



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Intérêt des injections intra-articulaires de toxine botulinique[☆]



Hichem Khenioui^{a,*,b,c}, Éric Houvenagel^{b,c,d}, Jean François Catanzariti^{a,b,d,e},
Marc Alexandre Guyot^{a,b,d}, Olivier Agnani^{a,b,d}, Cécile Donze^{a,b,d}

^a Service de médecine physique et de réadaptation, centre hospitalier Saint-Philibert, groupe hospitalier de l'institut catholique de Lille, 115, rue du Grand-But, BP 249, 59462 Lomme cedex, France

^b Université Nord de France, 1, rue Lefèvre, 59000 Lille, France

^c Université catholique de Lille, 60, boulevard Vauban, 59800 Lille, France

^d Service de rhumatologie, centre hospitalier Saint-Philibert, groupe hospitalier de l'institut catholique de Lille, 115, rue du Grand-But, BP 249, 59462 Lomme cedex, France

^e Service de médecine physique et réadaptation, centre de SSR pédiatrique Marc-Sautelet, 10, rue du Petit-Boulevard, 59650 Villeneuve-d'Ascq, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Accepté le 24 juin 2015

Disponible sur Internet le 27 novembre 2015

Mots clés :

Toxine botulinique

Injection intra-articulaire

Arthrose

Capsulite rétractile de l'épaule

Rhumatologie

RÉSUMÉ

La toxine botulinique est largement utilisée et validée dans le traitement de nombreuses pathologies où prédomine une hyper-activité musculaire. Des travaux récents se sont intéressés à son action antalgique articulaire dont les mécanismes commencent à être mieux identifiés.

Méthodologie d'analyse. – Une analyse de la littérature internationale a été réalisée en interrogeant les bases de données Medline en croisant le mot clé « intra-articular botulinum toxin injection » aux mots clés : « knee, ankle, shoulder, osteoarthritis, adhesive capsulitis of shoulder ».

Résultats. – Sur les 16 articles sélectionnés consacrés aux injections intra-articulaires de toxine botulinique, sept essais cliniques étaient randomisés dans les indications suivantes : arthrose, capsulite rétractile de l'épaule et douleur chronique post-arthroplastie. Des preuves de l'effet anti-nociceptif de la toxine ont été apportées pour certaines indications, avec un profil de sécurité et de tolérance satisfaisant. Les études sont hétérogènes. Le comparateur le plus fréquemment utilisé était un produit corticoïde ou un placebo, seule une étude a utilisé l'acide hyaluronique. Le critère de jugement principal était l'intensité de la douleur.

Discussion-conclusion. – Les essais randomisés peu nombreux et la taille modeste des échantillons ne permettent pas d'obtenir un niveau de preuve et une puissance statistiques satisfaisants. Des questions demeurent concernant la dose efficace, la dilution et les modalités d'injection de la toxine botulinique.

© 2015 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La toxine botulinique (TB) est une neurotoxine produite par *Clostridium botulinum*. Elle bloque la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine (ACH) dans l'espace synaptique, entraînant une dénervation chimique responsable d'une paralysie flasque. Ce blocage est définitif, mais des repousses axoniques périphériques expliquent partiellement le caractère réversible de la parésie induite. L'effet clinique temporaire apparaît entre le 2^e et 5^e jour, avec une efficacité maximale entre 15 et 21 jours, celle-ci dure en moyenne 3 à 9 mois selon le site injecté.

Injectée dans le muscle, la diffusion de la toxine est locale, jusqu'à 45 mm du point d'infiltration. Elle existerait aussi plus à distance, soit par voie axonale rétrograde, soit par propagation hématologique plus diffuse qui expliquerait certains effets secondaires appelés « Botulism-Like » [1].

Sept neurotoxines ont été reconnues, classées de A à G. Ces neurotoxines sont associées à des protéines accompagnatrices qui forment un complexe « la toxine botulinique », administrée sous cette forme aux patients [2].

Les premières publications de l'utilisation de toxine à des fins antalgiques sont celles de William et al. en 1994 dans la douleur myo-fasciale [3]. Des données récentes suggèrent que la TB peut spécifiquement inhiber la sensibilité mécanique des nocicepteurs cutanés chez l'homme [4]. Les mécanismes impliqués restent encore à identifier mais cet effet pourrait être dû à un blocage de l'expression membranaire de canaux ioniques mécano-sensibles des nocicepteurs. La TB appliquée en périphérie semble diffuser par voie rétrograde pour aller également affecter les terminaisons

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.001>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Khenioui.Hichem@ghicl.net (H. Khenioui).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2015.06.006>

1169-8330/© 2015 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

centrales notamment au niveau spinal [5]. Une mise au point et une revue de la littérature s'intéressant à l'action de la TB en rhumatologie ont été publiées [6,7]. L'objectif principal de notre travail est de réaliser une autre revue de la littérature traitant la question des injections intra-articulaires de TB, en analysant les indications et le mode d'action suggéré.

2. Rôle des neuropeptides dans la douleur articulaire

Les neuropeptides sensoriels dont la substance P (SP), le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) et la neurokine A contribuent à la nociception articulaire [8–10]. Ils sont augmentés dans les cellules du ganglion spinal dans un modèle d'arthrite aiguë et chronique unilatérale [10] et jouent un rôle important dans l'inflammation neurogénique [11–13], un processus bien connu dans les rhumatismes inflammatoires ou dégénératifs [14,15].

3. Comment une neurotoxine pourrait-elle soulager la douleur ?

3.1. Action périphérique

3.1.1. Modèle à la formaline

L'injection sous-cutanée de toxine A au cours de la douleur inflammatoire induite par la formaline dans la patte du rat réduit l'expression de *c-fos* dans la moelle épinière. Elle permet également de bloquer la libération locale de glutamate et réduit l'œdème de la patte [16].

3.1.2. Modèle à la capsaïcine

Il consiste à provoquer une douleur inflammatoire induite par la capsaïcine en stimulant les neurones sensoriels (de type vanilloïde-TRPV1) présents dans les terminaisons nerveuses des fibres amyéliniques C [17]. Cette stimulation provoque une douleur intense en raison de la libération de neuropeptides comme la substance P et le CGRP. Bach-Rojecky et Lackovic [18] ont rapporté qu'un pré-traitement pendant six jours par TB de type A avant la stimulation douloureuse à la capsaïcine réduirait de façon significative la réponse à la stimulation des mécano/thermorécepteurs.

3.2. Action rétrograde

Matak et al. [5] ont évalué l'effet antalgique sur la douleur faciale induite par la formaline après injection d'une faible dose de TB chez le rat (3,5 U/kg au niveau du museau ou 1 U/kg dans le ganglion sensoriel de Gasser). Afin d'identifier le site d'action de la toxine axonale transportée, les auteurs ont eu recours à un marquage immuno-histochimique de la *synaptosomal-associated-protein 25* (SNAP-25) clivée par la TB au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (noyau spinal du nerf trijumeau).

La TB injectée en périphérique ou en intra-ganglionnaire réduisait la douleur induite par la formaline. Le clivage du SNAP 25 par la TB au niveau du noyau spinal du trijumeau a été observé trois jours après injection d'une faible dose en périphérie. Ces données fournissent une première preuve du transport axonal de la TB, ce qui permet de conclure à son action antalgique centrale indirecte par effet rétrograde.

4. Toxine et douleur articulaire dans les études expérimentales

Parmi les études expérimentales chez l'animal [19–22], celle d'Anderson et al. [20] a évalué l'effet antalgique de la TB dans l'arthrose du genou provoquée chez la souris après induction de

lésions dégénératives par injection de collagénase dans le genou gauche.

Une évaluation de la douleur (spontanée, provoquée, à la marche) et de la raideur articulaire a été réalisée à l'aveugle. Quatre semaines après, 17 souris ont reçu de la TB de type B (Myobloc 0,02 UI/0,005 mL) et 15 ont reçu l'injection d'un placebo (8 injections simulées/7 injections SSI 0,9%).

L'analyse de la marche a montré une modification significative chez les souris avec genou arthrosique, et une amélioration significative de tous les paramètres après injection de toxine botulinique. Aucune amélioration n'a été constatée dans le groupe témoin.

5. Méthode d'analyse

Nous avons réalisé une revue de la littérature à partir des bases de données Medline, de 1970 au 30 avril 2014, en croisant le mot clé : « intra-articular botulinum toxin injection » aux mots clés : « knee, ankle, shoulder, osteoarthritis, adhesive capsulitis of shoulder ».

Le recueil des données concernait : l'indication thérapeutique, le type d'étude, le nombre de patients inclus, la dose de toxine botulinique utilisée, les traitements associés, le paramètre d'évaluation principal, la durée de suivi des patients, le délai d'efficacité maximale, la significativité statistique des différences observées entre les groupes lorsque l'étude était comparative, ainsi que le nombre et le type d'effets secondaires observés dans chaque série. Seuls les essais cliniques contrôlés chez l'homme ont été retenus, les rapports de cas ont été exclus [23–25].

6. Résultats

L'analyse est présentée selon l'articulation injectée indépendamment de l'indication (Tableau 1).

6.1. Genou douloureux

Dans un essai clinique randomisé (ECR) en double insu TB vs corticoïdes avec une durée de suivi de six mois, Boon et al. [26] ont rapporté les résultats d'une étude sur une population de 60 patients d'âge moyen de 62 ans. Il s'agissait de 35 femmes (F) et 25 hommes (H) avec une gonarthrose stade II ou III de Kellgren/Lawrence. Les patients ont été repartis en 3 groupes de 20 (100 U, 200 U Botox®, 40 mg de méthyl-prednisolone acétate). Le critère principal était l'intensité de la douleur évaluée sur une échelle EVA. Les critères de jugement secondaires étaient le WOMAC, la vitesse de marche au test des 40 m, et une échelle de qualité de vie (SF-36).

À 4 semaines, seul le groupe à faible dose de TB a montré une diminution significative de l'intensité de la douleur sur l'EVA ($p=0,01$) qui perdurait à 8 semaines ($p=0,01$). Une différence significative a également été constatée dans le score total et dans les sous-scores du WOMAC dans les 3 groupes ($p<0,05$).

À 26 semaines, 29 patients ont été perdus de vue, seul le score EVA douleur montrait une différence significative dans le groupe faible dose de toxine ($p=0,02$).

La limite principale de cette étude était l'échantillon relativement faible avec un nombre important de patients exclus en cours d'étude (29 patients/60 à 26 semaines). Bien qu'il y ait eu une tendance à l'amélioration dans les 3 bras, il n'y avait pas de différence significative en inter groupe pour les critères de jugement primaires ou secondaires.

Chou et al. ont publié en 2010 [27] les résultats de leur essai clinique en ouvert sur 24 patients (13 H/11 F, âge $73,38 \pm 11,13$ ans) avec une gonarthrose stade III/IV. Tous les patients avaient bénéficié d'une injection de 100 U Botox®/4 mL de SSI à 0,9%, renouvelée à

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387273>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387273>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)