

Rhizarthrose et arthropathie



**BOTULINUM
TOXIN
SUMMIT**
INTERNATIONAL
MULTIDISCIPLINARY
EXPERT CONFERENCE



Botulinum Toxin Summit 2022

Pr. Christelle Nguyen, MD, PhD

Université Paris Cité, Faculté de Santé, Paris
Rééducation et Réadaptation de l'Appareil
Locomoteur et des Pathologies du Rachis, Hôpital
Cochin, Paris

Liens d'intérêt

Honoraires de conseil : Thuasne

Honoraires de conférencier : Actelion, Ipsen, Meda Pharma et Novartis

Frais de congrès : Grünenthal et Merz

Hospitalité : Preciphar, Takeda France, UCB Pharma et Sandoz

Investigateur principal de l'essai RHIBOT : AP-HP (contrat de recherche clinique 2016)



Questions abordées

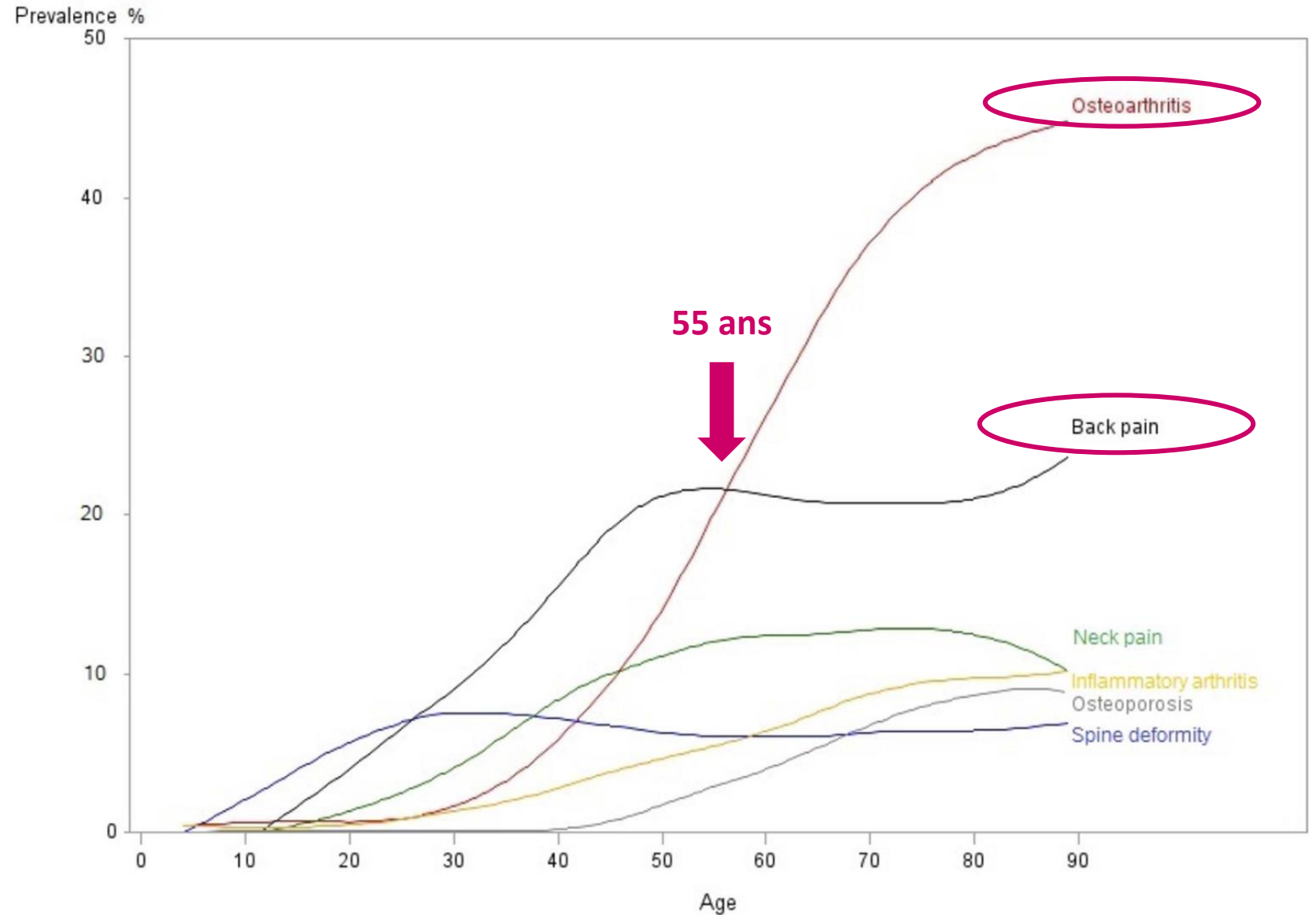
- **Quel rationnel fondamental pour la toxine botulique dans l'arthrose ?**
- **Quels niveaux de preuve ?**
- **Quelle place en pratique ?**



Arthrose

Une maladie fréquente

- 10 millions de français
- 140.000 PTH/an
- 40.000 PTG/an



Arthrose

Une maladie de l'ensemble de l'articulation

- Os sous-chondral
- Cartilage articulaire
- Membrane synoviale
- Ligaments
- Tendons



Phase asymptomatique



Phase symptomatique

Douleur

Raideur
Inflammation
Instabilité
Déformation
Handicap



Traitements symptomatiques de la douleur

Phase « aiguë »

Oraux
Antalgiques
Anti-inflammatoires

Intra-articulaires
Corticoïdes

Phase « chronique »

Oraux
Antalgiques
Anti-arthrosiques

Intra-articulaires
Acide hyaluronique
PRP ? **Toxine ?**

Limites des traitements actuels

- **Efficacité modeste** : différence moyenne standardisée de -0,63 à -0,18 sur la douleur et de -0,45 à -0,15 sur la fonction
- **Effets indésirables**
- **Comorbidités**

*Bannuru et al, Ann Int Med 2015
Emmert et al, Ann Rheum Dis 2015*



Challenge actuel

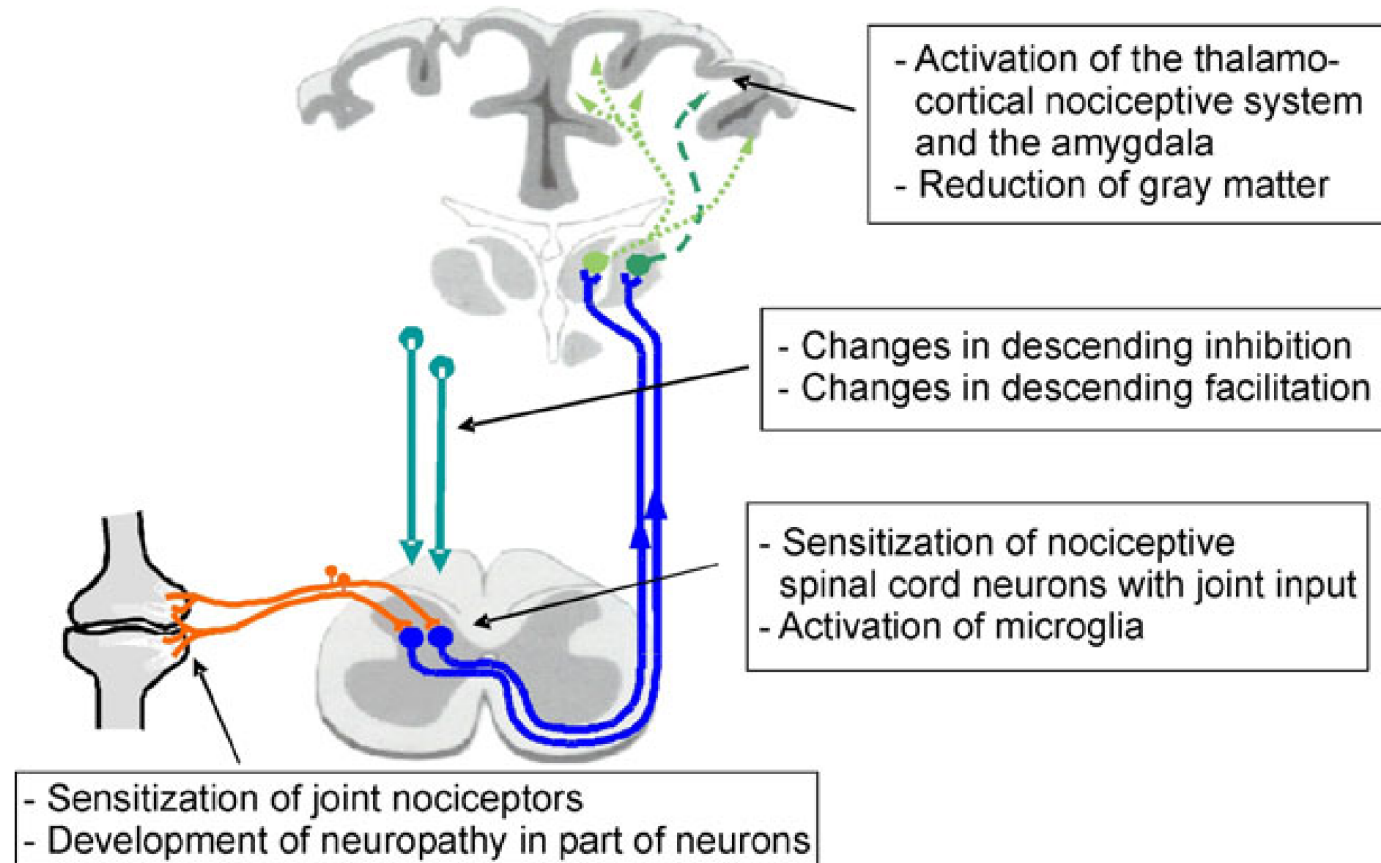
Offrir des traitements médicamenteux symptomatiques

- **Mieux ciblés**
- **Efficaces plus longtemps**
- **Avec moins d'effets indésirables**

→ **Revenir à la physiopathologie de la douleur chronique « arthrosique »**



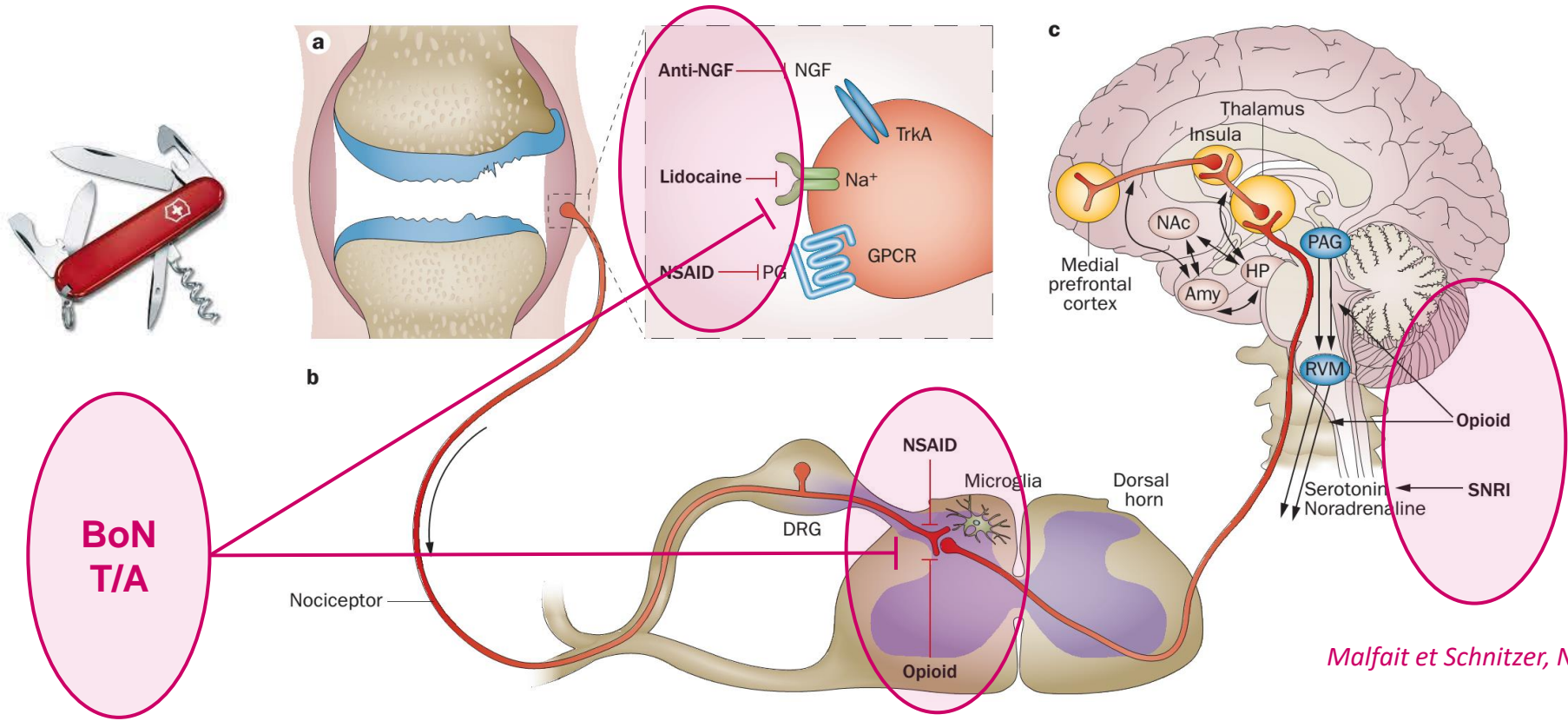
Modèle de la douleur chronique « arthrosique »



Shaible, Current Rheumatol Rep 2012



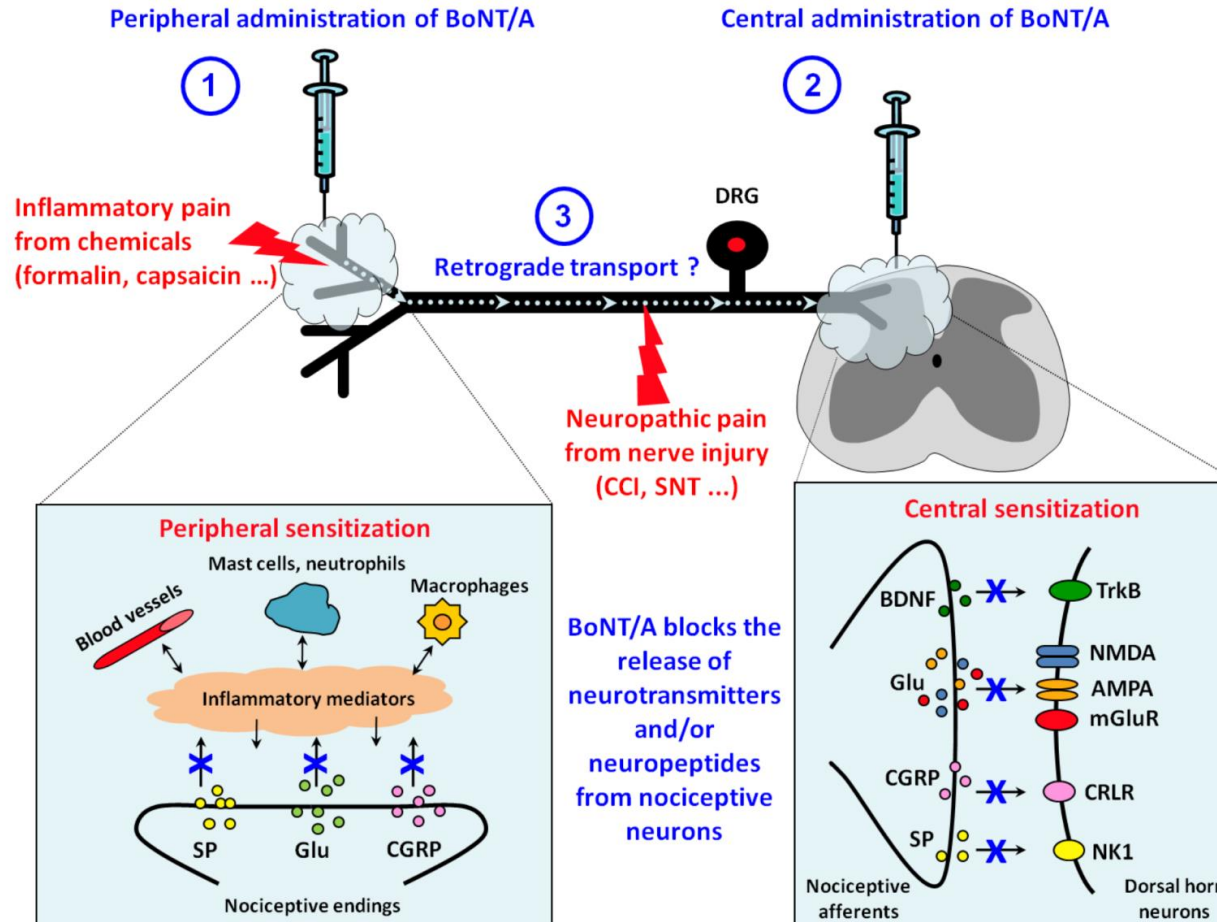
Plusieurs « cibles » biologiques potentielles



Malfait et Schnitzer, Nature Rev Rheumatol 2013



Modélisation des effets de la toxine botulique



*Yoo et al. Neurotox Res 2014
Pavone et Luvisetto, Toxins 2010
Namazi H. Int Immunopharmacol 2006*



Revue de la littérature : 14 essais cliniques

<i>Paramètres</i>		
Age		62,9
Intensité moyenne de la douleur (/100)		58,8
Etiologies :	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrose - <i>Capsulite rétractile</i> - <i>Omarthrose ou polyarthrite rhumatoïde</i> - <i>PTG douloureuse</i> 	11 (N=900) 1 (N=28) 1 (N=40) 1 (N=58)
Articulations :	<ul style="list-style-type: none"> - Genou - <i>Épaule</i> - <i>Cheville</i> - Base du pouce 	10 (N=814) 2 (N=68) 1 (N=75) 1 (N=60)
Comparateur :	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sérum physiologique intra-articulaire</i> - <i>Glucocorticoïdes intra-articulaires</i> - <i>Acide hyaluronique intra-articulaire</i> - Kinésithérapie ou ETP 	7 (N=611) 4 (N=223) 3 (N=255) 2 (N=93)
JADAD :	- $\geq 4/5$	10

Gonarthrose : 1 essai de haut niveau à retenir

Osteoarthritis and Cartilage



Efficacy and safety of single-dose onabotulinumtoxinA in the treatment of symptoms of osteoarthritis of the knee: results of a placebo-controlled, double-blind study



T.E. McAlindon †, U. Schmidt ‡, D. Bugarin §, S. Abrams §, T. Geib §, R.E. DeGryse §, K. Kim §, T.J. Schnitzer ||*

† Division of Rheumatology, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA

‡ CCBR Ballerup, Bioclinica Research Network, Denmark

§ Allergan Plc, Irvine, CA, USA

|| Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

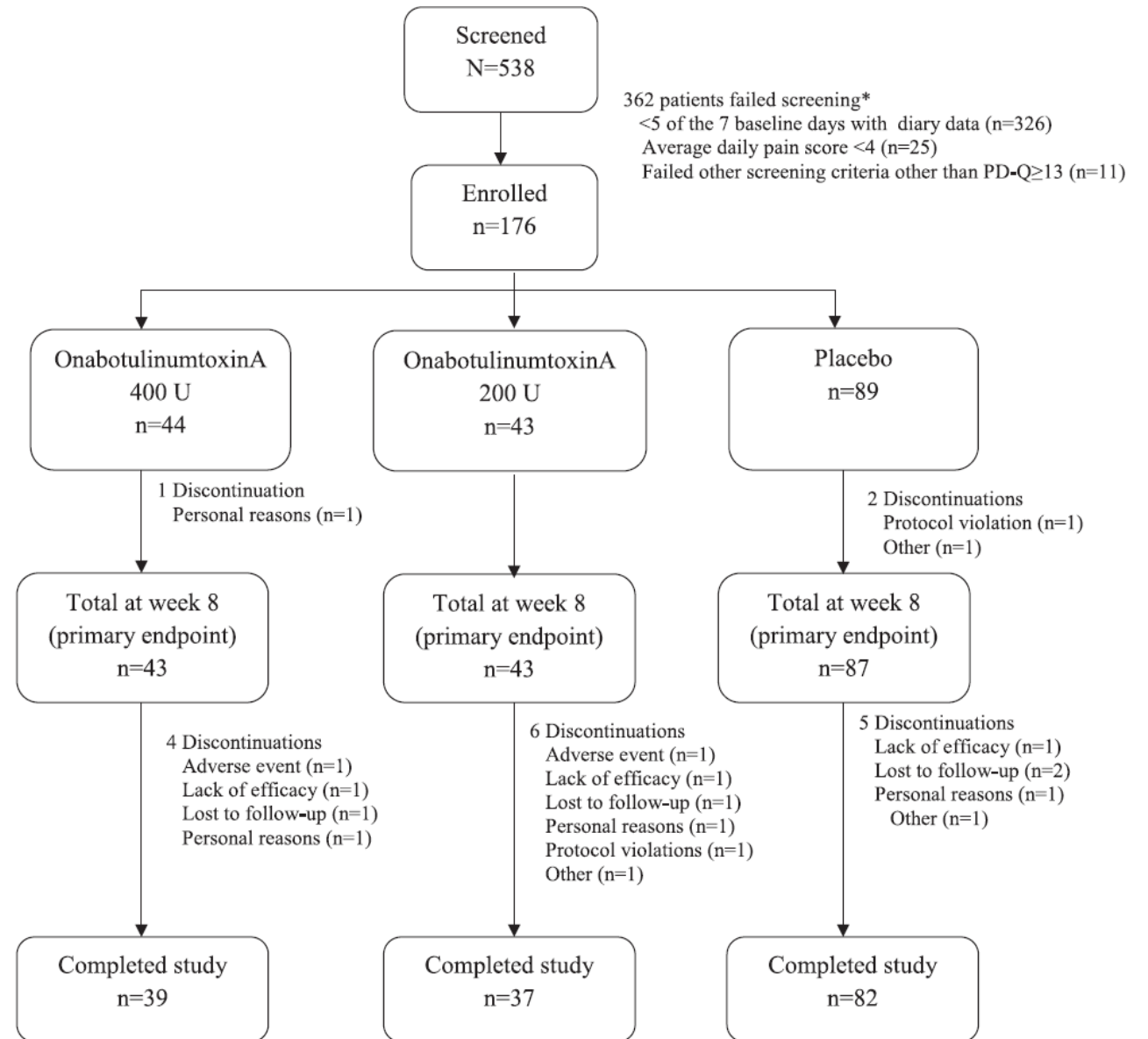


Design

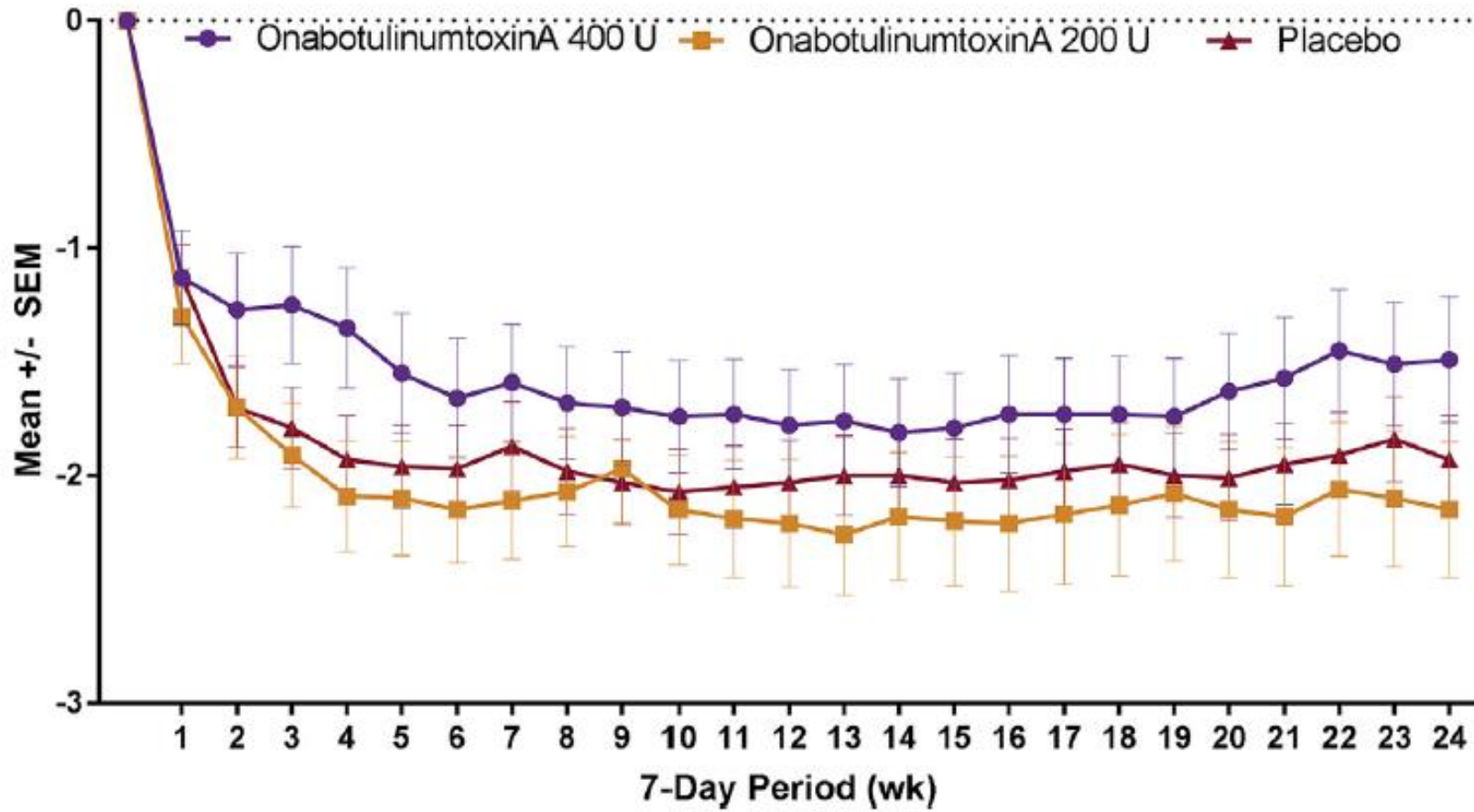
Essai randomisé contrôlé, N = 176

- 61 ans, gonarthrose, KL II/III
- Durée d'évolution ~ 9 ans
- Douleur ~ 6/10

- A : 400 UI onabotulinumtoxin A
- B : 200 UI onabotulinum toxin A
- C : sérum salé



Résultats



Gonarthrose : synthèse de la littérature

Douleur

Study or Subgroup	IA BTA			IA Comparator			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
5.1.1 Short-term								
Arendt-Nielsen 2017	4.2	1.1	61	4.2	1.3	60	18.4%	0.00 [-0.36, 0.36]
Bao 2018	3.9	0.8	20	5.3	1	40	15.4%	-1.47 [-2.07, -0.87]
Boon 2010	5.2	2.4	40	5.4	2.3	20	16.2%	-0.08 [-0.62, 0.45]
McAlindon 2018	4.2	1.3	86	3.9	1.2	87	19.0%	0.24 [-0.06, 0.54]
Mendes 2019	1.7	2.5	35	1.7	2.5	70	17.8%	0.00 [-0.41, 0.41]
Shukla 2018	4.1	1.4	15	5.8	1.4	15	13.1%	-1.18 [-1.97, -0.40]
Subtotal (95% CI)			257			292	100.0%	-0.35 [-0.82, 0.12]

Heterogeneity: Tau² = 0.28; Chi² = 32.70, df = 5 (P < 0.00001); I² = 85%
 Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)

5.1.2 Intermediate-term

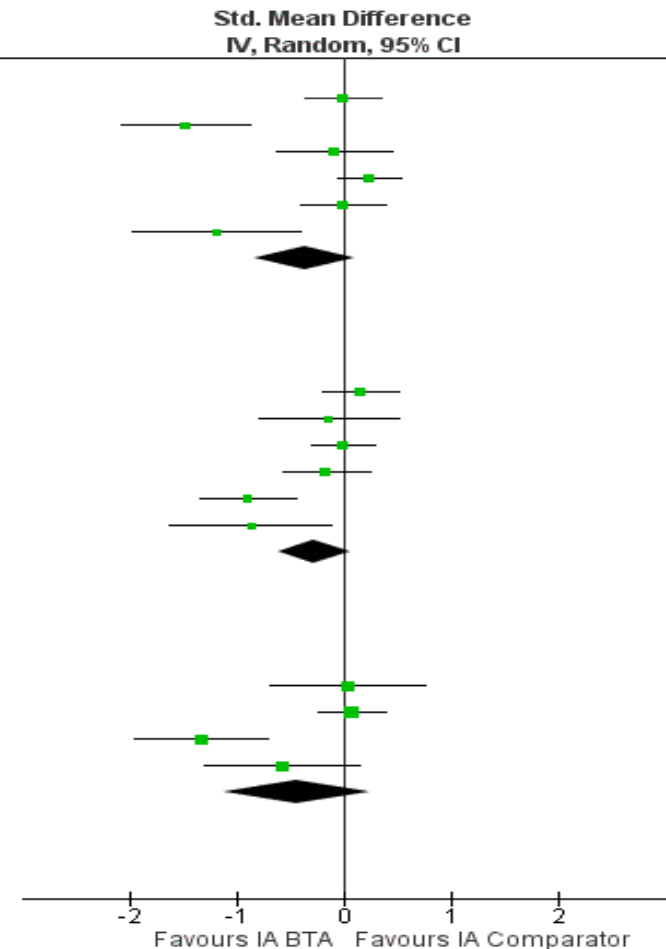
Arendt-Nielsen 2017	4.2	1.1	61	4	1.3	60	19.4%	0.17 [-0.19, 0.52]
Boon 2010	4.9	2.2	28	5.2	2.1	13	12.9%	-0.14 [-0.79, 0.52]
McAlindon 2018	4.0	1.3	86	4.0	1.2	87	20.7%	0.00 [-0.30, 0.30]
Mendes 2019	1.3	2.2	35	1.7	2.6	70	18.3%	-0.16 [-0.57, 0.25]
Rezasoltani 2020	7.4	6.5	28	13.3	6.6	82	17.4%	-0.89 [-1.34, -0.45]
Shukla 2018	4.6	1.7	15	5.9	1.2	15	11.3%	-0.86 [-1.61, -0.11]
Subtotal (95% CI)			253			327	100.0%	-0.27 [-0.61, 0.08]

Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 17.94, df = 5 (P = 0.003); I² = 72%
 Test for overall effect: Z = 1.52 (P = 0.13)

5.1.3 Long-term

Boon 2010	5.2	2.3	21	5.1	2.8	11	23.0%	0.04 [-0.69, 0.77]
McAlindon 2018	4.2	1.3	76	4.1	1.2	82	29.2%	0.08 [-0.23, 0.39]
Rezasoltani 2021	2.8	1.6	25	5.1	1.8	25	24.8%	-1.33 [-1.95, -0.71]
Shukla 2018	5.2	1.5	15	6	1.2	15	23.0%	-0.57 [-1.31, 0.16]
Subtotal (95% CI)			137			133	100.0%	-0.43 [-1.12, 0.26]

Heterogeneity: Tau² = 0.39; Chi² = 17.33, df = 3 (P = 0.0006); I² = 83%
 Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)

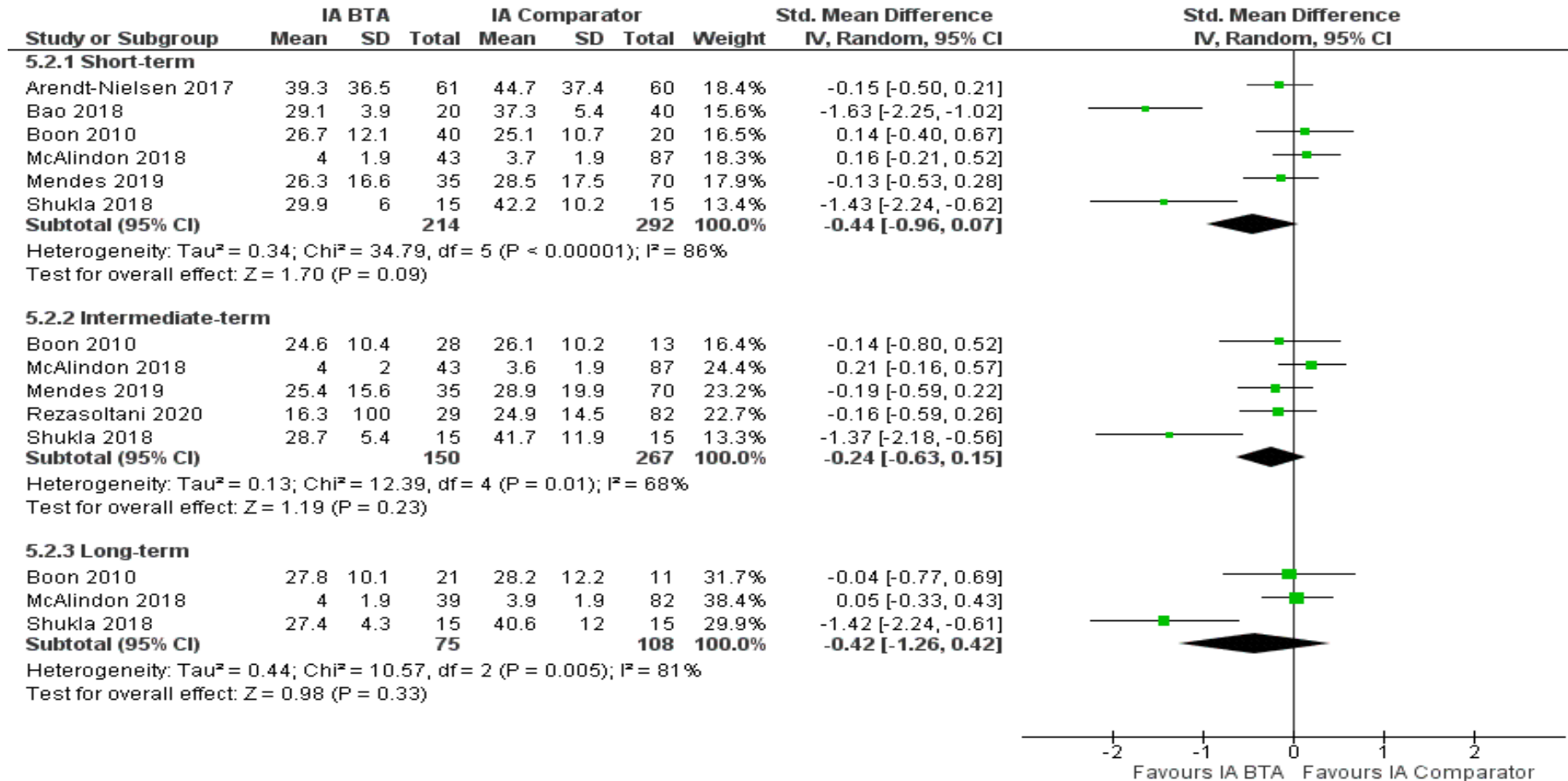


N=549



Gonarthrose : synthèse de la littérature

Fonction

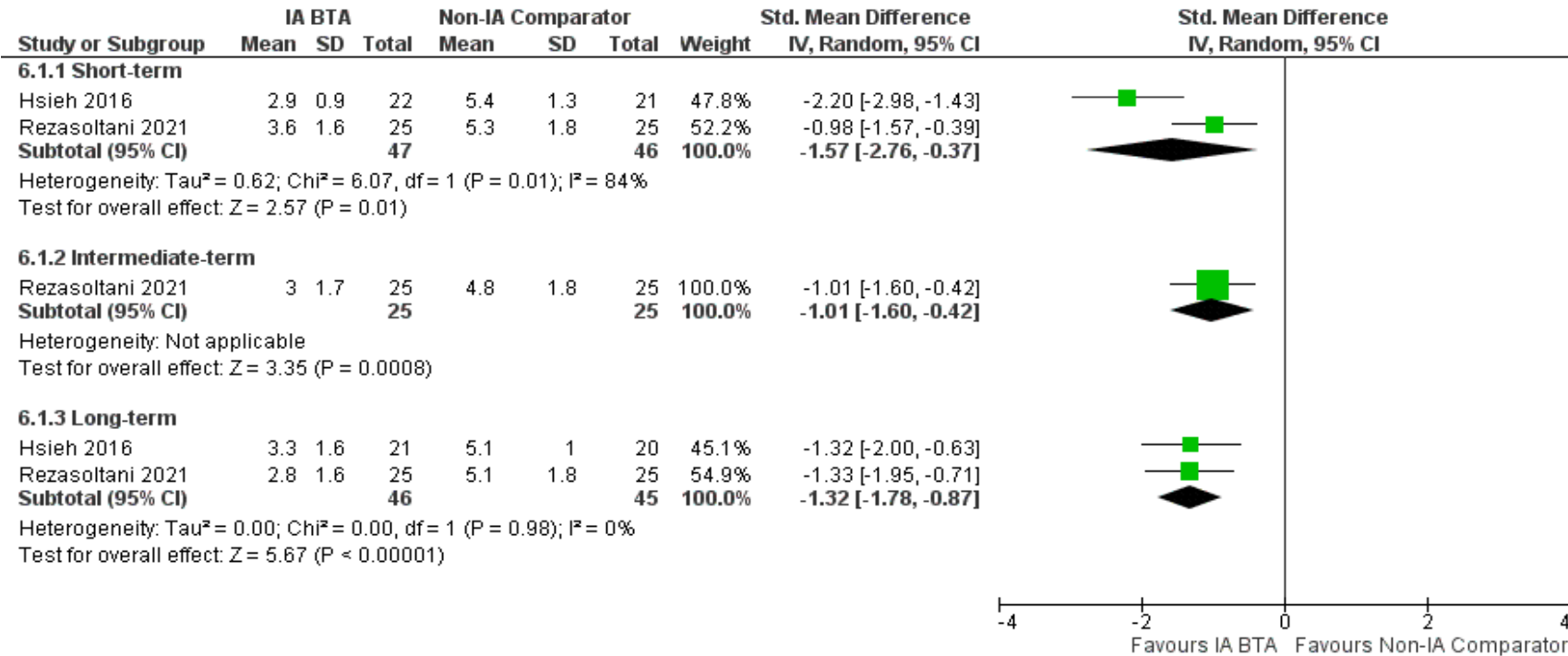


N=549



Importance de la pertinence du comparateur

Douleur



N=93



Quid de la rhizarthrose ?

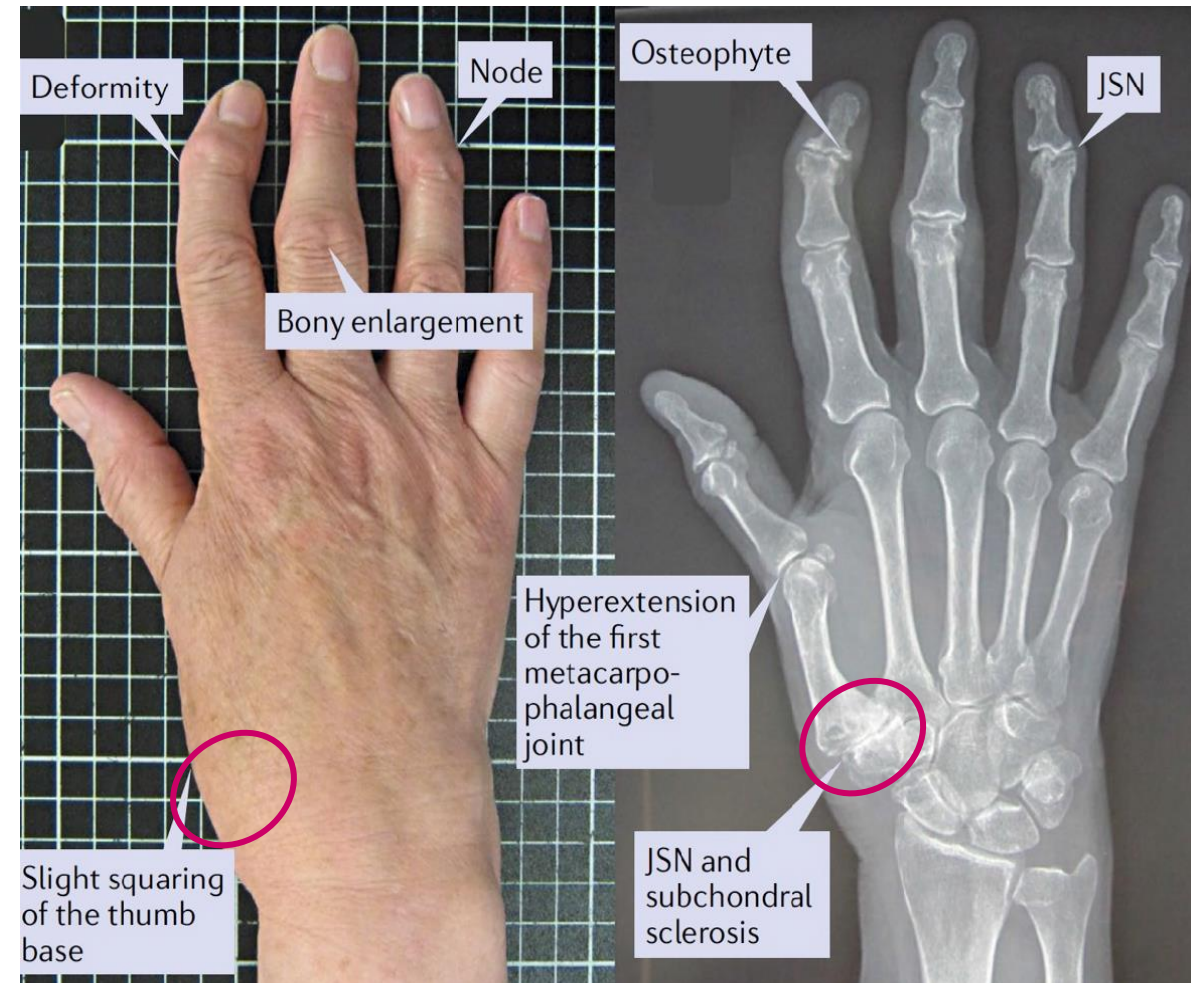
Arthrose radiologique de la main : 67% des femmes, 55% des hommes, > 55 ans

- **Trapézo-métacarpienne (rhizarthrose) : 8%**
- Interphalangienne proximale : 20%
- Interphalangienne distale : 5%

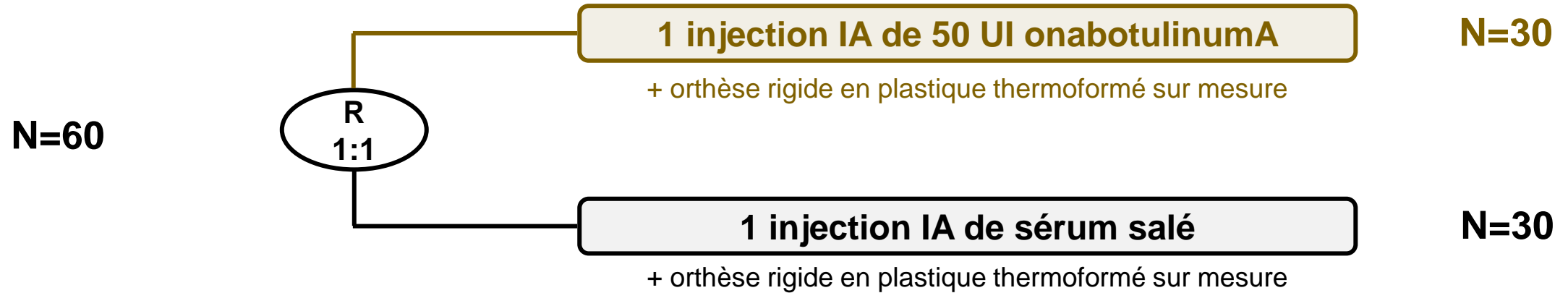
Rhizarthrose : femme, pérимénopause

- Douleur : « poussées »
 - Raideur
 - Perte de force
 - Déformation
- ↓ **pincés pollici-digitaux**

- ➔ **Limitations des activités manuelles**
- ➔ **Retentissement esthétique**



Essai randomisé contrôlé RHIBOT



Critère principal	Variation de la douleur de la base du pouce	M3
Critères secondaires	Variation de la douleur de la base du pouce (échelle numérique, 0 à 100) Variation des limitations d'activités manuelles (échelle de la main de Cochin, 0 à 90) Variation de l'évaluation globale du patient (échelle numérique, 0 à 100) Réponse OARSI-OMERACT Consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens	M1 et M6 M3 et M6 M3 et M6 M3 et M6 M3 et M6
Variables collectées Non comparées	Crédibilité des interventions Effets indésirables Co-interventions	M0 et M6 M3 et M6 M1, M3 et M6



Standardisation des interventions

Infiltrations intra-articulaires

- 2 radiologues expérimentés : ont standardisé la procédure et réalisé toutes les infiltrations
- Procédure standardisée : **voie palmaire, transmusculaire**
- Échoguidage : bon positionnement de l'aiguille (test de bulle et pointe visualisée dans le récessus articulaire)
- **Maintien de l'aveugle : même volume (1 ml), couleur, viscosité et échogénicité des produits injectés**

Orthèses de repos

- 4 ergothérapeutes expérimentés : ont standardisé la confection et réalisé toutes les orthèses
- Confection standardisée : selon protocole
- Port : pendant 48h dans les suites de l'infiltration intra-articulaire, puis toutes les nuits pendant 6 mois

Co-interventions

- Autorisation de toutes les co-interventions non-médicamenteuses et médicamenteuses
- Pas de consignes / wash-out → "vraie vie"
- Recueil standardisé et systématique selon une checklist préspecifiée



Résultats [1] : Participants

Caractéristiques socio-démographiques et cliniques	Botox® + orthèse (n = 30)	Sérum salé + orthèse (n = 30)
• Âge (ans), moyenne (DS)	65,2 (8,2)	64,6 (10,4)
• Femme, n (%)	25 (83)	22 (73)
• Indice de masse corporelle (kg/m ²), moyenne (DS)	26,1 (5,4)	24,8 (4,4)
Statut socio-professionnel, n (%)		
• Études supérieures	25 (83)	24 (80)
• À la retraite	15 (50)	14 (47)
Caractéristiques cliniques		
• Droitier, n (%)	26 (87)	27 (90)
• Main dominante affectée, n (%)	14 (47)	17 (57)
• Activités manuelles au cours des 3 derniers mois (0-100), moyenne (DS)	64,8 (27,2)	50,0 (28,2)
• Douleurs au cours des 48 dernières heures (0-100), moyenne (DS)	61,7 (13,4)	58,3 (18,2)
• Durée d'évolution des douleurs (mois), moyenne (DS)	74,5 (80,3)	53,9 (53,5)
• Échelle de la main de Cochin (0-90), moyenne (DS)	31,7 (16,8)	28,5 (18,8)
• Évaluation globale du patient (0-100), moyenne (DS)	72,0 (18,8)	71,7 (17,8)
Traitements intra-articulaires reçus, n (%)		
• Acide hyaluronique	2 (7)	2 (7)
• Corticoïdes	8 (27)	7 (23)

→ Population présentant des douleurs et limitations d'activités manuelles sévères



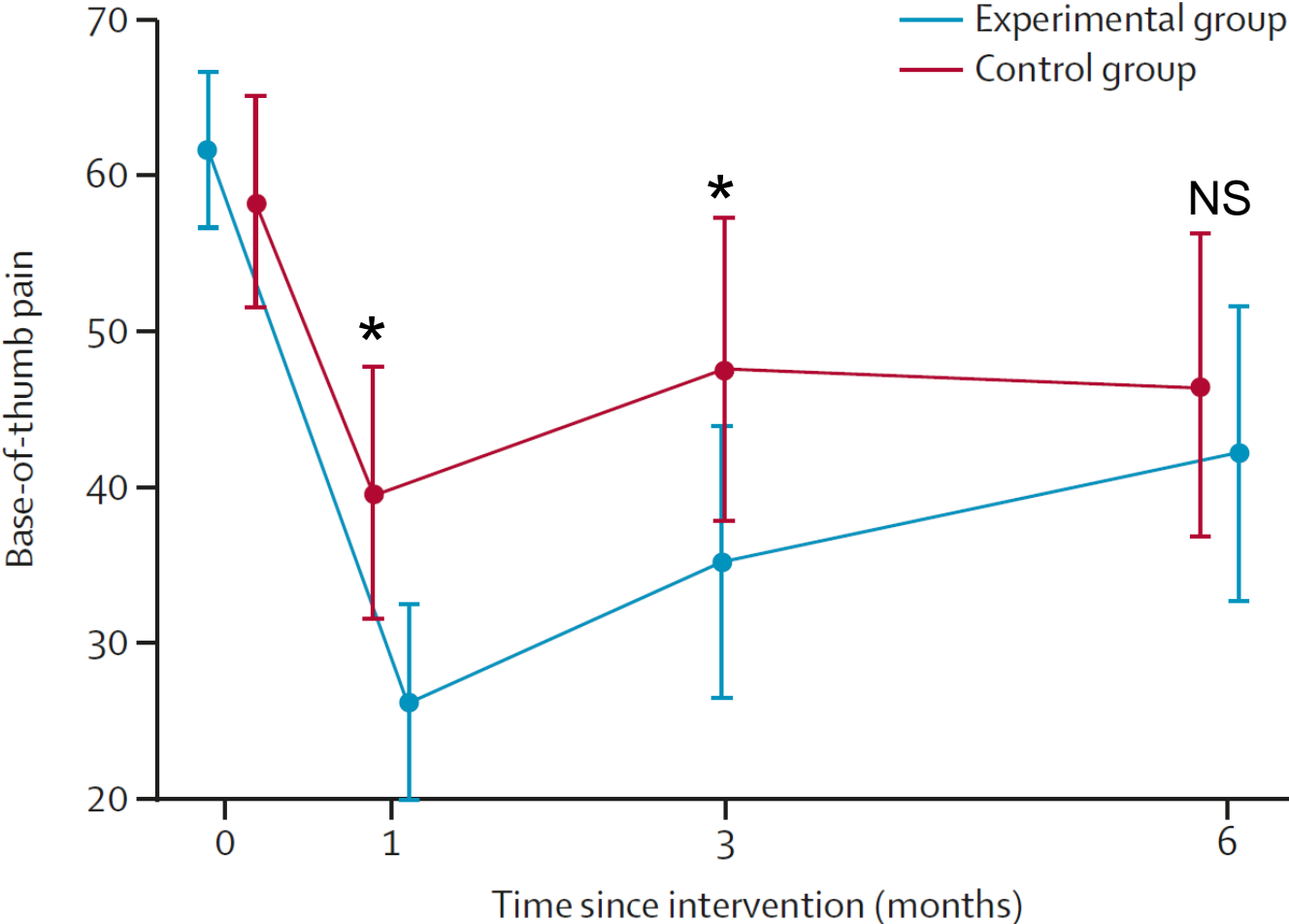
Résultats [2] : Critère principal M3

Critères de jugement	Botox® + orthèse (n = 30)	Sérum salé + orthèse (n = 30)	Différence absolue (IC à 95%)	p
À 3 mois après la randomisation				
• Variation de l'intensité des douleurs (0-100)	-25,7 (-35,5 to -15,8)	-9,7 (-17,1 to -2,2)	-16,0 (-28,1 à -3,9)	0,043

→ Effet-taille modéré : 0,68 (IC 95% 0,15 à 1,20)



Résultats [3] : Profil de réponse sur 6 mois



Résultats [4] : Effets indésirables à 6 mois

Événements indésirables	Botox® + orthèse (n = 30)	Sérum salé + orthèse (n = 30)
Graves	0	0
Mineurs	176	145
• Douleur de la base du pouce	6 (20)	11 (37)
• Déficit moteur des muscles thénariens	14 (47)	2 (7)
• Autre douleur musculosquelettique	5 (17)	6 (20)
• Infection intercurrente	1 (3)	2 (7)
• Paresthésies du pouce	1 (3)	1 (3)
• Saignement localisé	0 (0)	1 (3)
• Thrombophlébite	0 (0)	1 (3)

→ Déficit moteur des muscles thénariens plus fréquent dans le bras expérimental



Synthèse des résultats de l'essai RHIBOT

Différence de Δ de la douleur en faveur du bras onabotulinumA + orthèse

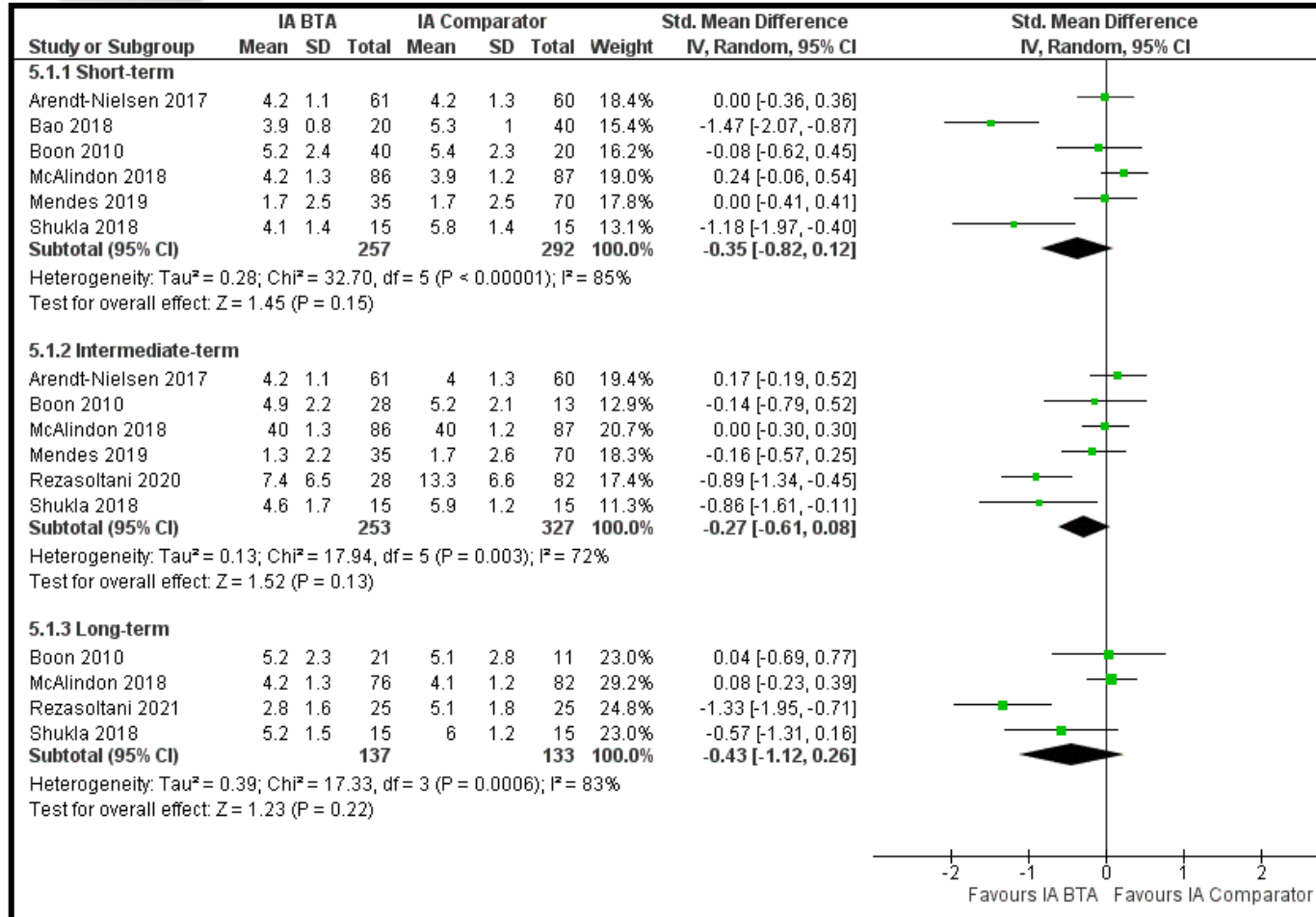
- **Différence de Δ à M1 : -16,3 points sur 100**, $p=0,004$ (effet-taille modéré : 0,72)
- **Différence de Δ à M3 : -16,0 points sur 100**, $p=0,043$ (effet-taille modéré : 0,68)
- Différence de Δ à M6 : -6,7 points sur 100, $p=0,367$ (effet-taille faible : 0,27)

Pas de différences entre les 2 bras pour les critères secondaires

- Intervention comparatrice active, performante (60% de répondeurs) et crédible
- Cible prioritaire de la toxine botulique : douleur > fonction / évaluation globale du patient
- **Déficit moteur des muscles thénariens plus fréquent dans le bras Botox[®] + orthèse**
- Effet indésirable prévisible, réversible en 3 mois maximum
- N'a pas impacté ni le CJP, ni la crédibilité des traitements
- Prévention : ↓ volume injecté



Différence des essais gonarthrose / RHIBOT



Hypothèses

Participants à la phase chronique ≠ phase inflammatoire

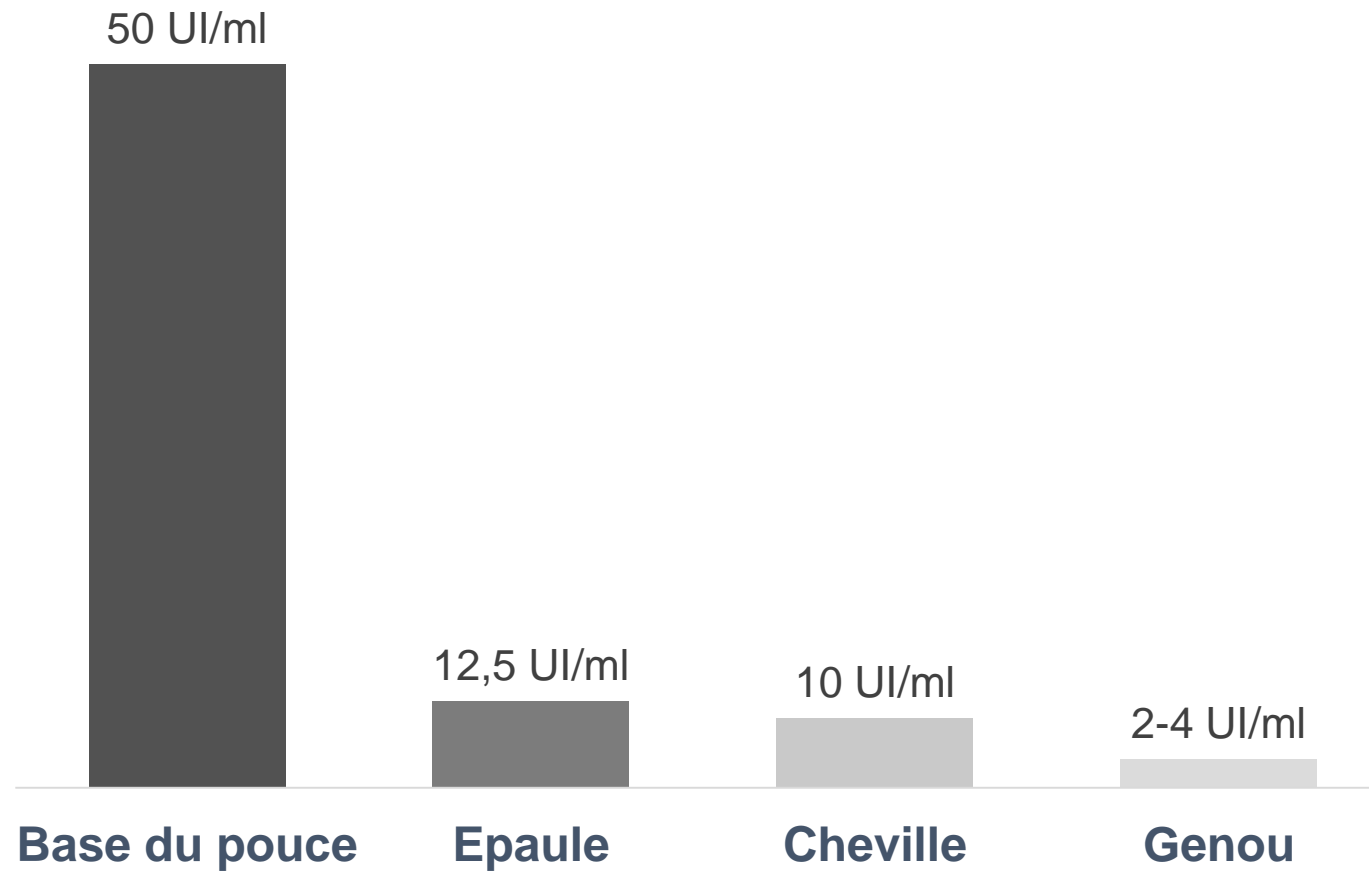
Dose d'onabotulinumA rapportée au volume articulaire : x12,5 à 25

- **RHIBOT : 50 UI/ml (pouce = 1 ml)**
- **Autres essais : 2-4 UI/ml (genou = 100 ml)**

Effet synergique avec l'orthèse rigide et le « lavage » au sérum physiologique



Dose injectée (onabotulinumA) / volume artriculaire



Take home messages



Inhibition du relargage SP,
glutamate, CGRP



Mécanismes adaptés à la
douleur « arthrosique »



Effet sur la sensibilisation
périphérique (et centrale)

En résumé

- Rationnel fondamental robuste → « biothérapie » intra-articulaire de la douleur « arthrosique »
- Pas de preuve définitive d'efficacité dans l'arthrose → dose / volume articulaire ?

En pratique

- Pas de possibilité de recommandations
- **Discussion hors AMM**
 - **En 2nde intention** : échec des traitements intra-articulaires de 1^{ère} intention
 - **Dans les petites ou moyennes articulations**

En recherche

- Intérêt dans d'autres localisations : petites ou moyennes articulations (doigts, orteils, poignets) ?
- Optimisation du schéma d'injection et de la dose d'onabotulinumA : essai multicentrique RHIBOT II

Contact : christelle.nguyen2@aphp.fr

