes crâniens.....</b>	<b>84</b>
5.4.1 Caractéristiques générales.....	84
5.4.2 Aspect technique.....	86
5.4.3 Durée et posologie du traitement.....	86

5.4.4 Résultats fonctionnels.....	88
5.4.5 Cas clinique.....	88

## **6 DISCUSSION.....90**

6.1 Baclofène intrathécal dans le cadre des tests.....	91
6.2 Tétanos.....	93
6.3 Traumatismes craniens.....	95
6.4 Limites de l'étude.....	98

## **7 CONCLUSION.....99**

## **8 ANNEXES.....101**

## **9 BIBLIOGRAPHIE.....104**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **Perfusion temporaire de baclofène intrathécal : Une nouvelle approche diagnostique et thérapeutique**

### **RESUME**

**Introduction** : L'administration de baclofène intrathécal constitue actuellement une référence dans le traitement de la spasticité chronique invalidante dans diverses cadres étiologiques.

**But de l'étude** : Evaluer le caractère innovant d'une nouvelle technique d'administration de baclofène intrathécal utilisée dans diverses situations : tests avant la mise en place de pompe pour une administration au long cours, traitement du tétanos généralisé, utilisation précoce en traumatologie crânienne.

**Patients et méthodes** : Tous les patients ayant bénéficiés de la technique, décrite dans ce travail, hospitalisés en réanimation polyvalente au CHU de Limoges ont été inclus. Trois groupes ont été distingués : tests, tétanos et traumatismes crâniens. Pour chaque patient, ont été colligées les caractéristiques générales, les antécédents, les autres traitements à visée antispastique associés, les résultats fonctionnels, les effets indésirables, le suivi d'une éventuelle implantation, la posologie et la durée de ce traitement.

**Résultats** : Vingt-cinq dossiers ont été étudiés (16 tests, 5 tétanos, 4 traumatismes crâniens). Aucun effet indésirable majeur n'est apparu quel que soit le groupe. Quinze sujets sur 16 testés ont été considérés « répondeurs ». Les bénéfices en terme de morbidité et de mortalité dans le tétanos semblent supérieurs à ceux attendus avec un traitement classique. Par ailleurs, cette technique paraît efficace dans le traitement des crises neurovégétatives et de la spasticité à la phase précoce d'un traumatisme crânien.

**Conclusion** : La technique de perfusion continue de baclofène intrathécal présentée dans ce travail semble tout à fait adaptée pour une utilisation en milieu de réanimation à la fois sur un plan thérapeutique mais également à visée sélective avant l'implantation d'une pompe.

**MOTS CLES** : Baclofène - Intrathécal – Réanimation – Tétanos – Traumatisme crânien

**JURY** : Monsieur le Professeur P. FEISS.....Président  
Monsieur le Professeur H. GASTINNE.....Juge  
Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT.....Juge  
Monsieur le Professeur R. CHAPOT... ..Juge  
Monsieur le Docteur B. FRANCOIS.....Membre invité  
Monsieur le Docteur J. VIDAL.....Membre invité