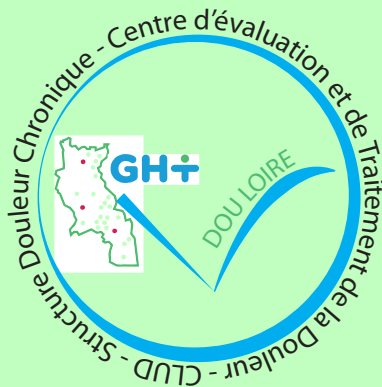


Toxine Botulinique et douleur

- Mécanismes d'action périphériques et centraux



Christelle Créac'h
CETD du CHU Saint-Etienne

CNRL NEUROPAIN INSERM 1028 Lyon 1 Saint-Etienne



Toxine Botulinique un peu d'Histoire

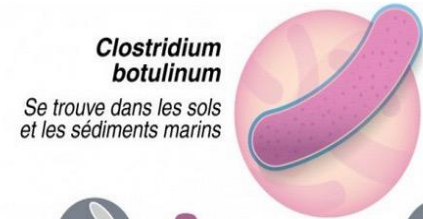
- 1802: Alertes boudin noir
Poisons collectifs !
- 1817: « Botulisme »
(Justinus Kerner - Dr Muller)

- 1895: Identification
de la bactérie
Anaérobie gram +
Clostridium botulinum
(Pr E Van Ermengem)

- 1946: Purification de la
BoNT/A (H Sommer et P
Tessner Snipe)

Le botulisme

Intoxication due à une neurotoxine bactérienne
qui peut conduire à la paralysie et à la mort



Trois types de botulisme :

1 Infantile

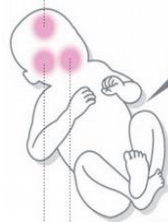


- Formation endogène
de toxine après germination
de spores de *C. botulinum*
dans l'intestin chez des
nourrissons
- Incubation : 18 à 36 heures

Symptômes

Difficulté
à maintenir
la tête droite

Constipation
(premier signe)



Pleurs
affaiblis,
paupières
tombantes

Hypersalivation,
perte d'appétit

+ Irritabilité
+ Fatigue

► Paralysie

2 Alimentaire



- Intoxication
due à l'ingestion
d'un aliment contaminé.
Nourriture crue
ou mal conservée
- Incubation : 18 à 36 heures

Paupières
tombantes

Difficulté
à avaler
et à parler,
bouche sèche

Trouble
de la
respiration

Nausée,
vomissement

Crampes
abdominales
ou diarrhée

► Paralysie

3 Par blessure



- Infection
d'une blessure
par la bactérie
- Incubation : de 4 à 14 jours

Identiques à ceux
du botulisme
alimentaire

+ Faiblesse
des muscles
faciaux

+ Troubles
de la vue

► Paralysie

Traitement

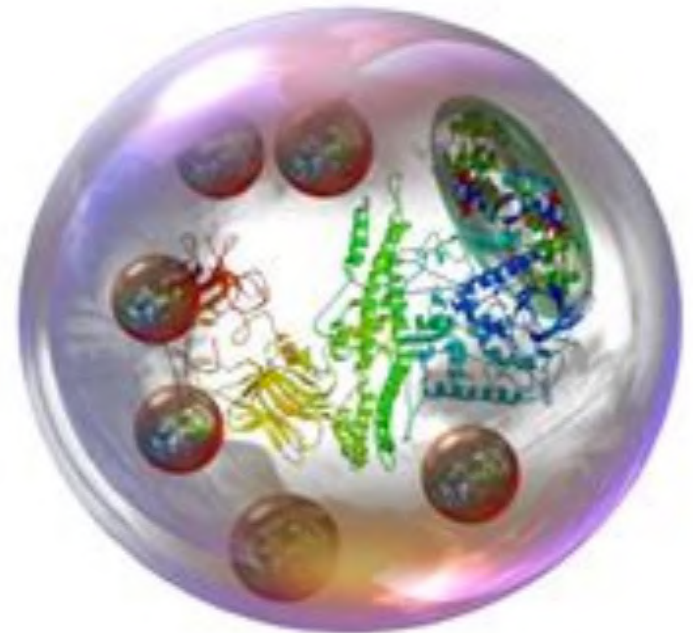
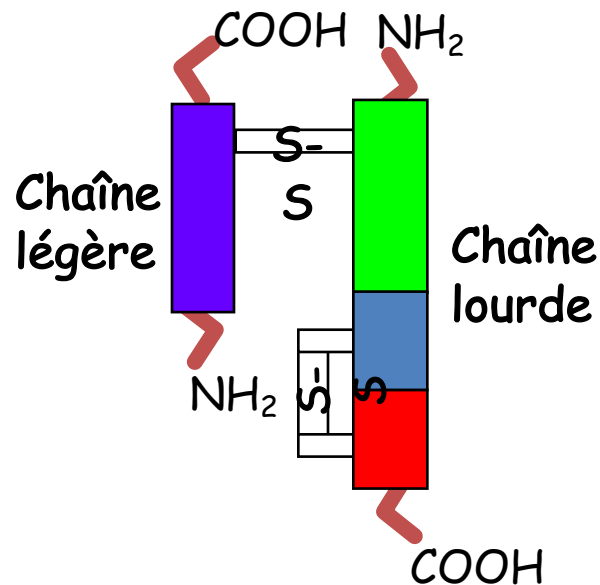
- Piqûre d'antitoxine
- Assistance respiratoire
- Thérapie pour améliorer
la déglutition et la parole



Toutes les formes
de botulisme
peuvent être fatales
par insuffisance
respiratoire

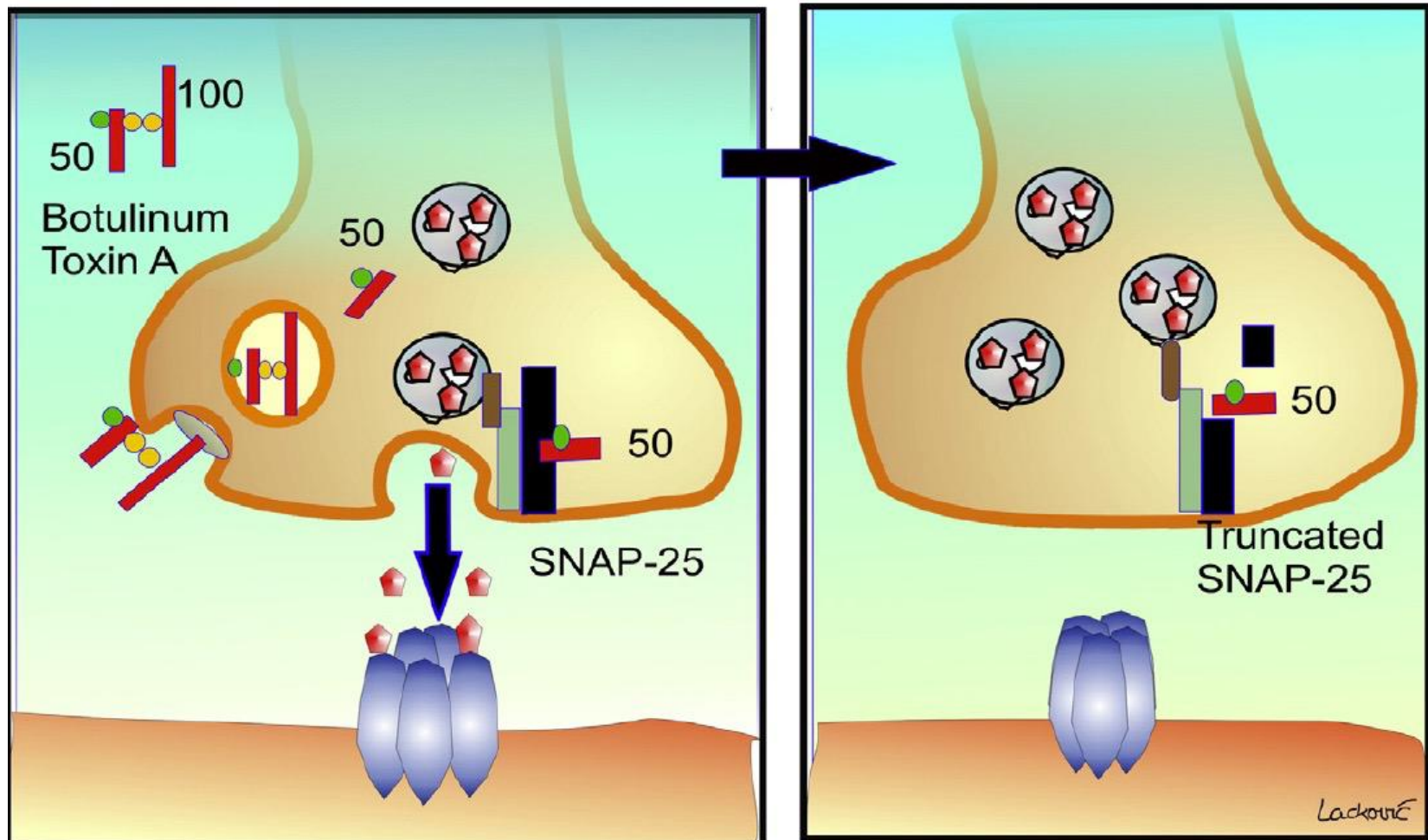
BoNT/A: un complexe multimoléculaire de 900 KDa

- + La neurotoxine = 2 chaînes protéiques
 - Partie neurotoxique de 150 KDa dont
 - / chaîne lourde pour l'accroche membranaire (SV2 pour TB A, synaptotagmine pour TB)
 - / chaîne légère avec domaine catalytique se liant à la membrane
- + des protéines accessoires stabilisatrices non toxiques

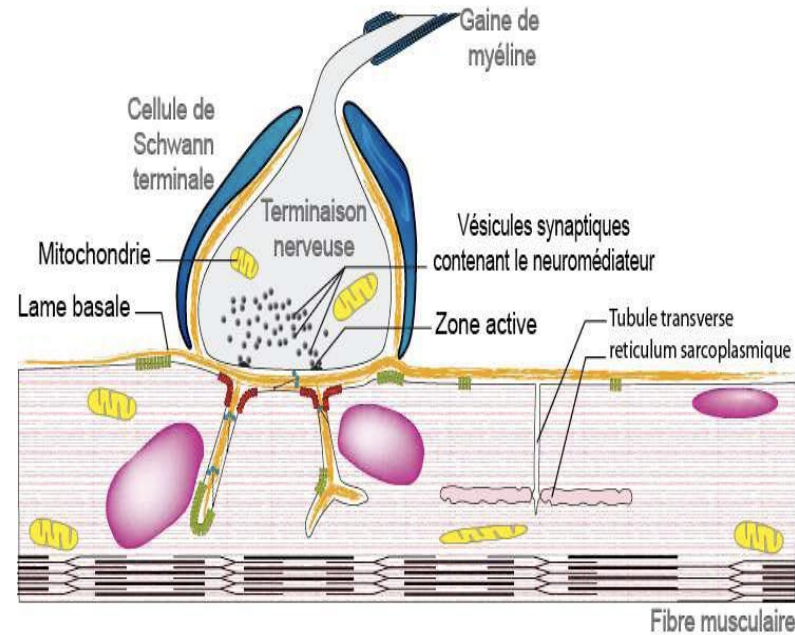


Mécanismes du Blocage de la transmission synaptique dans la jonction neuro-musculaire par BoNT/A

SNARE : SNAP-25 (noir) + Syntaxine (vert) + synaptobrevine (marron)
indispensable pour exocytose



- XX e siècle: de l'injection focale dans un muscle strié (*Brooks*) aux premiers développements cliniques Strabisme de l' enfant, blépharospasme, hemispasme, divers applications (vessie, sudation...) utilisation à des fins esthétiques ...



- > 7 sérotypes
- Onabotulinumtoxine A = BoNT/A = BOTOX[®]

incoBTA = XEOMIN[®]

rima BTB = MYOBLOC[®]

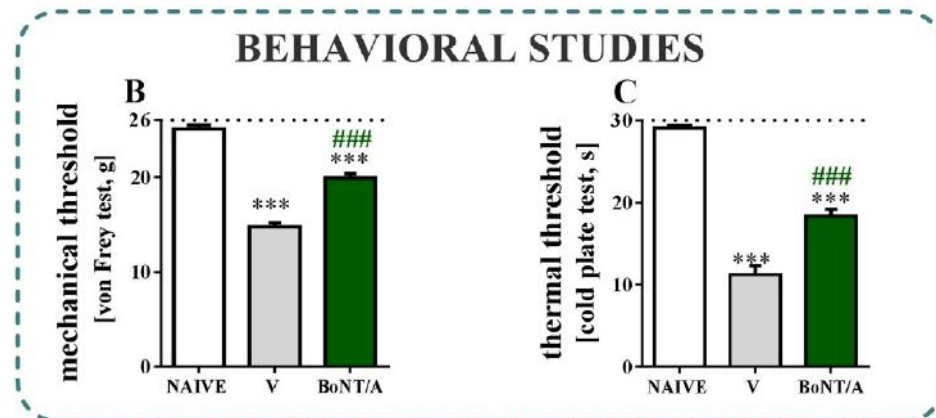
De la jonction neuromusculaire à la nociception ?

Effet de BoNT/A démontré sur différents modèles animaux de douleurs inflammatoires et surtout de douleurs neuropathiques (pour revue Matak 2019)

/ partielle de sciatique (Matak et al. Neurosciences 2017)

/ Modèles de neuropathie/paclitoxel, post diabète...

/ Modèle de DN trigeminale par constriction nerf sous-orbitaire (Filipovic 2011)



Indications de la Toxine Botulinique en douleur chez l'Homme ?

- Uniquement en pathologie (= sur neurones sensibilisés)

- 2011: FDA de BoNT/A dans la Migraine chronique (2021 extension AMM!)

Controverse: faible taille d'effet; possibilité de rupture de l'aveugle

(mais étude négative sur Céphalées par abus médicamenteux de Pijpers Brain 2019

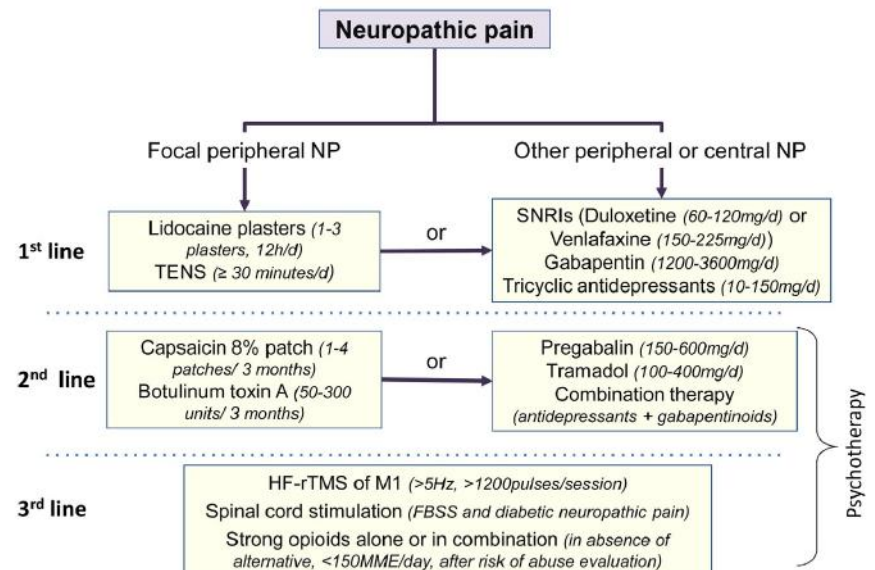
-> proposition de botox sur les sutures craniennes de Stovner 2022)

- 2020 : Reco en 2 e ligne dans la DN périphérique par la SFETD (SANS AMM) (Moisset 2020)

Dn diabétique

NPZ

Dn post trauma



- Prometteur ?

/ Névralgie du V

Cf metaanalyse de Wei J 2019, Rubis 2020

Mais attention aux EI et incertitude sur les modalités ...

Table 3. Characteristics of included studies

Study	Study type	Sample size N	Methods	Dosage of BT-A	Characteristics		Time since TN onset Mean (SD)
					Age Mean (SD), years	Female/male ratio	
Wu et al. [27]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	42	Group 1: BT-A (n = 22)	75 U	59.14 (12.58)	Female: 13 (59.09%)	72.05 (78.48) months
			Group 2: (placebo) isotonic saline (n = 20)		58 (16.91)	Female: 10 (50%)	70 (80.03) months
Shehata et al. [28]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	20	Group 1: BT-A (n = 10)	100 U	45.95 (10.02) for all participants	Female: 11/ male: 9	5.33 (1.52) years; range 3 to 9 years
			Group 2: (placebo) 0.9% NaCl (n = 10)				
Zūniga et al. [29]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	36	Group 1: BT-A (n = 20);	50 U	64.5 (12.94)	Female: 11/ male: 9	6.2 (5.01) years
			Group 2: (placebo) 0.9% NaCl (n = 16)		66.06 (14.06)	Female: 6/ male: 10	5.2 (3.1) years
Zhang et al. [30]	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	80	Group 1: BT-A (25 U) (n = 25)	25 and 75 U	58.16 (11.54)	Male: 40%	91.96 (72.61) months
			Group 1: BT-A (75 U) (n = 28)		62.64 (13.32)	Male: 42.86%	72.64 (76.45) months
			Group 2: (placebo) 0.9% NaCl (n = 27)		58.41 (11.74)	Male: 51.85%	50.96 (46.26) months

- Non démontré et/ou controversé :

/ céphalées de tension (Dhanasekara 2023 +)

/ Dysfonction d'ATM

/ Névralgies d'arnold

/certaines D musculosquelettiques (epicondylite, fascite plantaire, lombalgie, voire arthrose !)

/

Mode d'action de
l'effet antinociceptif
de BoNT/A ?

1 - Effet antalgique par levée du cercle vicieux entre douleur et contractures : effet majeur en cas de dystonie, spasticité ...

Contractures/spasmes/dystonies

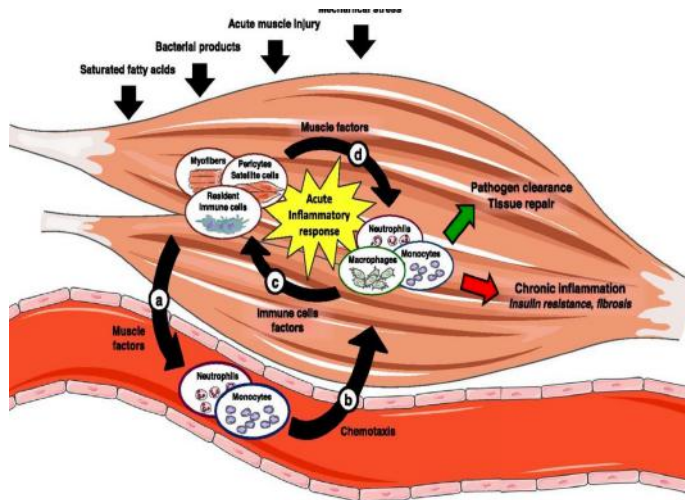
→ compression vasculaire

→ ischémie

→ libération de bradykinine, acidification
libération d' ATP

→ sensibilisation des nocicepteurs

Mense, J Neurol 2004



Cela ne suffit pas à expliquer tous les effets antalgiques de la toxine ...

- Un effet antalgique a été décrit AVANT l'apparition de la décontraction musculaire dans la dystonie
- Des patients décrivent une dissociation entre l'efficacité antalgique et l'efficacité sur la spasticité
- Un effet antalgique a été décrit à des doses ou avec des modalités d'injection (doses +basses) sans effet sur JNM
- L'analgésie peut être obtenu sur des modèles de douleurs sans contracture musculaire préalable

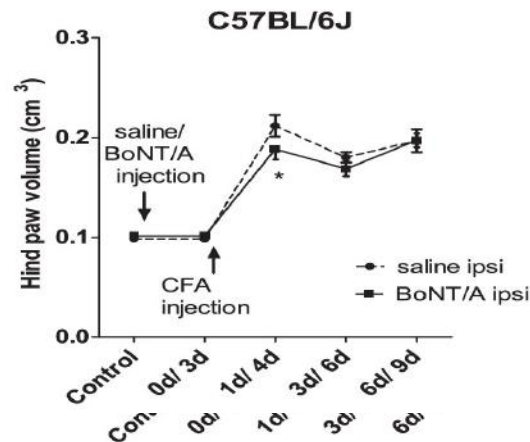
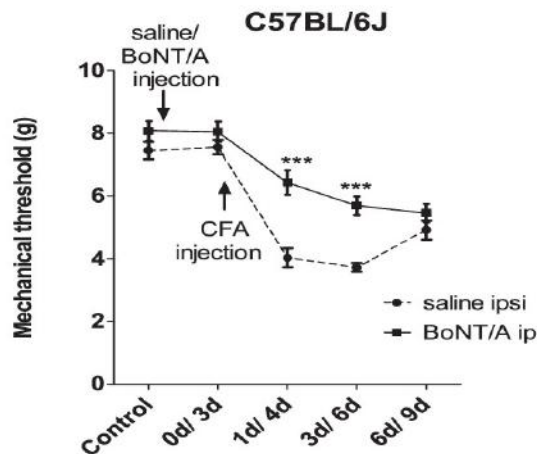
Aoki, Neurotoxicology 2005; 26: 785-93

- L'action de la BoNT/A a été démontrée dans la migraine mais pas dans la céphalée de tension avec contractures musculaires ...

2 - Effet anti-inflammatoire périphérique ?

/ L'Injection locale périphérique de BoNT/A réduit les comportements nociceptifs provoqués chez le rat *par la formaline* (Cui M et al, Pain 2004) ou *par la capsaïcine iD* (Gazerani 2009)

/ *Idem pour la D inflammatoire chronique /adj Freund* (Matak et al. Neurosciences 2017)



Mais ...
Cette action antalgique
ne passe pas par un effet
périphérique
antioedemateux
ni un effet moteur
+
preuves surtout dans la
DN ...

3- Effet de BoNT/A sur la régénération axonale ?

- In vivo dénervation puis sprouting de nouvelles synapses
- Etude récente montrant un effet sur la repousse des fibres axonales myélinisées et une prolifération des cellules de schwann dans le SNC (*Cobianchi et al. Neurosci 2017*).

Mais ...
c'est controversé et n'a pas de corrélat en clinique ...

4- Effet systémique

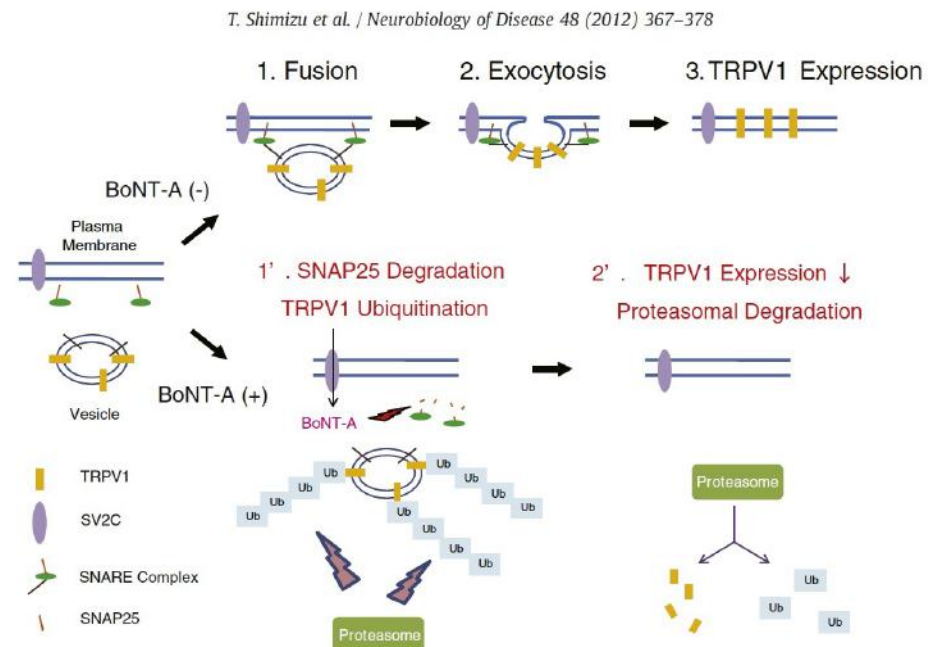
Non (*Matak, 2019*)

5- Réduction de neuromédiateurs / ganglion sensitif?

- ↓ Glutamate , Calcitonin gene-related peptide CGRP, Substance P
Mais aussi ↓ 5HT, DA, enkephaline, ATP, glycine voire GABA (Matak et Lackovic, *Progress in Neurobiology*, 2014)

- ↓ Expression
membranaire
des récepteurs TRPV1
de neurones sensibilisés
(Moore, 2023),

- des purinorécepteurs P2X3
(Matak 2019)



6- L'effet antinociceptif nécessite une action centrale de BoNT/A

- BoNT/A radiomarqué injecté ds le muscle gastronemien du chat détecté ds les 24-38h ds la ME (*Habermann 74, Wiegand 76*)
- Observation d'effets bilatéraux ou à distance par la BoNT/A (*Bach-Rojecky et al., 2005; Favre-Guilmars et al. 2009*)
- Observation aussi sur modèle de DN trigeminale sur le rat

effets de réduction de l'allodynie et

Réduction de l'inflammation neurogène par BoNT/A dans les tissus de la dure-mère, de façon bilatérale (*Filipovic 2011*)

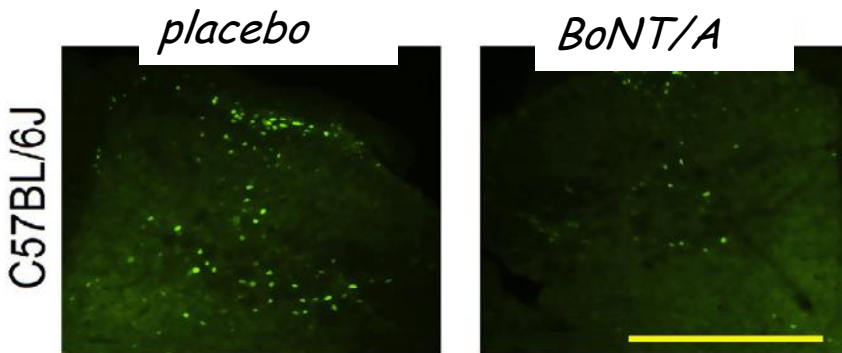
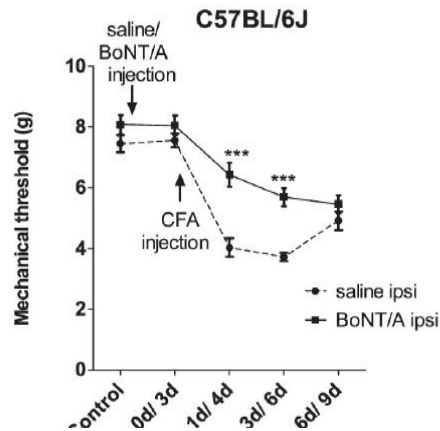
- Mise en évidence de de SNAP tronqué dans la ME et dans les noyaux trigeminaux du tronc cérébral
- Hypothèse de transport rétrograde de la toxine : OUI

Réversion de l'action de BoNT/A si injection de colchicine dans le noyau trigeminal (*Matak et al., 2011*)

7 - Neuromédiateur et Récepteurs spinaux impliqués ?

Blocage de Substance P sur neurones exprimant des récepteurs NKA?

Modèle de douleur inflammatoire sur le rat
(Matak et al. Neurosciences 2017)



- Sous BoNT/A
 - > Réduction de l'hyperalgésie
 - > Réduction de l'expression de c-fos = de l'activité nociceptive spinale

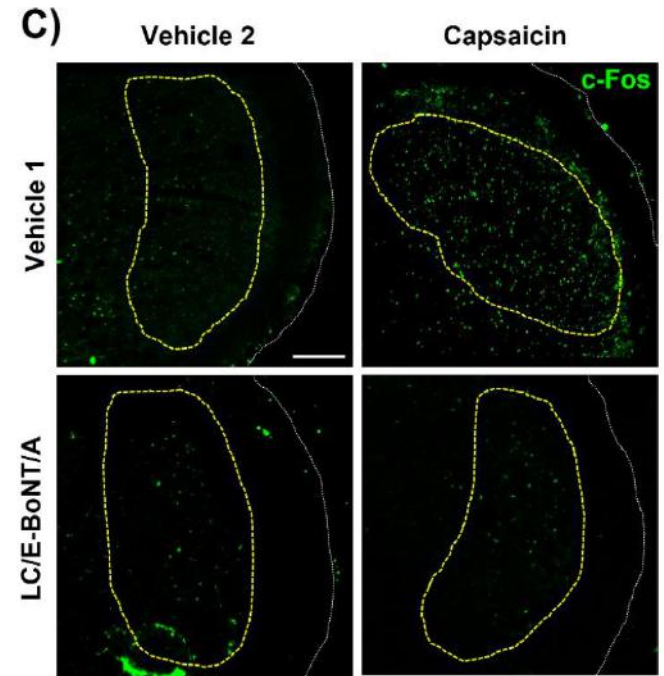
- Sans récepteur NKA (KO)
Pas d'action de BoNT/

Peut-etre moins évidents sur les modèles de DN que sur les douleurs inflammatoires ? (Zychowska et al. EJPharm 2016)

Blocage de CGRP sur des neurones exprimant TRPV1 ?

Modèle de DN trigeminale induite par la capsaïcine

- Un pré-traitement par une toxine chimère LC/E-BonT/A) sur le museau de rat
 - > bloque la libération de CGRP in vitro
 - > bloque le comportement nociceptif in vivo (*Antoniazzi 2022*)



- La réponse au Botox chez l'homme pourrait varier selon le polymorphisme / TRPV1 (*Moreno-Mayordomo, 2019*)

- Information utile au clinicien:
Meilleure réponse au BOTOX si
/ le nerf n'est trop déafférenté
/ l'allodynie prédomine (Attal, 2016)

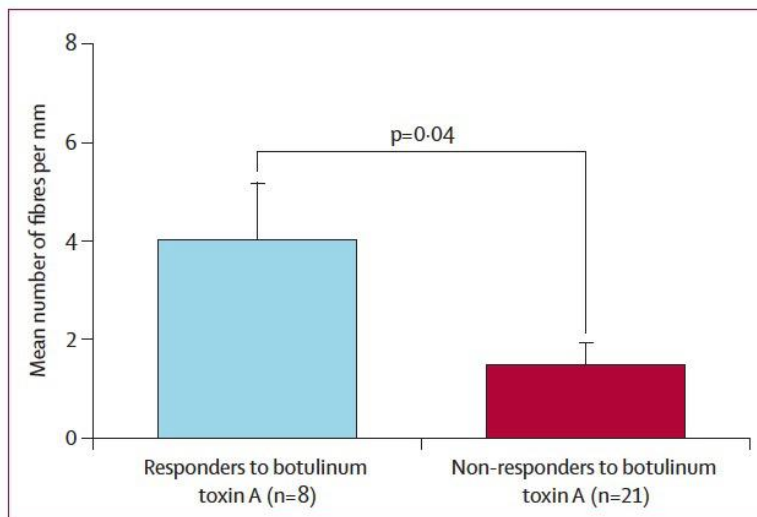


Figure 3: Intra-epidermal nerve fibre density at baseline
Bars are SD.

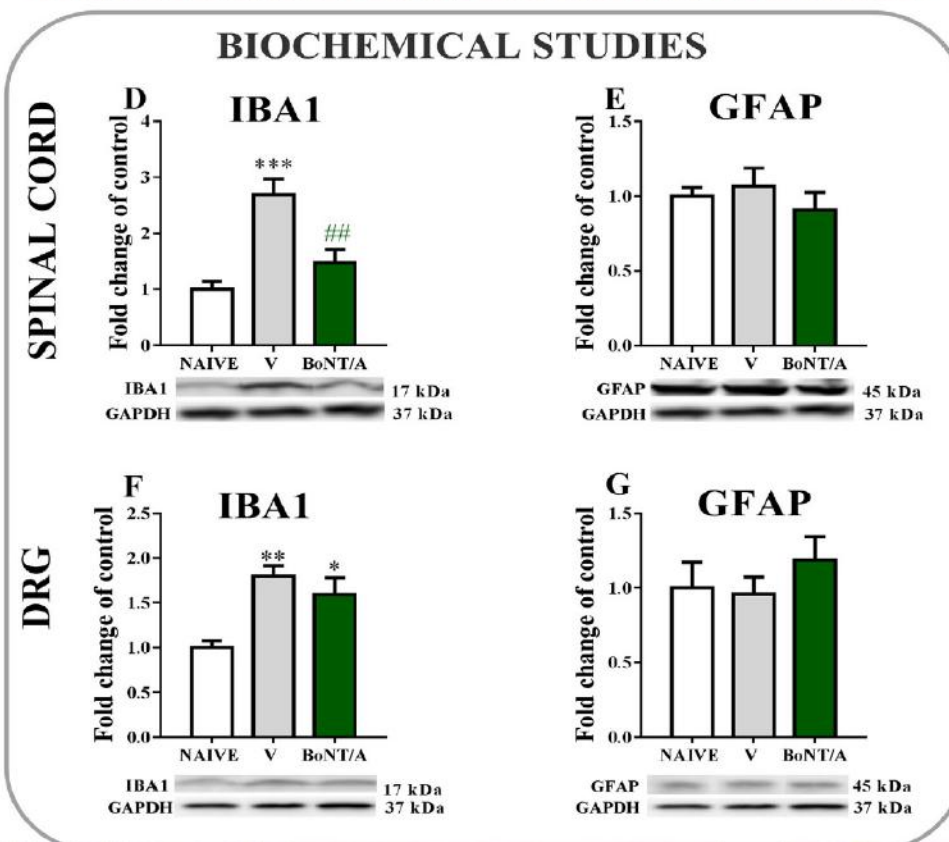
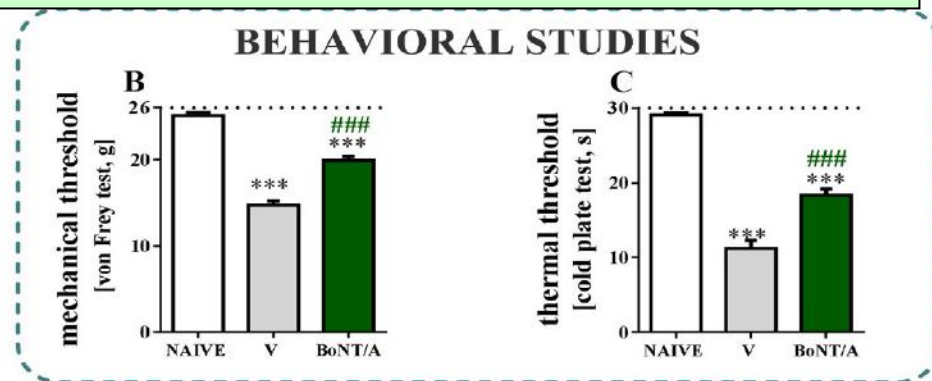
- La quantité de CGRP et SP en périphérie (biopsie de peau)
n'est pas corrélée aux résultats :
-> la cible est bien centrale !

8 - Effets sur la microglie (neuroinflammation) ?

- Augm. des proteines microgliales et monocytaires IBA1+ (qui secrètent des cytokines IL-10) ds DRG et ME du rat avec DN

-> Normalisation du taux d'IBA1 ds ME par BoNT/A

- Pas de modif des proteines astrogliales (GFAP+)



Zychowska et al. , EJPharm 2016
Étude en western blot

9 - Comment comprendre l'action de BoNT/A IM/SC dans la migraine ? *(Burstein et al. Cephalalgia 2014 + revue 2020)*

- Sur des modèles d'inflammation neurogène BoNT/A appliquée en extracranien -> Inhibition de l'hyperalgésie mécanique médiée par les fibres C méningées

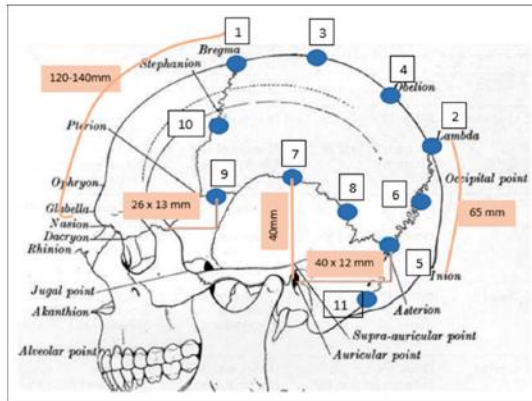
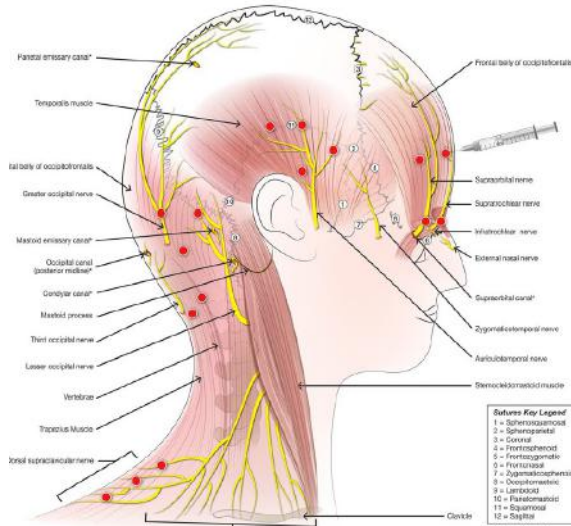
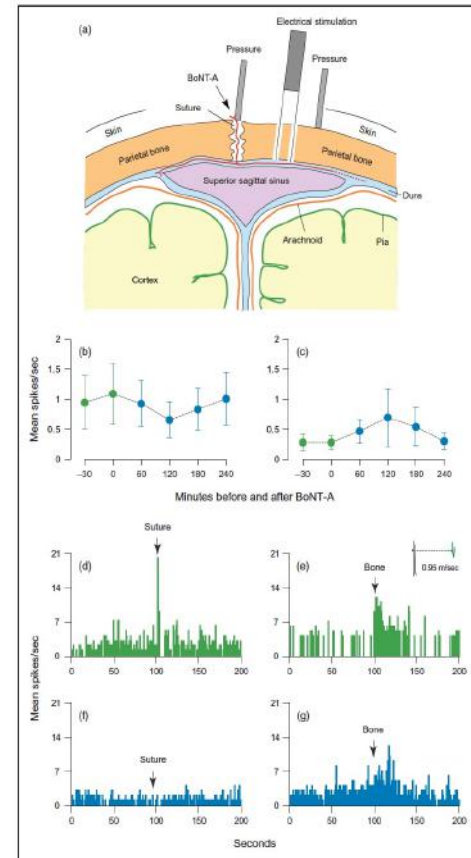


Figure 1. Locations of OnabotulinumtoxinA injections. For some points (1,2,5,7,9) the distance from easily identifiable landmarks is given. Points 6,8,10 were midway between two other points (5 and 2, 5 and 7, and 1 and 9), and 3 and 4 were distributed evenly between 1 and 2. Five units of BoNTA were given at each point.



Stovner 2022

10 - Existe-t-il un phénotype de répondeurs à la BoNT/A chez l'homme en cas de migraine chronique ?

β22 E. Cernuda-Morollón et al. • 156 (2015) 820–824

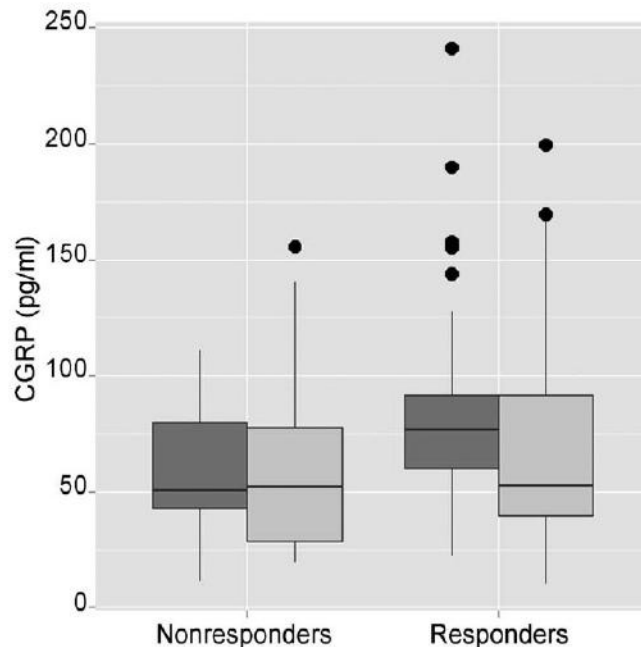
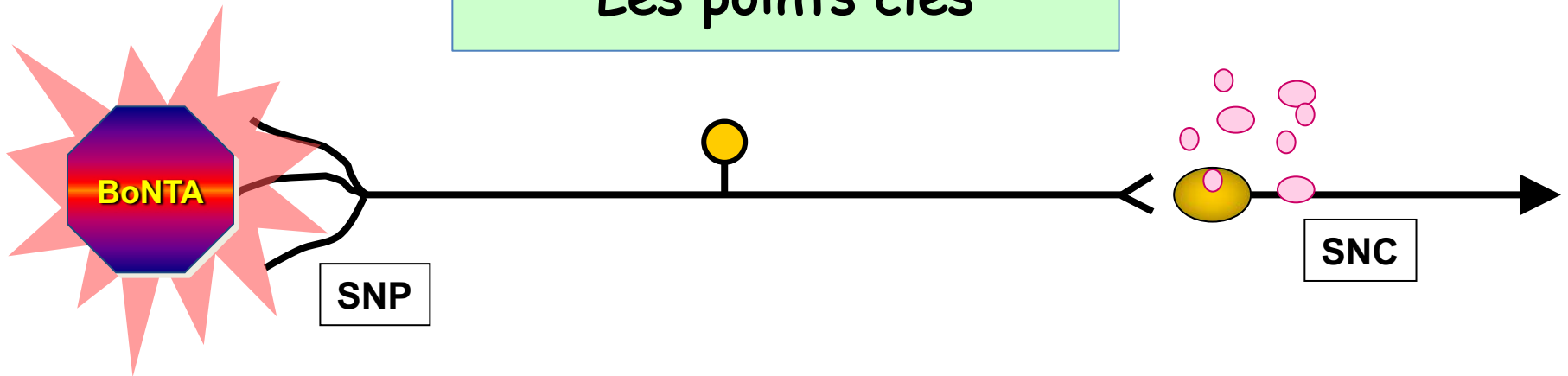


Figure 2. Box plot for the CGRP levels before (dark gray) and after (light gray) onabotA treatment in nonresponder (NR) and responder (R) patients with chronic migraine.

- Un taux sanguin interictal initial élevé de CGRP prédirait la réponse au BoNT/A ?
 - > explication de l'inefficacité du botox sur la migraine épisodique ?
- Le taux sanguin interictal de CGRP chute après un traitement par BoNT/A chez les répondeurs (protocole preempt)

Les points clés



- Effets démontrés sur des modèles de D aigue , de DN trigéminales ou extra-trigéminale in vitro et in vivo chez l'animal
- Effet périphérique present mais moins important que l'effet central
 - Importance des neuromédiateurs SP/ CGRP sur les neurons exprimant TRPV1
- Importance du transport retrograde & cibles neuronales + gliales
 - Des mécanismes moins clairs sur la migraine chronique
 - Intérêt des phénotypes chez l'homme ?