

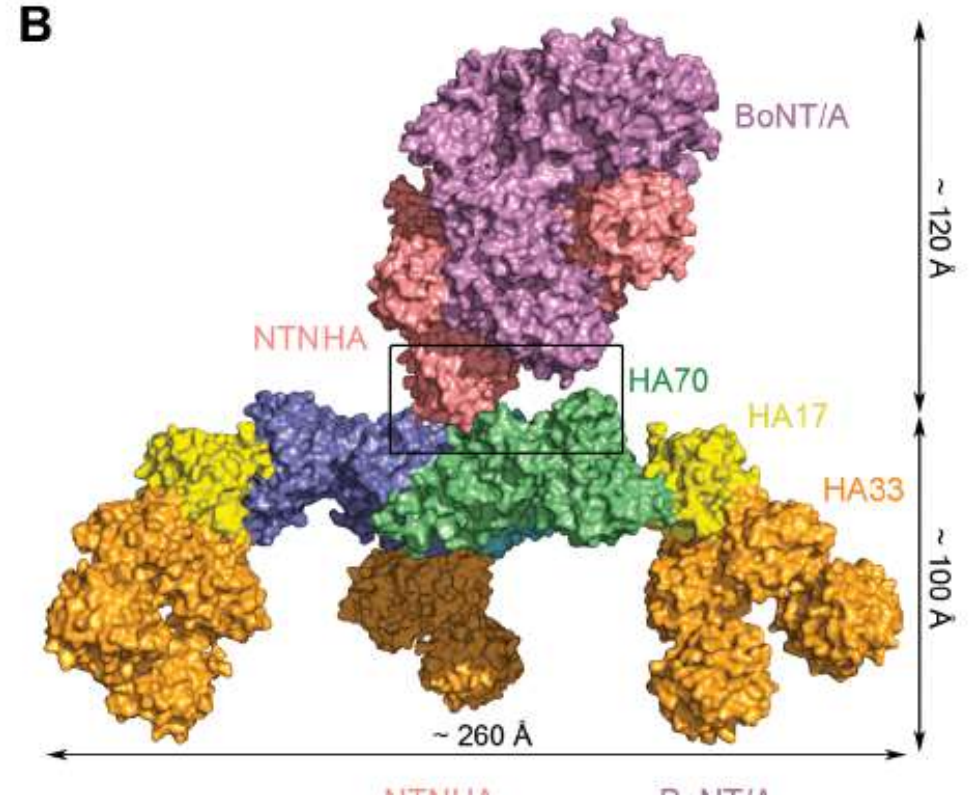
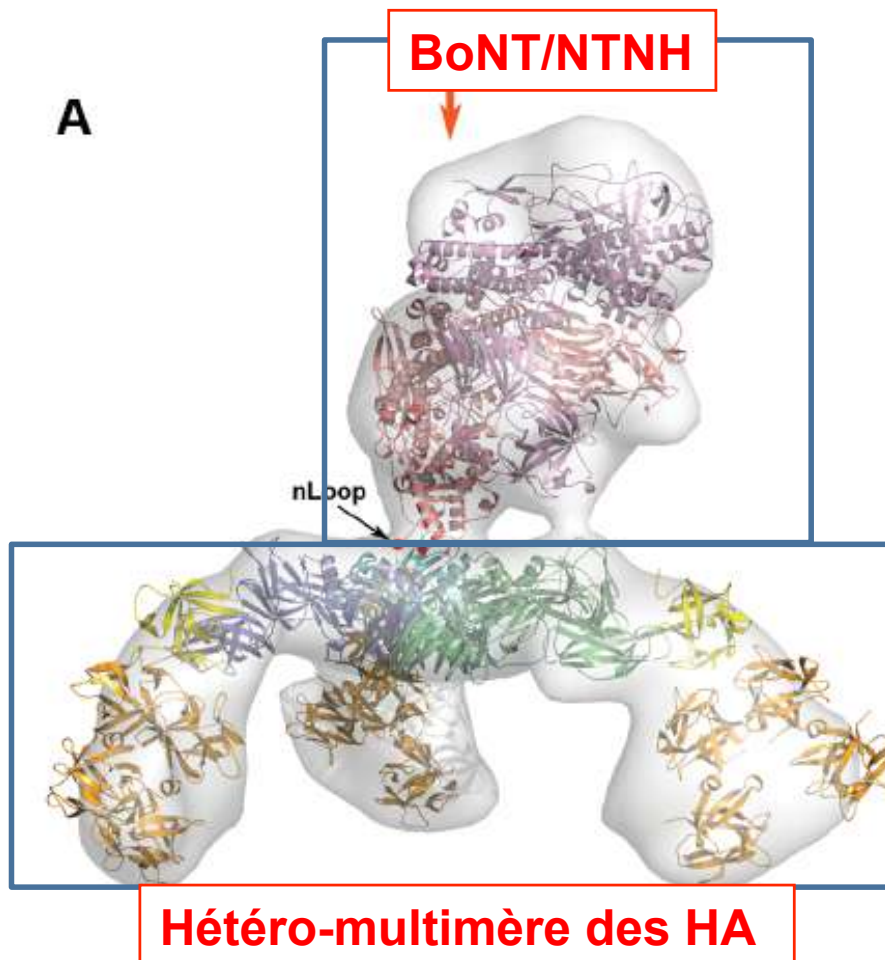
Expérience clinique de Toxine Botulique A

Denis Baylot

Clinique Mutualiste de Saint Etienne

Centre Léon Bérard Lyon

La toxine progénitrice (BoNT + protéines complexantes) est formée de deux sous-complexes (1 BoNT / 1 NTNH) et un Triskelion de HA



Activité

- Douleur chronique depuis 2019
 - Céphalées : 28
 - Myofascial : 60
 - Douleur neuropathique / CRPS : 18
- CLB 2022 :
 - Pn Périphériques pieds : 9 chez 4 patients
 - Allodynies : 11
 - Moignon d'amputation : 1
 - Trismus : 2
 - Myofascial : 15 (muscles grand pectoraux, grand dorsal, autres ...)

Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain, Review

JungHyun Park and Hue Jung Park; Toxins, 2017

1. Névralgie Trijéminalle

- injection zone trigger
 - 6 études dont 3 RCP : toutes positives
 - Une expérience personnelle d'un cas en réanimation

Table 1. Botulinum toxin for trigeminal neuralgia.

Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result	Reference
Randomized double-blind, placebo-controlled	42	Intradermal, submucosal (75 U/saline 1.5 mL)	50% VAS reduction 68.8% (Botulinum toxin (BoNT) group) 15% (Control)	[31]
Randomized, double-blind, placebo-controlled	84 (27 BoNT 25 U, 29 BoNT 75 U, 28 control)	Intradermal, submucosal (25 U/75 U/saline 1 mL)	Visual analog scale (VAS) reduction 70.4% (25 U) vs. 86.2% (75 U) vs. 32.1% (Control)	[32]
Randomized, double-blind, placebo-controlled	36 (20 BoNT, 16 control)	Intramuscular (50 U/saline 1 mL)	VAS (BoNT vs. Control) 4.9 vs. 6.63 (2 months) 4.75 vs. 6.94 (3 months)	[33]
Prospective, open, case series	15	Injected at the trigger zones (50-100 U)	All patients improved frequency and severity of pain attacks	[34]
Prospective, open, case series	12	Subcutaneous (20-50 U)	VAS reduced lasting more than 2 months in 10 patients	[35]
Prospective, open, case series	8	Around zygomatic arch, 1.5-2 cm depth (50 U per point, total 100 U)	Incidence of pain and VAS were reduced in all patients	[36]

2. DPZ

Une patiente en échec, un patient en cours de traitement C2/C3

Table 9. Botulinum toxin for spinal cord injury-induced neuropathic pain.

Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result	Reference
Randomized, double-blind, placebo-controlled	40	Subcutaneous (200 U)	Significantly VAS was decreased at 4 and 8 weeks	[59]
Randomized, double-blind, placebo-controlled	44	Subcutaneous (200 U) Once daily for 8 weeks	Significantly VAS was decreased at 4 and 8 weeks	[60]
Case	2	Subcutaneous 5 U of BoNT at 16-20 sites	Significant VAS reduction for more than 3 months	[61]
Case	1	Subcutaneous 20 U of BoNT at 10 sites	VAS decreased from 96 to 23	[62]

Randomized, double-blind, placebo-controlled	60	Subcutaneous BoNT 5 U, 0.5% lidocaine, 0.9% saline per site	Significantly VAS pain score was decreased and sleep time improved	[37]
Randomized, double-blind, placebo-controlled	30	Divided into chessboard 5 U per site	50% VAS reduction of 13 patients	[38]
Case report	1	Fan pattern injection 100 U	VAS decrease from 10 to 1 Lasted for 52 days	[39]
Case series	3	Divided into chessboard 5 U per site (100 U)	VAS decrease and continued to 2 months	[40]

Douleur neuropathique post traumatique

- Bloc Saphène puis toxine



Cas clinique neuropathie post chirurgicale

- 1952
- Antécédent de Kc Prostate 2015 traité par Curithérapie
- Masse au niveau du vaste médial cuisse gauche
- Biopsie : lipome atypique de faible malignité
- Exérèse en bloc 09/2019
- Douleur neuropathiques séquellaires dans territoire saphène avec sensation étau, brûlures allodynie +++
- Patient très sportif : rendo, vélo
- Traitement Laroxyl, Duloétine, Prégabaline, Versatis, Qutenza, TENS : efficacité partielle, morphinothérapie 120 mg par jour : inefficace
- Reste gêné par sensation étau et allodynie aggravée par l'activité physique.

- Séances de toxine

- ◊ Mars 21 : 40% efficacité à un mois NPSI : 40 pré à 30 allodynie nettement améliorée étau idem...
Durée action 2 mois augmentation des capacités physiques et de port de vêtements
- ◊ Juin 21 : résultat idem
- Mai 22 : délais action 15 jours, 50 % sur allodynie
- Octobre 22 et Février 23

En discussion de neuromodulation

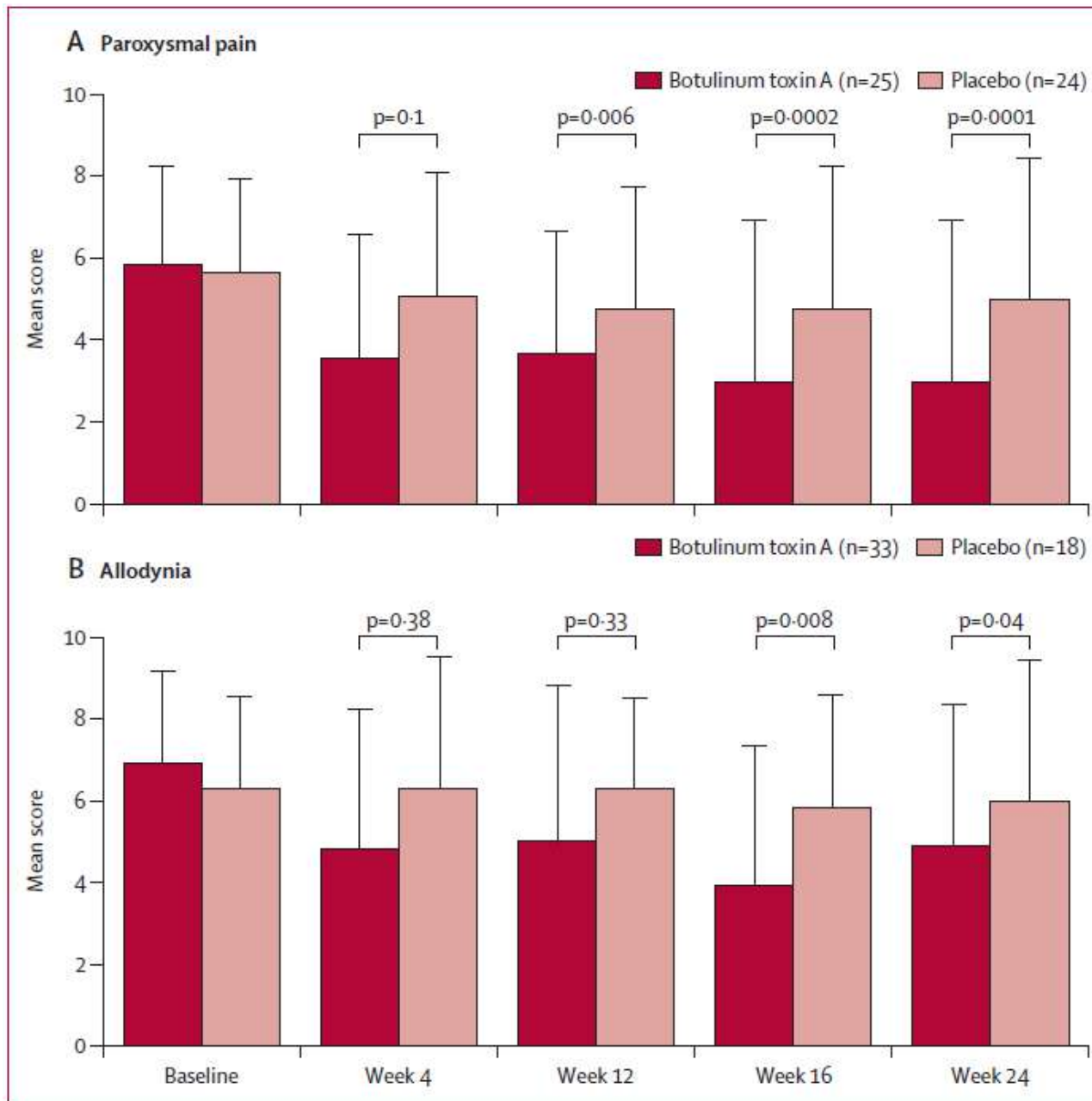


- *Attal et al, Lancet Neurol, 2016*
 - Pn sensibles, DPZ, post traumatique
 - 66 patients
 - Deux administrations espacées de 12 semaines
 - Efficacité sur douleur spontanée à 6 mois majorée par la deuxième administration

- Efficacité sur les blessés médullaires uniquement chez ceux sans douleur lésionnelle (Han ZA, et al, Ann Neurol, 2016)

- *Attal et al, Lancet Neurol, 2016*
 - Pn sensibles, DPZ, post traumatique
 - 66 patients
 - Deux administrations espacées de 12 semaines
 - Efficacité sur douleur spontanée à 6 mois majorée par la deuxième administration

- Efficacité sur les blessés médullaires uniquement chez ceux sans douleur lésionnelle (Han ZA, et al, Ann Neurol, 2016)



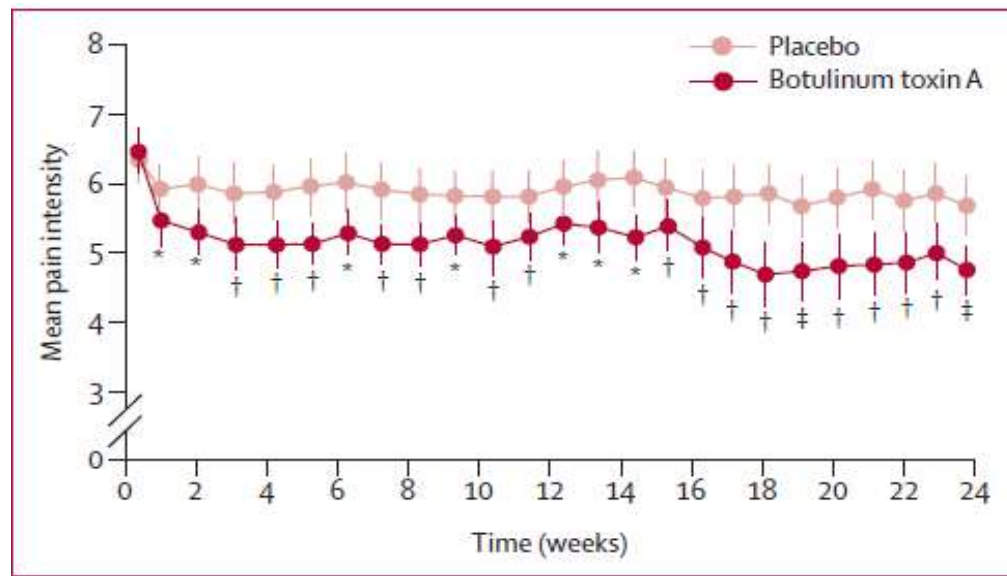
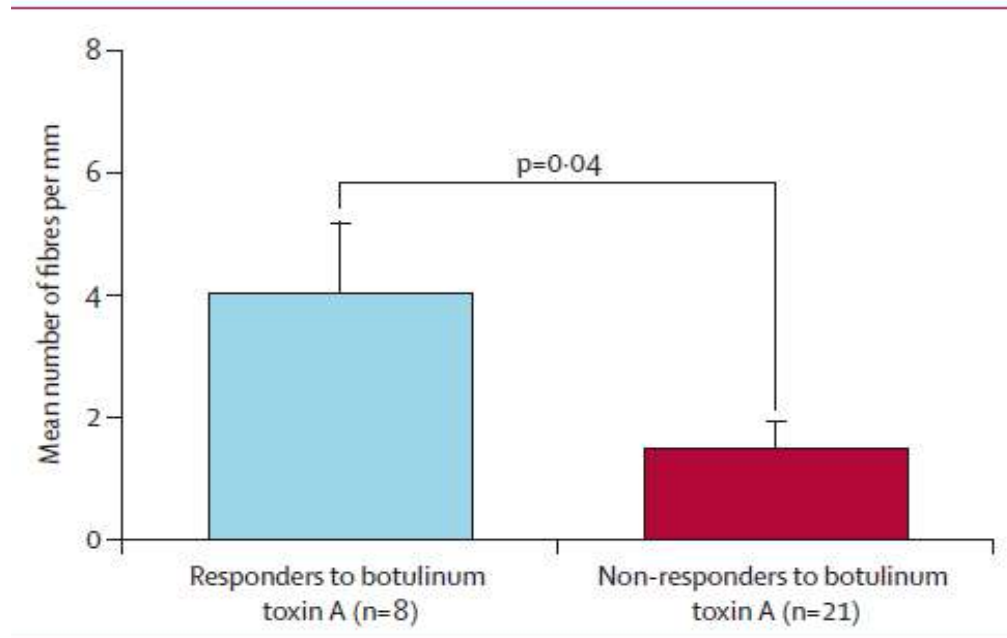


Figure 2: Effects of botulinum toxin A and placebo on the primary endpoint
 Bars are SE. p values are for the difference between botulinum toxin A and placebo at each timepoint. *p<0.05. †p<0.01. ‡p<0.001.



Toxine Bot/A : effet sélectif sur certain symptômes
et effet anti hyperalgésique spécifique

- Douleurs neuropathiques (NPSI)
 - Douleurs paroxystiques ++
 - Douleur provoquées ++
 - Brûlures superficielles +
 - Douleurs profondes 0 pas d'effet
 - Paresthésie dysesthésie : 0 pas d'effet

- Effets ++ sur : allodynie au frottement,
hyperalgésie et allodynie mécanique statique
- Pas d'effet sur allodynie au froid

Eléments prédictifs d'efficacité ?

Allodynie mécanique

Préservation des seuils thermiques (peu ou pas de déficit thermique)

Préservation de la densité des fibres intra épidermique à la biopsie

Profil phénotypique des « nocicepteurs irritables »

Table 2. Botulinum toxin for postherpetic neuralgia.

Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result	Reference
Randomized, double-blind, placebo-controlled	60	Subcutaneous BoNT 5 U, 0.5% lidocaine, 0.9% saline per site	Significantly VAS pain score was decreased and sleep time improved	[37]
Randomized, double-blind, placebo-controlled	30	Divided into chessboard 5 U per site	50% VAS reduction of 13 patients	[38]
Case report	1	Fan pattern injection 100 U	VAS decrease from 10 to 1 Lasted for 52 days	[39]
Case series	3	Divided into chessboard 5 U per site (100 U)	VAS decrease and continued to 2 months	[40]

CRPS

Table 7. Botulinum toxin for complex regional pain syndrome (CRPS).

Study Design	Number of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result	Reference
Case series	2	Intramuscular Trigger point 20 U per site	Reduction of CRPS pain and myofascial pain	[52]
Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled, and open-label extension	14 (8 BoNT group, 6 control group)	Intradermal, subcutaneous Allodynia area 5 U per site (40–200 U)	No difference between BoNT group and placebo group, terminated study early.	[53]
Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover	9 (18 cases)	Lumbar sympathetic block 75 U BoNT + 0.5% bupivacaine/0.5% bupivacaine	Longer duration of pain reduction (BoNT vs. control/71 days vs. 10 days)	[54]
Case series	2	Lumbar sympathetic block 5000 U BoNT-B + 0.25% levobupivacaine	VAS and CRPS symptoms were reduced.	[12]
Prospective, open case series	11	Affected site, 25–50 U per site (300 U)	All patients had improved VAS, allodynia, hyperalgesia, and skin color after 6 to 12 weeks	[55]
Retrospective, uncontrolled, unblended	37	Affected site, 10–20 U per site (100 U)	The 97% patients reduced pain. (average pain reduction of 43%)	[56]

Faible niveau de preuve

Expérience sur Allodynie Genou, Dishydrrose post canal carpien

Botulinum Toxin Type A for Lumbar Sympathetic Ganglion Block in Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial

Yongjae Yoo, M.D., Ph.D., Chang-Soon Lee, M.D.,
Jungsoo Kim, M.D., Dongwon Jo, M.D.,
Jee Youn Moon, M.D., Ph.D.

ANESTHESIOLOGY 2022; 136:314-25

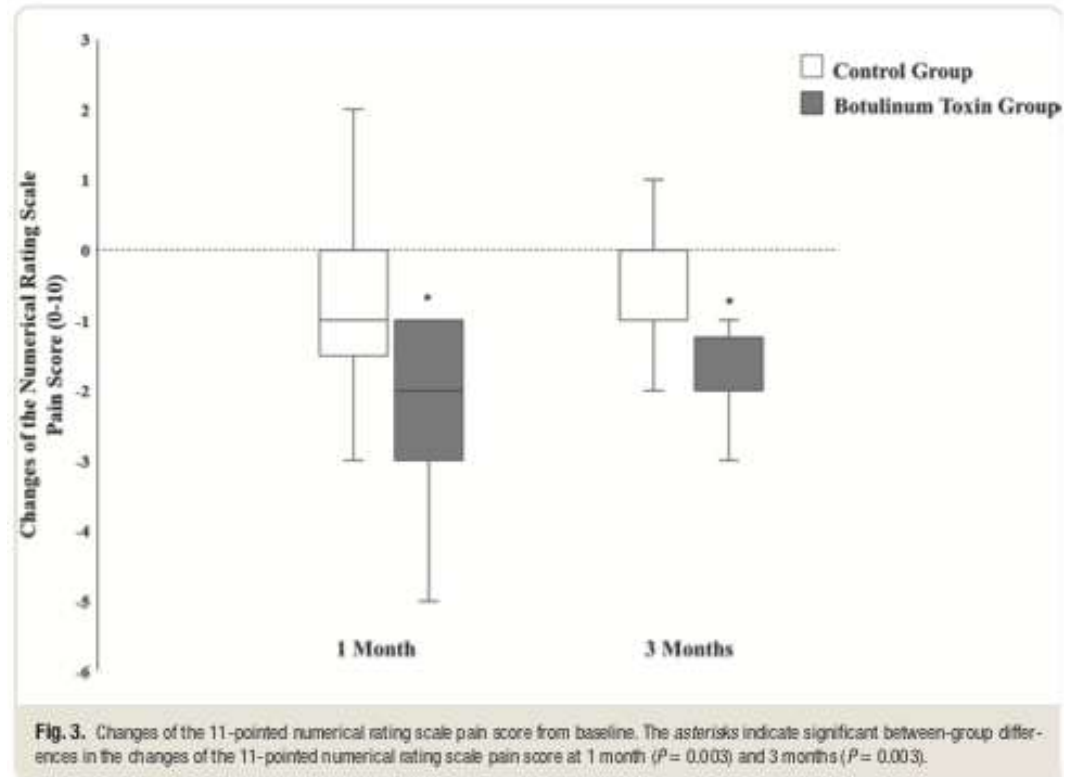


Fig. 3. Changes of the 11-pointed numerical rating scale pain score from baseline. The asterisks indicate significant between-group differences in the changes of the 11-pointed numerical rating scale pain score at 1 month ($P = 0.003$) and 3 months ($P = 0.003$).

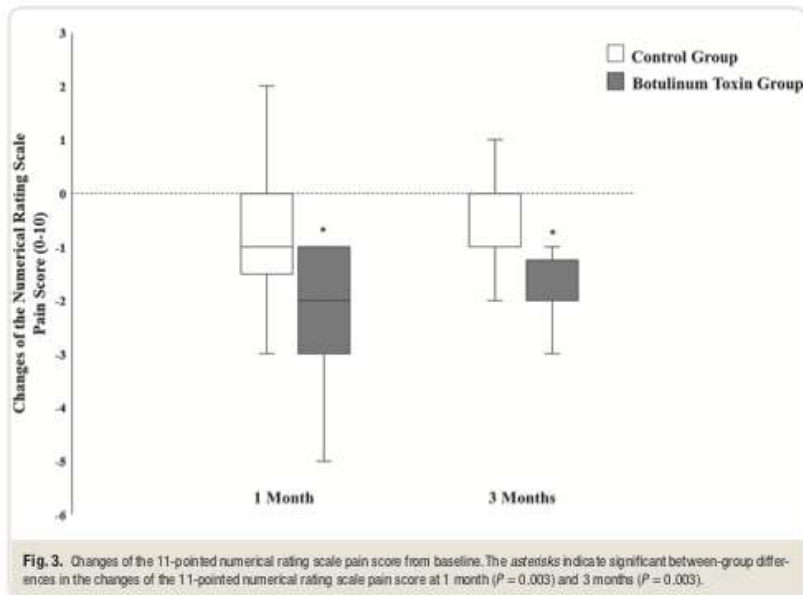


Fig. 3. Changes of the 11-pointed numerical rating scale pain score from baseline. The asterisks indicate significant between-group differences in the changes of the 11-pointed numerical rating scale pain score at 1 month ($P = 0.003$) and 3 months ($P = 0.003$).

e Lumbar Sympathetic Block with Botulinum Toxin Type B for Complex Regional Pain Syndrome: A Case Study

Eujoo Choi et al, Pain Physician, 2015



Fig. 1. Case 1 Skin color change before the lumbar sympathetic block (LSB) with botulinum toxin type B (BTX-B) after LSB with BTX-B. Skin color and turgor normalized.

Botulinum Toxin Type A for Lumbar Sympathetic Ganglion Block in Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial Anesthesiology Feb 2022

Editorial V Singh

Mb Fantôme

studies on phantom limb pain have been reported. The above papers are also listed in Table 8.

Table 8. Botulinum toxin for phantom limb pain.

Study Design	No. of Patients	Method of Injection (Total Volume)	Result	Reference
Prospective, randomized, double-blind, pilot	14	Intramuscular/cutaneous/subcutaneous/neuroma (EMG guidance) 50 U per site (250–300 U)	Both groups improved pain and BoNT group had an advantage over pain control during 3–6 months but could not completely change phantom limb pain.	[57]
Case series	3	EMG guidance into points with strong fasciculation (500 U)	Phantom pain, pain medication could be reduced, the gait became more stable and the artificial limb was better tolerated.	[58]

Cas clinique

- Membre fantôme/ douleur du moignon
- Patiente née en 1926 sans aucun troubles cognitifs
- 1994 : exérèse d'une lésion tumorale tibiale droite reprise pour complément exérèse devant un sarcome, plus greffe de peau, irradiation adjuvante 40 Gy.
- Récidives locales multiples avec reprises chirurgicales, douleur neuropathiques séquellaires
- 2003 nouvelle récurrence indication d'amputation : refus
- Chimiothérapie par CAELYX
- Repris chir 2004, 2011
- 2006 : Arthroplastie de hanche
- 07/2014 : amputation 1/3 Inf de cuisse Droite.
- Récurrence inguinale : radiothérapie
- 2021 : CS Douleur : douleur du moignon avec zone gâchette
 - Gabapentine versatis
 - RCP douleur : infiltration du moignon sous échographie AL plus CTC Retard

09/2021 : infiltration , à un mois 90% amélioration notamment elle peut appuyer sur le moignon mais gard qq crises épileptogène (Rivotril) efficacité bloc 3 mois

02/2022 : et 08/2022 : injection plus 100 UI de toxine en deux points

Efficacité parfaite sur un mois puis à l'occasion d'un effort reprises des douleurs

RCP Douleur : indication de cryoneurolyse sur névrome sciatique du moignon

Faite en Novembre 2022. efficace pour l'instant.

- Les Grandes indications :
 - Céphalées Migraine Chronique AMM
 - Douleurs myofasciales Hors AMM
 - Cervicalgies chroniques :
 - Trapèze, élévateur de la scapula sous échographie
 - Douleurs neuropathiques AMM
post lésionnelles, Pn chimio induites, SDRC
 - Autres : spasticités AMM, lambeaux myocutanées, « cordes » musculaires post radiothérapie, trismus,...

Expérience douleur chronique

- Migraine Chronique
 - 28/110
- Myofascial :
 - Cervicalgies : trapèze + élévateur de la scapula
 - Post mastectomie : grand pectoral, petit pectoral, lambeau grand dorsal
- Douleurs neuropathiques, CRPS
 - Neuropathies post chirurgicales : allodynie
 - Pn chimio-induite

- **BoNT-B improves allodynia and hyperalgesia**

[Park, H.J.; Marino, M.J.; Rondon, E.S.; Xu, Q.; Yaksh, T.L. The effects of intraplantar and intrathecal botulinum toxin type B on tactile allodynia in mono and polyneuropathy in the mouse. *Anesth. Analg.* **2015**, *121*, 229–238.

Douleur neuropathique

- **Safety and efficacy of repeated injections of botulinum**
- **toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP):**
- **a randomised, double-blind, placebo-controlled trial**
- *Nadine Attal, et al, Neurology 2016* *dier Bouhassira*

Phénotypage de la douleur

Allodynie/Absence de déficit thermique : meilleur efficacité (N Attal et al, 2016)

Mr G. E.

- Né en 1964 (58 ans)
- Intox tabagique sevré depuis 2014, Oenolisme sevré depuis 1997
- 2018 : Carcinome épidermoïde plancher antérieur de bouche
- RCP-O : Indication de pelvectomie + curage jugulo carotidien et supra hyoïdien bilatéral et reconstruction (famm flap)
- 10/2018 : première CS douleur : douleur neuropathiques DN4: 5/10 avec allodynie dans les deux zones de curage : Lyrica, Tramadol, prévision de Qutenza, TENS, Laroxy, Versatis
- Première application de Qutenza : réactivation des douleurs +++
- Deuxième application sous bloc du plexus cervical superficiel, aura 4 Qutenza en tout (3 sous bloc) faible efficacité transitoire
- Cure de Kétamine interrompue par Covid (a eu 2 cures)
- Malaise : pace maker
- RCP douleur : 09/2021 : toxine sous bloc alternativement 2X2 : amélioration de 50% (EVA : 20 versus 70 autre côté) NPSI : 74 pré à 50/100



Névralgie trijéminal

- Cas clinique : patiente ayant une Névralgie trijéminal ne supportant pas le masque d'O₂, au cours d'un épisode CVID en soins continu.
- Bloc Sous orbitaire associant naropéine et Toxine A 50 UI.

Douleurs neuropathiques

- Post chirurgicales, Pn Chimio-induite
 - Zones allodyniques
 - Injections sous cutanée douloureuses
 - Pommade EMLA, MEOPA, Hypnose etc..
 - Bloc antalgique si accessible
- CRPS : intérêt sur zone allodynique ?

Douleurs myofasciales

- Localisations multiples
 - Désordre temporaux mandibulaire : céphalées tensives, ATM
 - Douleurs pelviennes chroniques
 - Syndrome piriforme
 - Douleurs myofasciales suspenseurs épaules
 - Etc

Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults (Review)

Soares AP, Andriolo RB, Atallah ÁN, da Silva EMK

- Four studies with a total of 233 participants, comparing BTXA with placebo, met the inclusion criteria. In one study with 145 participants,
- significant improvement rates of pain intensity scores and duration of daily pain were demonstrated when comparing BTXA with placebo.
- The three other studies showed that there was no statistically significant difference between BTXA and placebo in pain intensity.

- Or : notre impression est que c'est dans ces indications que l'on a les meilleurs résultats
 - 60 patients
 - Mieux que pointes sèches ? Mieux que AL ?

Intérêt dans les Pn chimio induites « résistantes »

Plusieurs échecs

- Extrêmement douloureux.....
- Dans étude N Attal et al, Lancet 2016`
 - Post traumatique 25-21
 - Polyneuropathie 5-9 : démyélinisation, diabète, petites fibres, vascularite, lèpres
 - DPZ 4-2
- La littérature est limitée (Pub Med)
- Question : quelle place pour BTX ?

Cas clinique

- Mme L. V née en 1977
- Aide Soignante, mariée, trois enfants
- Carcinome infiltrant non spécifique du sein diag en 11/2019
- 12/2019 : mastectomie droite plus curage lympho nodulaire, puis chimio adjuvante, radiothérapie et hormonothérapie
 - Chimio : 02 : Endoxan + Farmorubicine puis Paclitaxel Hebdomadaire 9 cures mal supportées (Fin 05/2020)
 - Radiothérapie août 20
 - Tamoxifène (prise de poids ++++)
- CS douleur en 08/2021 : Pn chimio-induite des membres inf
 - DN4 : 6/10 allodynie mécanique profonde s'aggravant à la marche NPSI 62/100
- Mise en tension du couple et de la famille....suivit par psychologue
- Versatis, neurontin, Qutenza : sans effet
- 2 séances de Qutenza sans effet : toxine
- 01/22 : Première séance sous couvert d'EMLA et MEOPA plus Hypnose
 - Efficacité transitoire à droite persistante à gauche avec 80% d'amélioration à 1 mois
- 03/22 : Deuxième séances 100% amélioration talon droit 50% talon gauche
- 06/22 et 10/22
- CS 21/03 : efficacité à 100 % pendant trois mois puis ré ascension des douleurs EVA 40/100 NPSI : 46/100

Echecs

- NNT ???
- Pn Chimio induites : problème de doses, phénotype des douleurs....
- Myofasciale : participation psychogène centrale


Questions

- Actuellement technique de recours
 - Après tous les traitements bien conduits...
 - Intérêt à l'indiquer plus précocément ?
- Dose pour douleurs neuropathiques ?
- Pas d'AMM dans douleurs Myofasciales et pourtant....
- Intérêt dans les blocs tronculaires ????

Dilution



100 unités dans 2 ml de sérum phy
→ 0,1 ml = 5 unités



500 unités dans 2,5 ml de sérum phy
→ 0,1 ml = 20 unités

