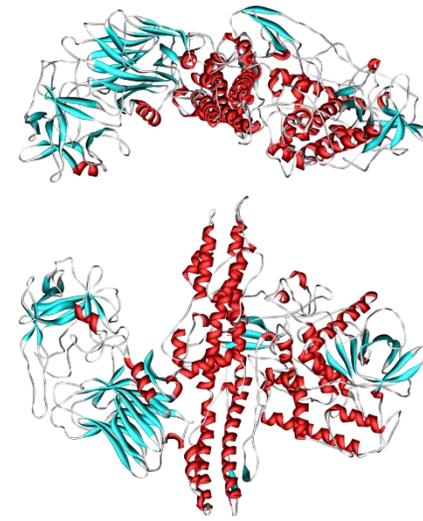


# Toxine botulique : quelle preuve d'efficacité pour traiter les tendinopathies et l'arthrose ?



## Conférence d'actualité rhumatologique

---

**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

INSERM 1124, Campus St-Germain-des-Prés

# Liens d'intérêt

---

**Honoraires de conseil** : Thuasne

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

**Frais de congrès** : Grünenthal et **Merz**

**Hospitalité** : **AbbVie**, Preciphar, Takeda France, UCB Pharma et Sandoz

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

# Questions abordées

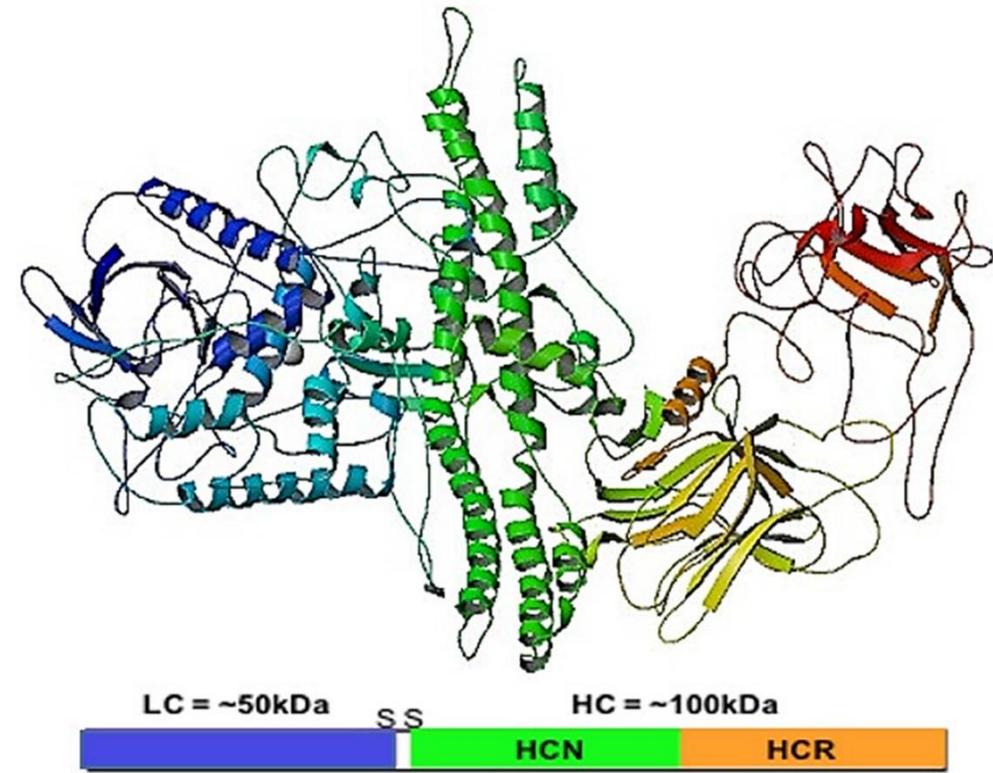
---

- **Quel rationnel pour la toxine botulique dans les pathologies de l'appareil locomoteur ?**
- Quelle preuve d'efficacité ?
  - Dans les tendinopathies
  - Dans les arthropathies
- (Quelle place en pratique ?)

# Toxine botulique

---

- **Neurotoxine** isolée en 1944 → bloque le relargage d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire
- **Produite par *Clostridium Botulinum***
  - 1 chaîne lourde et 1 chaîne légère
  - Associées à des protéines
- **AMM : ophtalmo, neuro, méd esthétique, douleur**
  - Troubles de l'oculomotricité (1993)
  - Blépharospasme (1994)
  - Spasme hémifacial (1994)
  - Dystonies cervicales (1994)
  - Dysfonctions vésicales : HVI, HDN (2000)
  - Spasticité MS et MI (2003)
  - Hyperhidrose axillaire sévère (2003)
  - Rides (2003)
  - **Migraine chronique (2021)**



# 3 toxines botuliques de type A (BoNT-A) en France

- **Botox<sup>®</sup> : onabotulinumtoxin A** (Allergan)
- **Xeomin<sup>®</sup> : incobotulinumtoxin A** (Merz)
- **Dysport<sup>®</sup> : abobotulinumtoxin A** (Ipsen)



- Équivalence de dose

Table 1. Botulinum toxin products and protein content/100 units [5,6].

Nonproprietary Name	150-kD Protein Content (ng)	Total Protein (150 kD and NAP) Content (ng)	Dose Equivalent Units
Onabotulinumtoxin A	0.73	5.00	1
Incobotulinumtoxin A	0.44	0.44	1
Abobotulinumtoxin A	0.65	0.87	2-3

NAP = nontoxic accessory proteins.

# BoNT-A et appareil locomoteur : quel rationnel ?

---

## Effets parésiants

Transitoires ~ 3 mois  
Retardés ~ 1 semaine

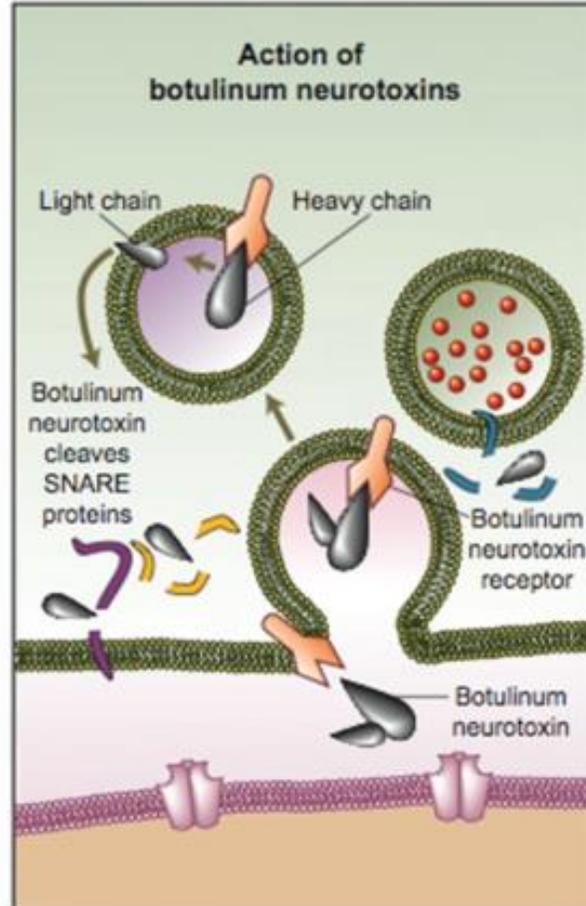
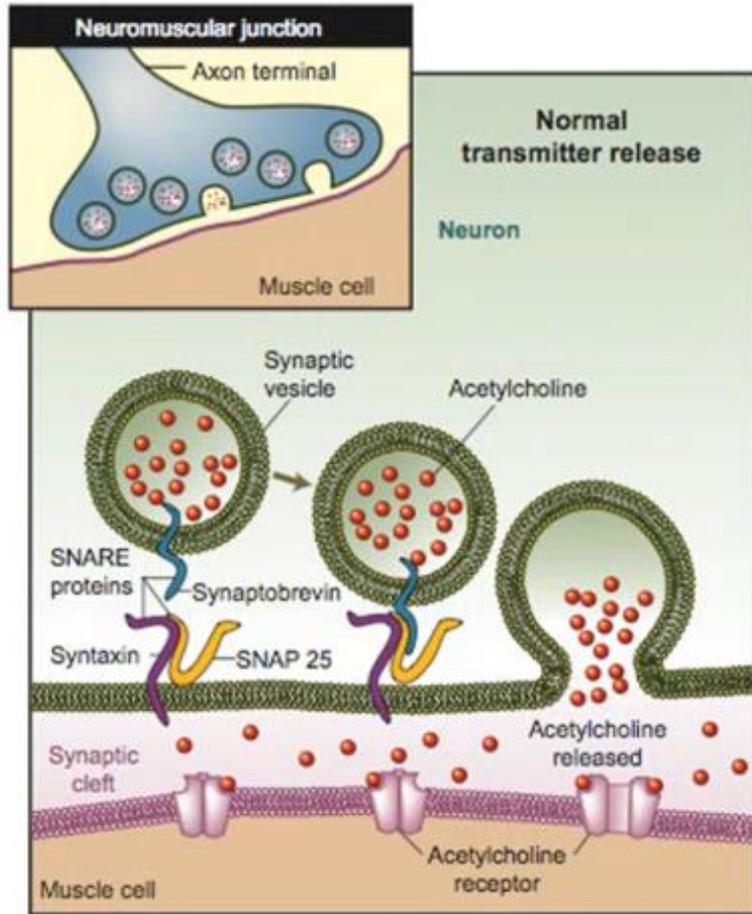
## Effets analgésiques

Inhibition des  
neurotransmetteurs de la  
douleur

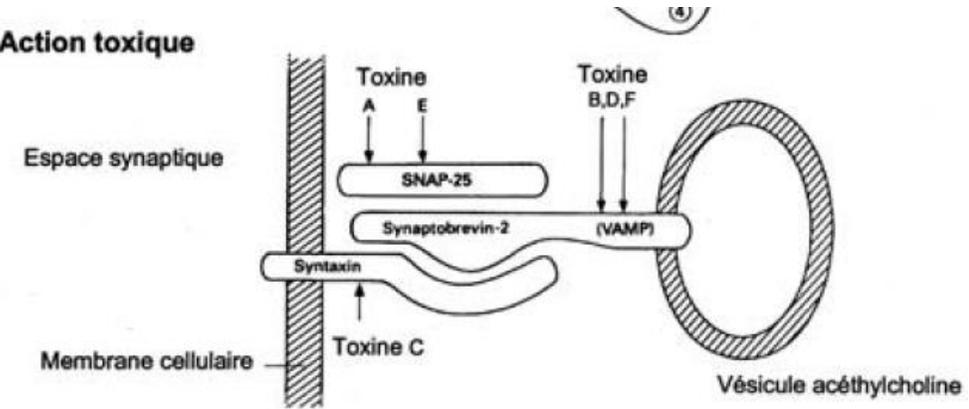
## Effets sur le SNA

Action sur les terminaisons  
cholinergiques et  
anticholinergiques

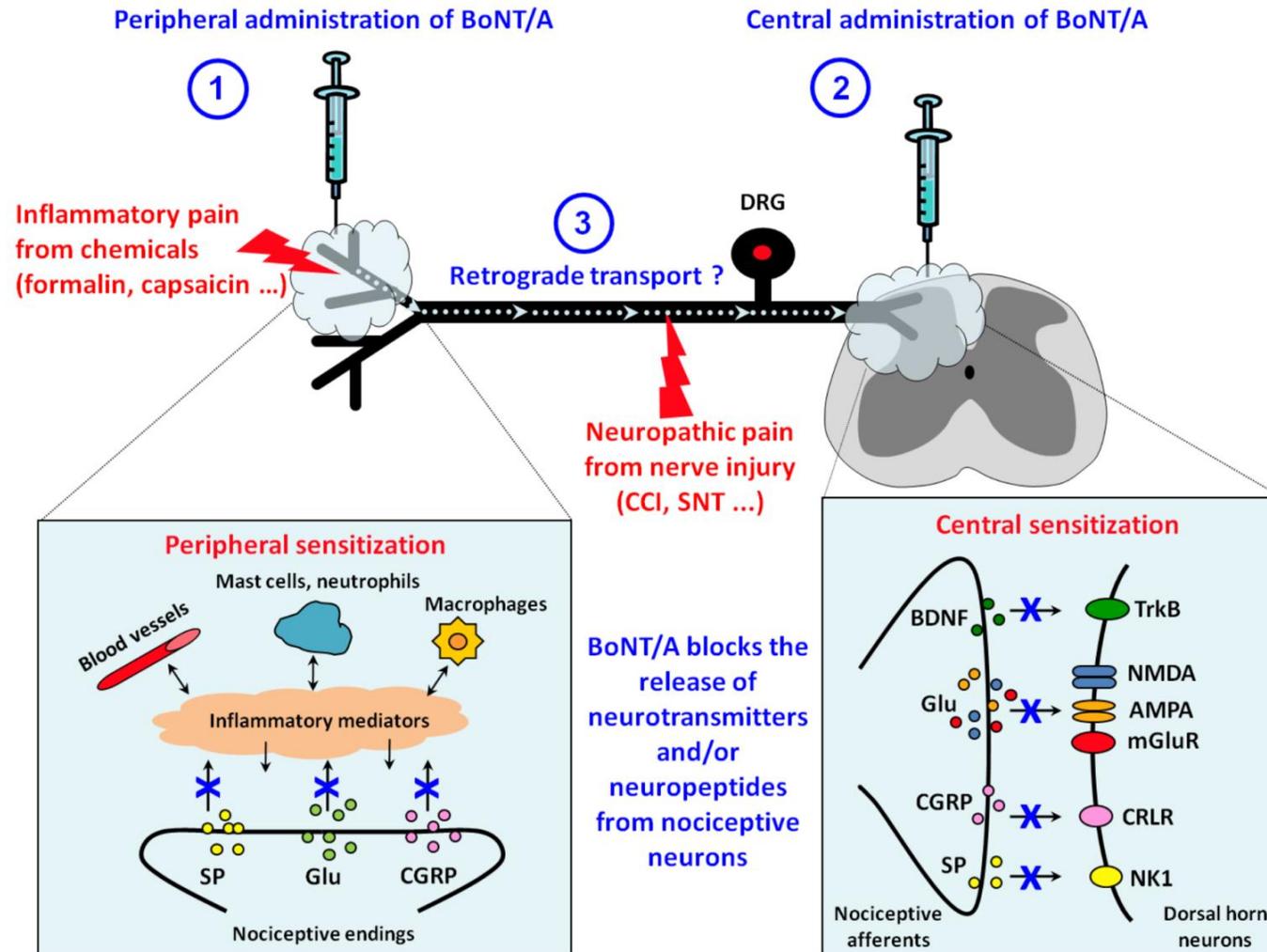
# BoNT-A : modélisation des effets parésiants



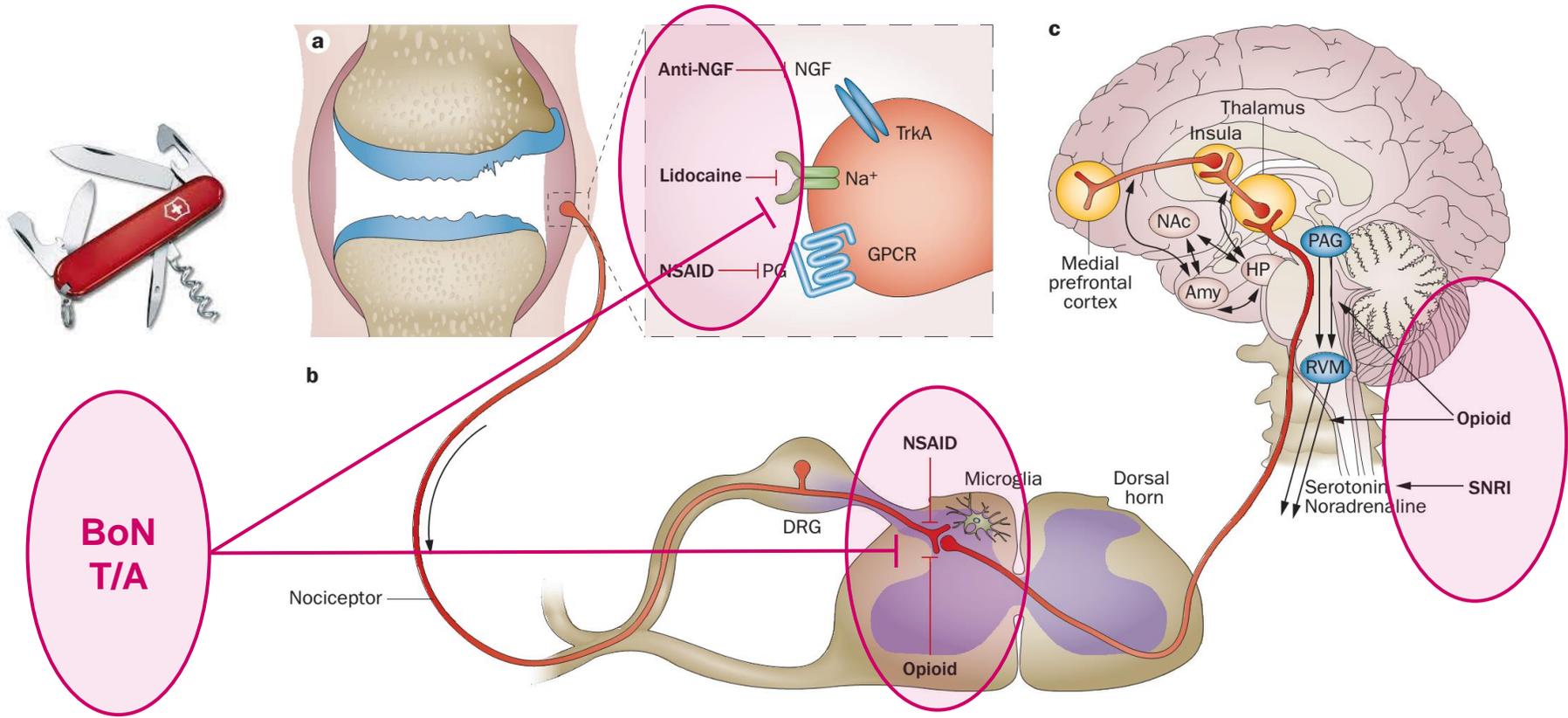
## Action toxique



# BoNT-A : modélisation des effets analgésiques



# BoNT-A et douleur de l'appareil locomoteur : plusieurs « cibles » thérapeutiques potentielles



# Questions abordées

---

- Quel rationnel pour la toxine botulique dans les pathologies de l'appareil locomoteur ?
- **Quelle preuve d'efficacité ?**
  - **Dans les tendinopathies**
  - Dans les arthropathies : membres inférieurs, membres supérieurs
- (Quelle place en pratique ?)

# Généralités

---

- BoNT-A proposée dans l'épicondylite par H.H. Morré dès 1997
- Utilisation des propriétés parésiantes de la BoNT-A
  - Mettre au repos l'ensemble des composantes de l'enthèse
  - Détendre les chaînes musculo-tendineuses
  - Faciliter la rééducation
- Principales indications : formes chroniques résistantes aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention
  - Études publiées : **épicondylite**, **aponévrosite plantaire**, adducteurs
  - Études en cours : tendinopathie de coiffe

*Morré, Lancet 1997*

# Treatment of chronic tennis elbow with botulinum toxin

*H H E Morr , S B Keizer, J J v Os*

##  tude non contrôlée, N = 14

- 43 ans,
- Durée d'évolution ~ 2,4 ans
- BoNT-A : 20-40 UI
- Sous contrôle EMG
- Extenseurs communs des doigts

In an open study we have treated 14 patients (five men, nine women) with chronic treatment-resistant tennis elbow. Age varied from 34 to 60 years (mean 43 years) and the duration of symptoms from 0.6 to 6 years (mean 2.4 years). These patients were treated with 20–40 units botulinum toxin (average 30 units) injected under electromyographic guidance into the extensor digitorum communis III and IV muscle. The objective was to cause extension paresis of the third and fourth fingers which occurred in ten patients within 2 weeks after injection and in four patients after a second injection 1 month later. The paresis lasted 3–4 months and the second and fifth fingers remained unaffected. During the follow-up (6–8 months), pain relief of more than 50% on a self-assessment scale occurred in nine patients and pain disappeared completely in four patients. Pain relief occurred in ten patients within 2 weeks, in one patient within 3 weeks, and in two patients after 1 month. In one patient the pain seemed to be based on a carpal tunnel syndrome. No side-effects or complications occurred to any patient during treatment.

# Treatment of Lateral Epicondylitis with Botulinum Toxin

## A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Shiu Man Wong, MB BCh; Andrew C.F. Hui, MBBS; Po-Yee Tong, BSc; Dawn W.F. Poon, BSc; Evelyn Yu, BSc; and Lawrence K.S. Wong, MD

### Essai randomisé contrôlé, N = 60

- 45 ans
- Durée d'évolution ~ 9 mois
- EVA douleur : 65/100
- AboBoNT-A : 60 UI
- Repérage anatomique → pas de cible musculaire standardisée

Table 2. Summary of the Outcome Measurements between the Study Groups

Evaluation	Mean (SD)	
	Botulinum Toxin Group (n = 30)	Placebo Group (n = 30)
<b>Pain intensity, mm*</b>		
Baseline	65.5 (15.0)	66.2 (13.2)
Week 4	25.3 (18.8) ↘ 40 pts	50.5 (21.7) ↘ 15 pts
Week 12	23.5 (22.3)	43.5 (23.9)
<b>Grip strength, kg</b>		
<b>Right side</b>		
Baseline	20.29 (5.27)	23.81 (7.28)
Week 4	17.47 (4.47)	23.13 (7.39)
Week 12	20.65 (4.89)	24.75 (7.35)
<b>Left side</b>		
Baseline	19.56 (5.46)	20.06 (6.60)
Week 4	18.75 (7.99)	21.41 (6.36)
Week 12	21.31 (6.96)	22.12 (6.02)

# Treatment of Lateral Epicondylitis with Botulinum Toxin

## A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Shiu Man Wong, MB BCh; Andrew C.F. Hui, MBBS; Po-Yee Tong, BSc; Dawn W.F. Poon, BSc; Evelyn Yu, BSc; and Lawrence K.S. Wong, MD

*Table 3.* Reports of Adverse Events

Adverse Event	Botulinum Toxin Group (n = 30), n	Placebo Group (n = 30), n	Total (n = 60), n
<b>Postinjection</b>			
Pain	2	1	3
Nausea	0	1	1
<b>Week 4</b>			
Weakness in finger extension	10	6	16
Paresis of digits	4	0	4
<b>Week 12</b>			
Weakness in finger extension	2	1	3
Paresis of digits	1	0	1
<b>Total</b>	<b>19 63%</b>	<b>9</b>	<b>28</b>

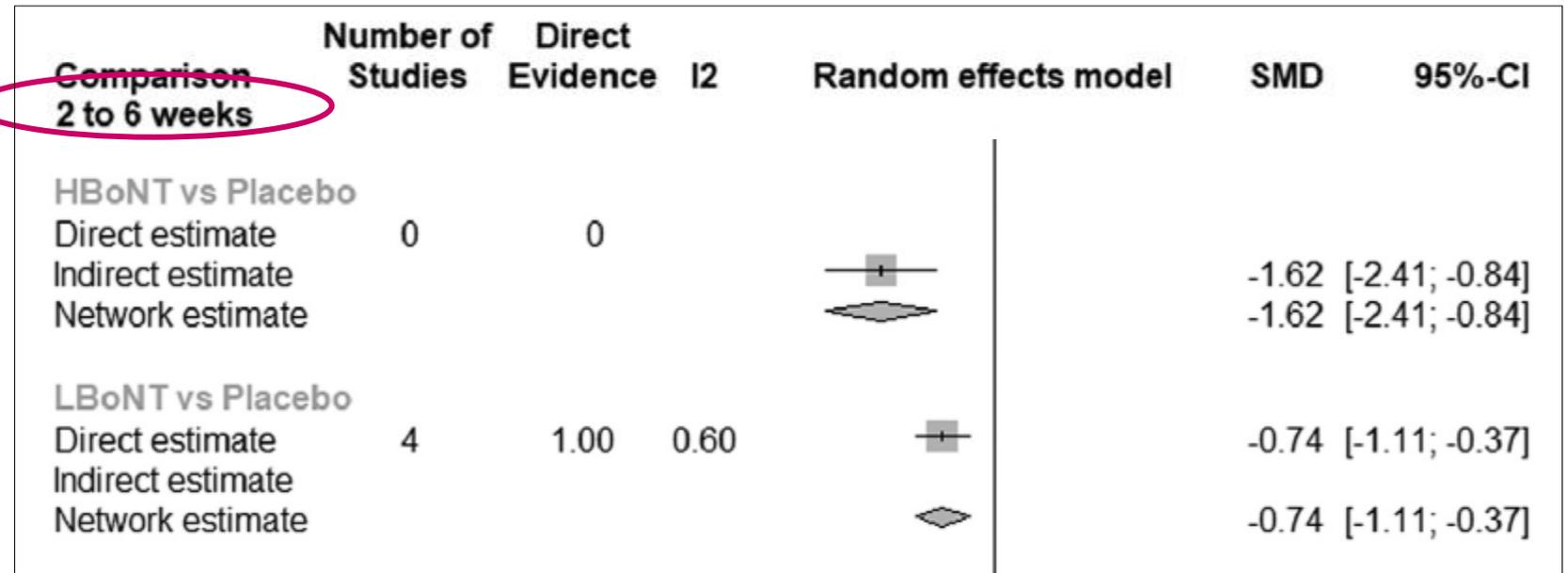
# Effectiveness of different doses of botulinum neurotoxin in lateral epicondylalgia: A network meta-analysis

Yu-Chi Su<sup>a</sup>, Yao-Hong Guo<sup>a</sup>, Pei-Chun Hsieh<sup>a</sup>, Yu-Ching Lin<sup>a,b,\*</sup>

## Douleur

### 8 études contrôlées 2005-2020

- $N_{total} = 448$
- $N_{max} = 132$
- AboBoNT-A : 40-60 UI
- OnaBoNT-A : 20-50 UI
- Repérage clinique : 6/8
- Suivi : 1-6 mois



### M2

Faible dose vs placebo : **SMD -0,52**

Forte dose vs placebo : **SMD -0,81**

### M3

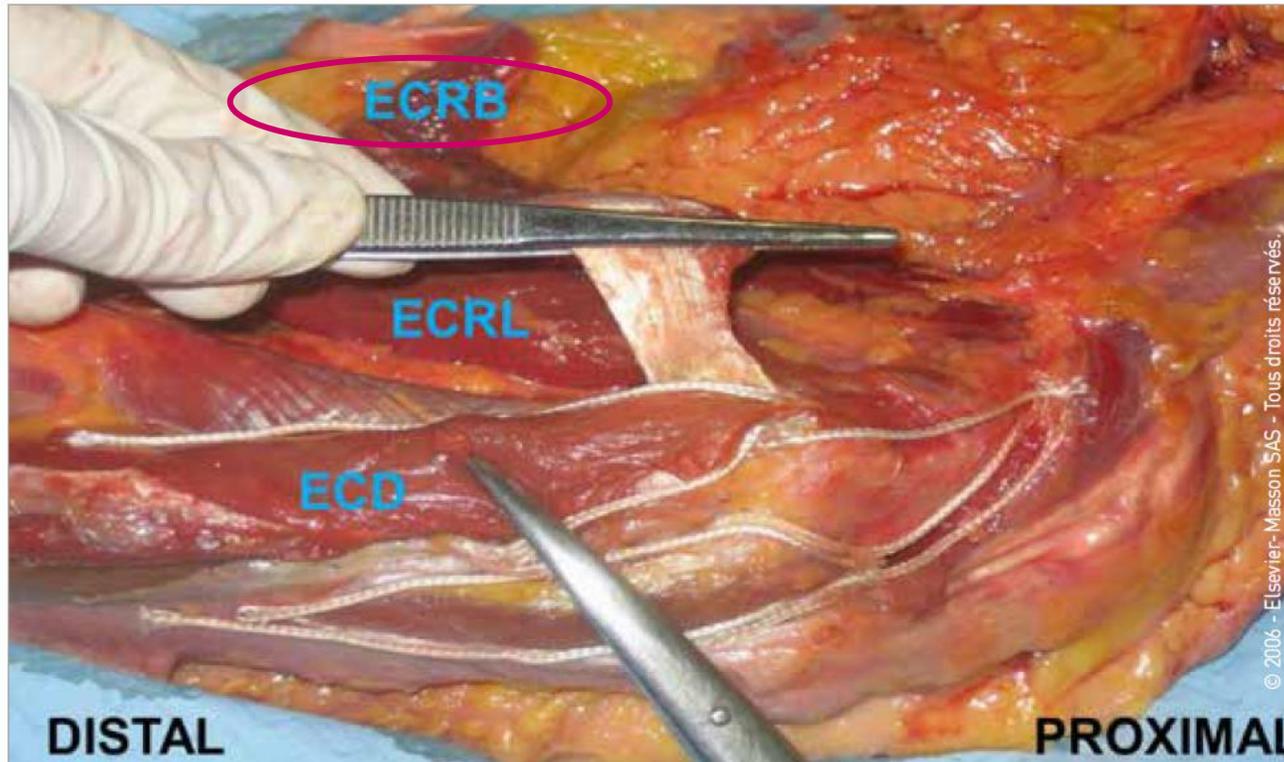
Faible dose vs placebo : NS

Forte dose vs placebo : **SMD -0,78**

> **M3** : NS

# Quel muscle épicondylien faut-il injecter ?

**Figure 1.** Muscle court extenseur radial du carpe (ECRB) récliné, montrant sa continuité avec le tendon des épicondyliens latéraux. L'extenseur commun des doigts (ECD) s'insère partiellement sur ce tendon et principalement sur l'humérus. Le long extenseur radial du carpe (ECRL) a une insertion musculaire directe sur l'humérus. [D'après De Sèze MP et al. *Étude anatomique des muscles épicondyliens latéraux. Morphologie* 2006;90[289]:99].



**ECRB** = principal muscle qui tracte le tendon commun des épicondyliens

↘ **Fréquence des parésies** des 3<sup>ème</sup>-4<sup>ème</sup> doigts ~17% (vs 63% dans l'étude de Wong)

Le court extenseur radial du carpe doit être le muscle de l'injection de la toxine botulique.

# Clinical Efficacy of Botulinum Toxin in the Treatment of Plantar Fasciitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

## Douleur fin de suivi

### 10 ERC 2005-2020

- $N_{total} = 495$
- $N_{max} = 72$
- BoNT-A : 70-200 UI
- Gastrocnémien / fascia
- Repérage clinique : 5/10
- Suivi : 1-12 mois

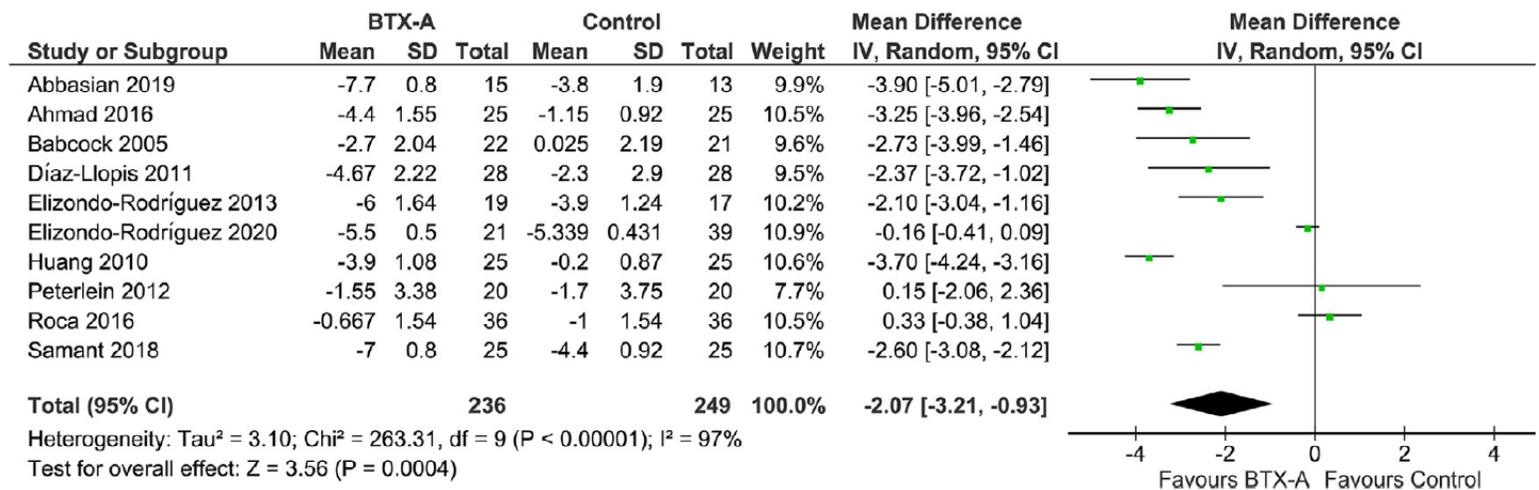


Fig 3 Forest plot displaying the mean difference and 95% CI for the effect of BTX-A injections on pain.

# Questions abordées

---

- Quel rationnel pour la toxine botulique dans les pathologies de l'appareil locomoteur ?
- **Quelle preuve d'efficacité ?**
  - Dans les tendinopathies
  - **Dans les arthropathies : membres inférieurs, membres supérieurs**
- (Quelle place en pratique ?)

# Revue de la littérature : 14 ERC (2009-2022)

---

Âge	63
Intensité moyenne de la douleur (/100)	60
Articulations : <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Genou</b></li><li>- Cheville</li><li>- Épaule</li><li>- <b>Base du pouce</b></li></ul>	<b>10 (N=814)</b> 1 (N=75) 2 (N=68) <b>1 (N=60)</b>
Etiologies : <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Arthrose</b></li><li>- PTG douloureuse</li><li>- Omarthrose ou polyarthrite rhumatoïde</li><li>- Capsulite</li></ul>	<b>11 (N=900)</b> 1 (N=58) 1 (N=40) 1 (N=28)
Comparateur : <ul style="list-style-type: none"><li>- Sérum physiologique intra-articulaire</li><li>- Glucocorticoïdes intra-articulaires</li><li>- Acide hyaluronique intra-articulaire</li><li>- <b>Kinésithérapie ou ETP</b></li></ul>	7 (N=611) 4 (N=223) 3 (N=255) <b>2 (N=93)</b>
JADAD : <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\geq 4/5</math></li></ul>	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

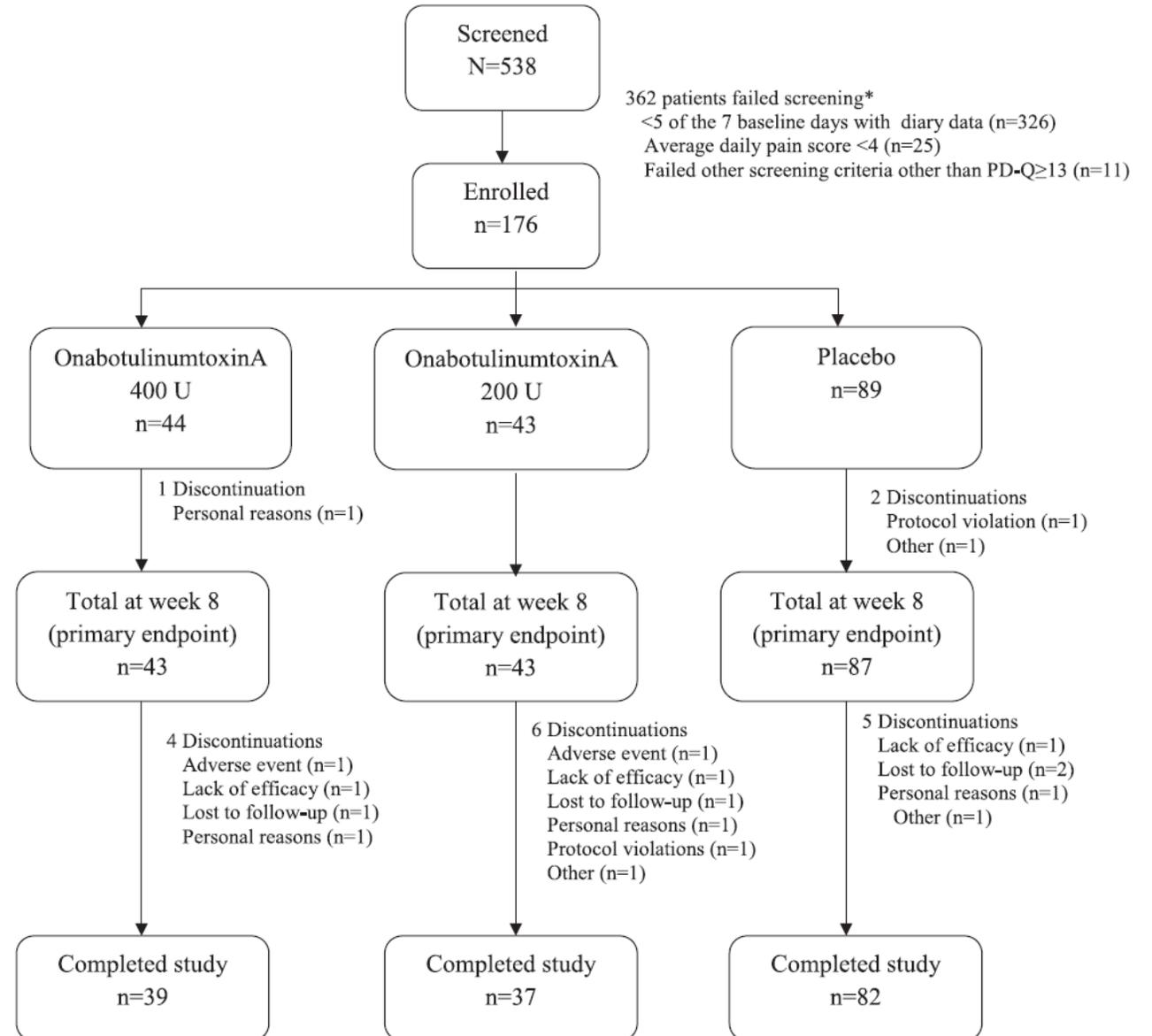
§ Allergan Plc, Irvine, CA, USA

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

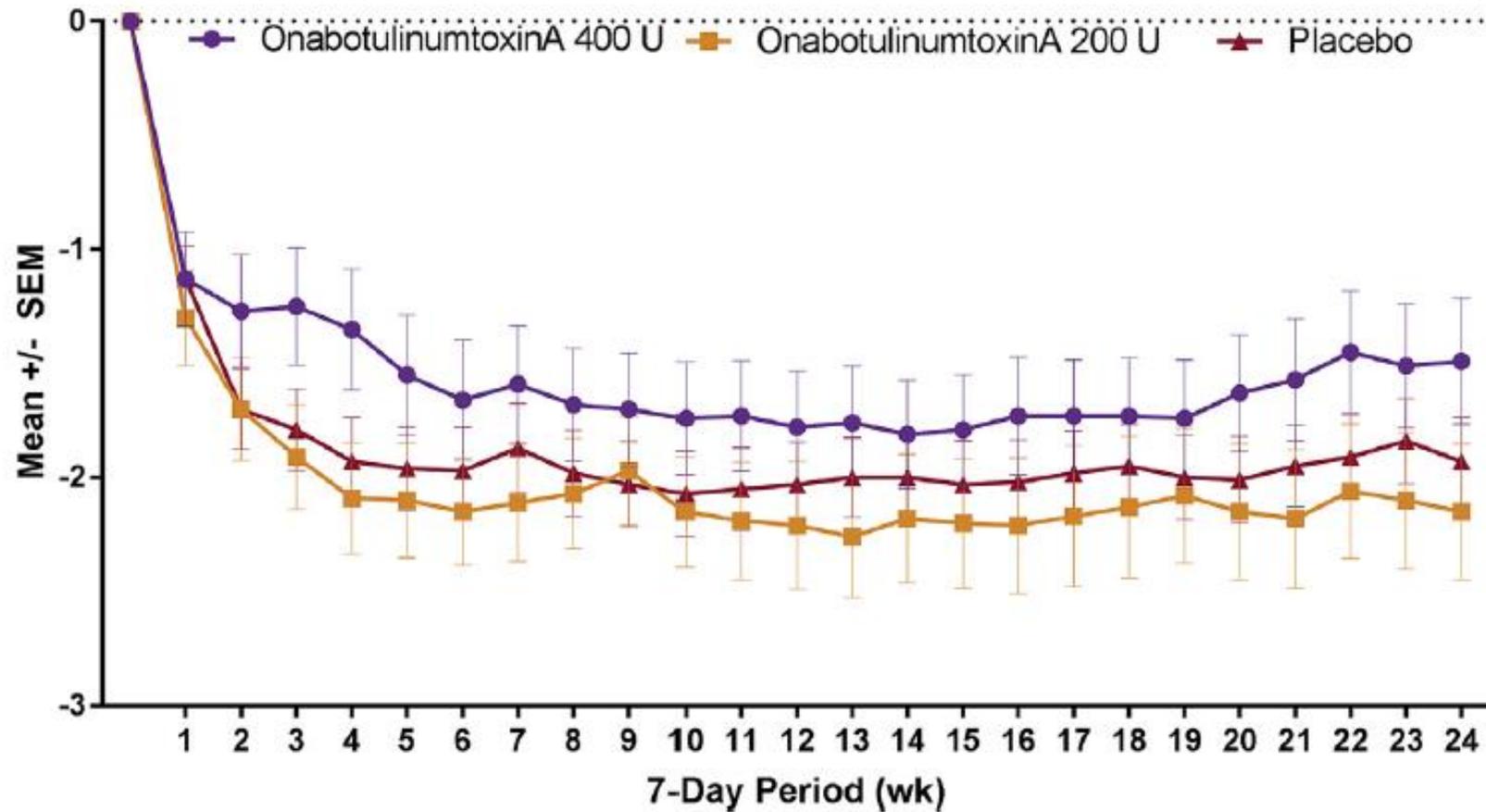
# Design

## Essai randomisé contrôlé, N = 176

- 61 ans, gonarthrose, KL II/III
- Durée d'évolution ~ 9 ans
- Douleur ~ 6/10
- A : OnaBoNT-A : 400 UI
- B : OnaBoNT-A : 200 UI
- C : sérum salé
- CJP : douleur de J7 à S8



# 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		
<b>5.1.1 Short-term</b>								
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]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>257</b>			<b>292</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.35 [-0.82, 0.12]</b>

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.28; Chi<sup>2</sup> = 32.70, df = 5 (P < 0.00001); I<sup>2</sup> = 85%  
 Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)

## 5.1.2 Intermediate-term

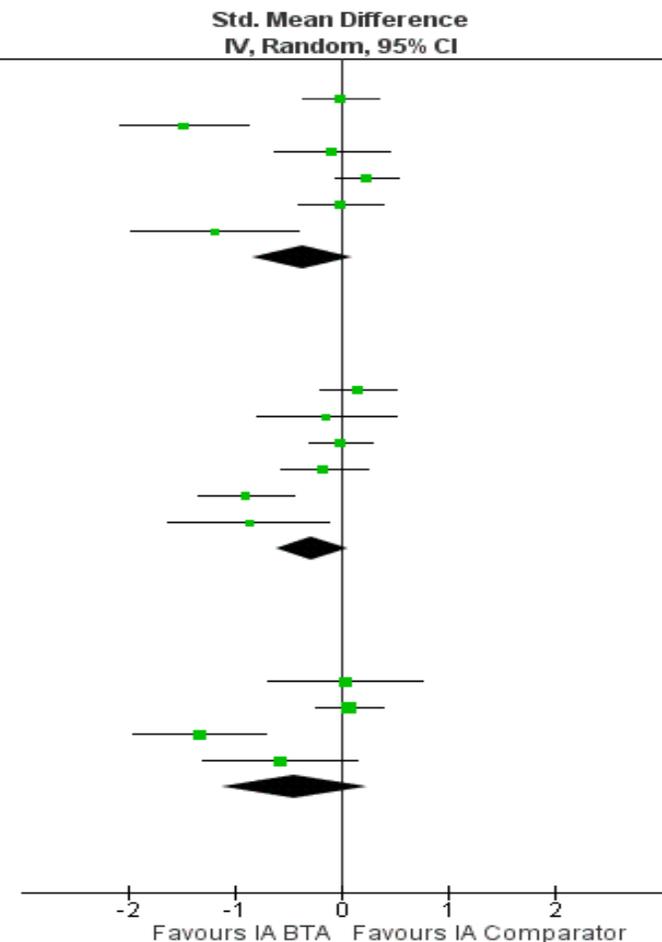
Arendt-Nielsen 2017	4.2	1.1	61	4	1.3	60	19.4%	0.17 [-0.19, 0.52]
Boon 2010	4.9	2.2	28	5.2	2.1	13	12.9%	-0.14 [-0.79, 0.52]
McAlindon 2018	4.0	1.3	86	4.0	1.2	87	20.7%	0.00 [-0.30, 0.30]
Mendes 2019	1.3	2.2	35	1.7	2.6	70	18.3%	-0.16 [-0.57, 0.25]
Rezasoltani 2020	7.4	6.5	28	13.3	6.6	82	17.4%	-0.89 [-1.34,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

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.13; Chi<sup>2</sup> = 17.94, df = 5 (P = 0.003); I<sup>2</sup> = 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]
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>137</b>			<b>133</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.43 [-1.12, 0.26]</b>

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.39; Chi<sup>2</sup> = 17.33, df = 3 (P = 0.0006); I<sup>2</sup> = 83%  
 Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)

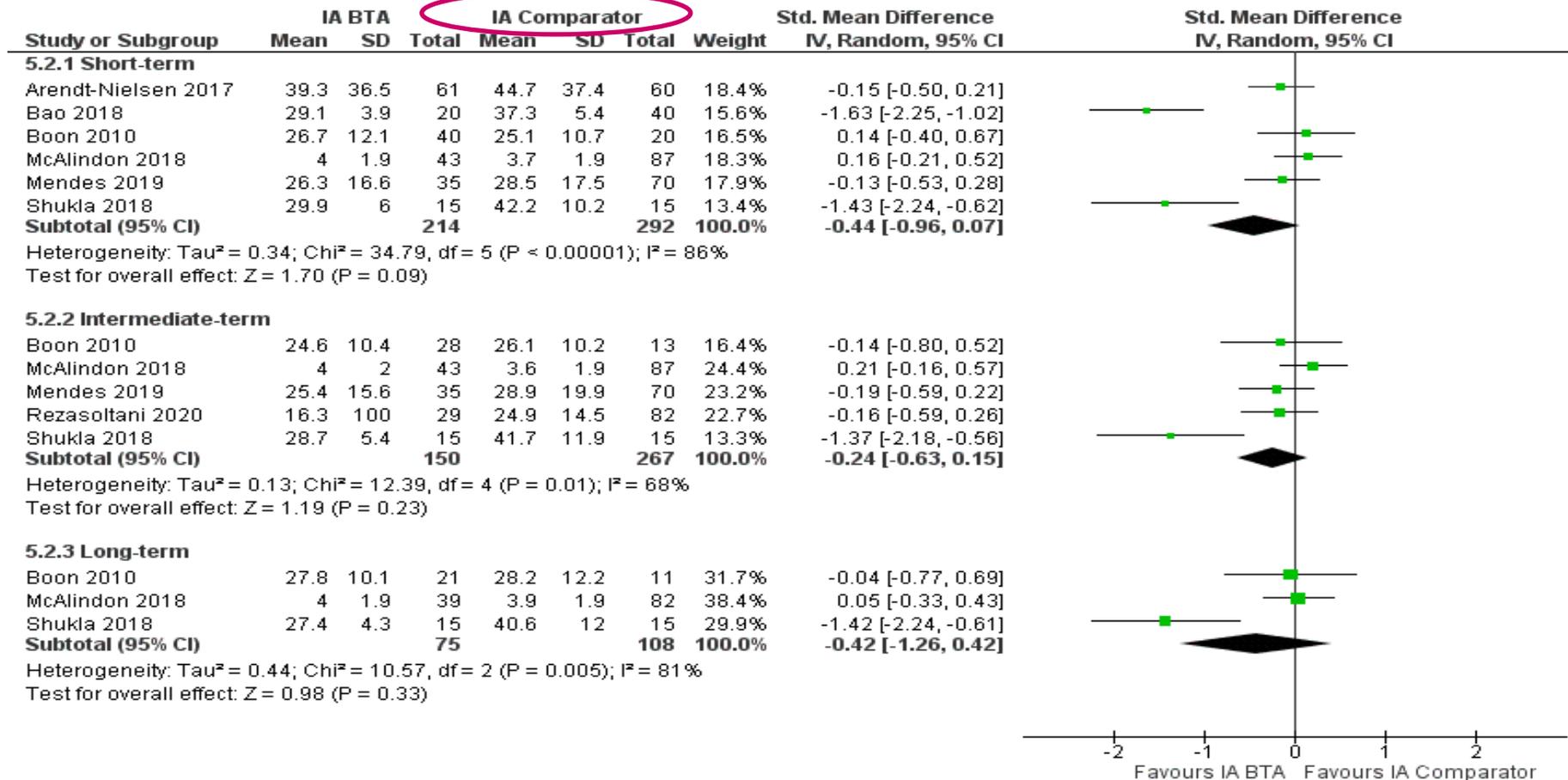


100-400 UI  
N=549

# Gonarthrose : synthèse de la littérature



Fonction

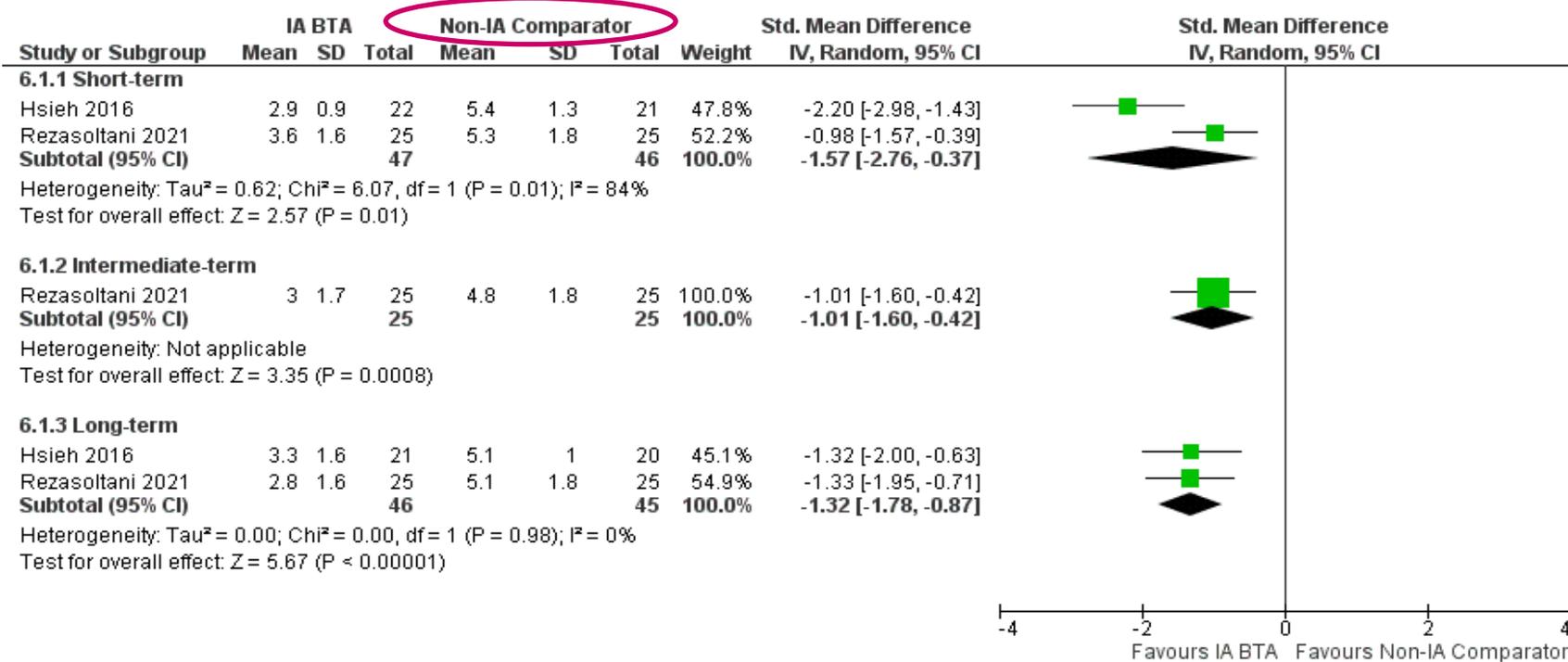


100-400 UI  
N=549

# Importance de la « pertinence » du comparateur

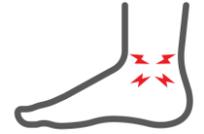


Douleur

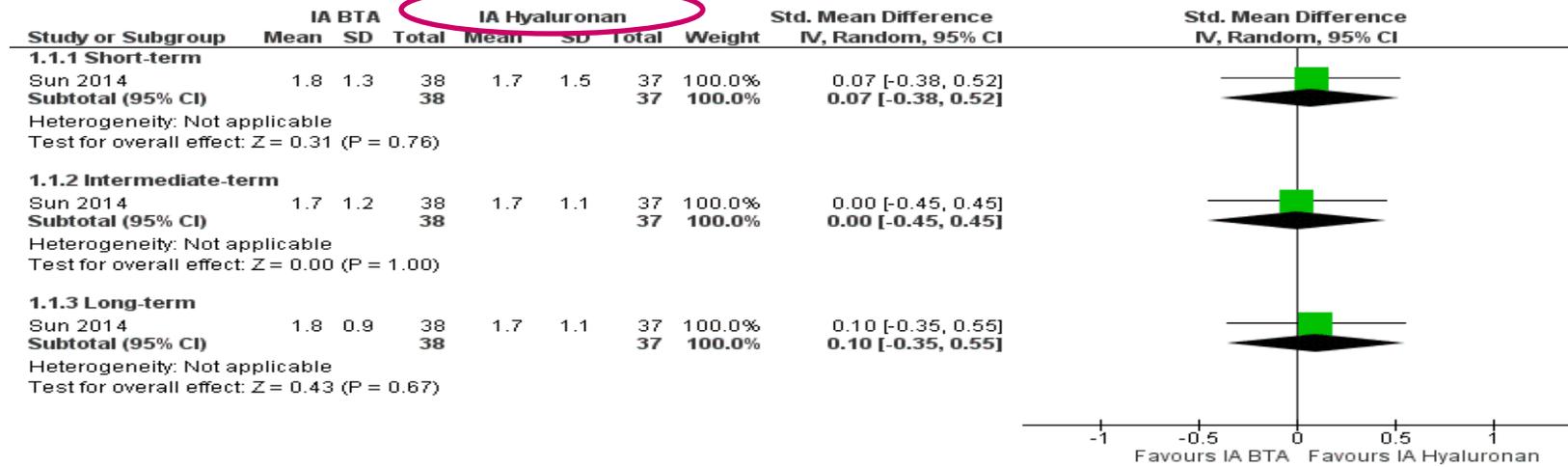


100 UI  
N=93

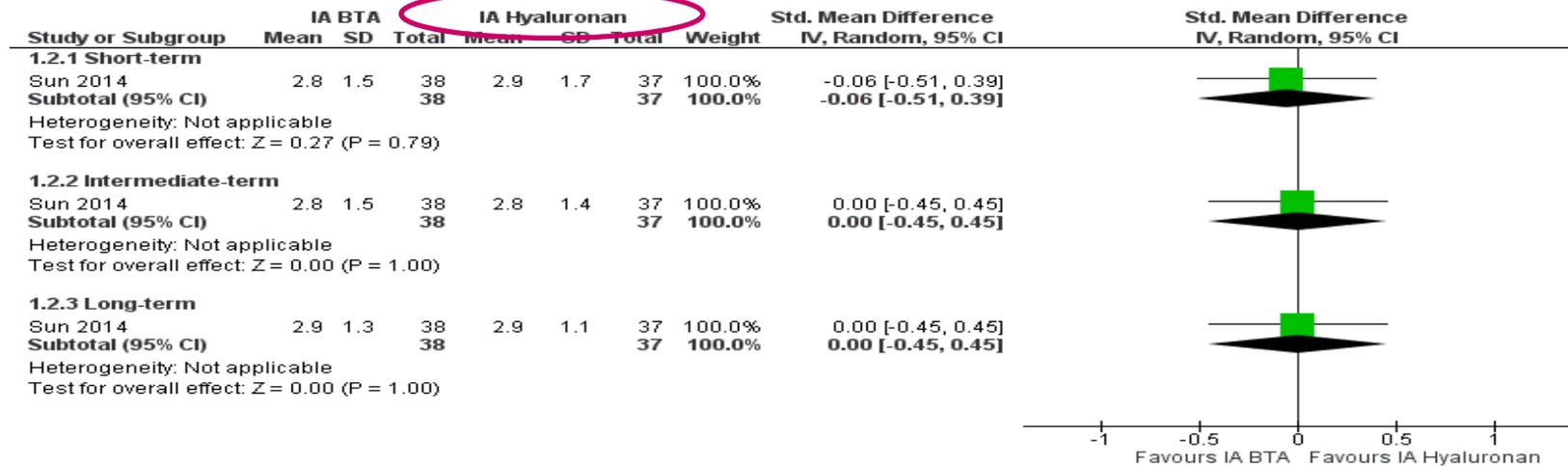
# Arthrose de cheville : synthèse de la littérature



Douleur



Fonction

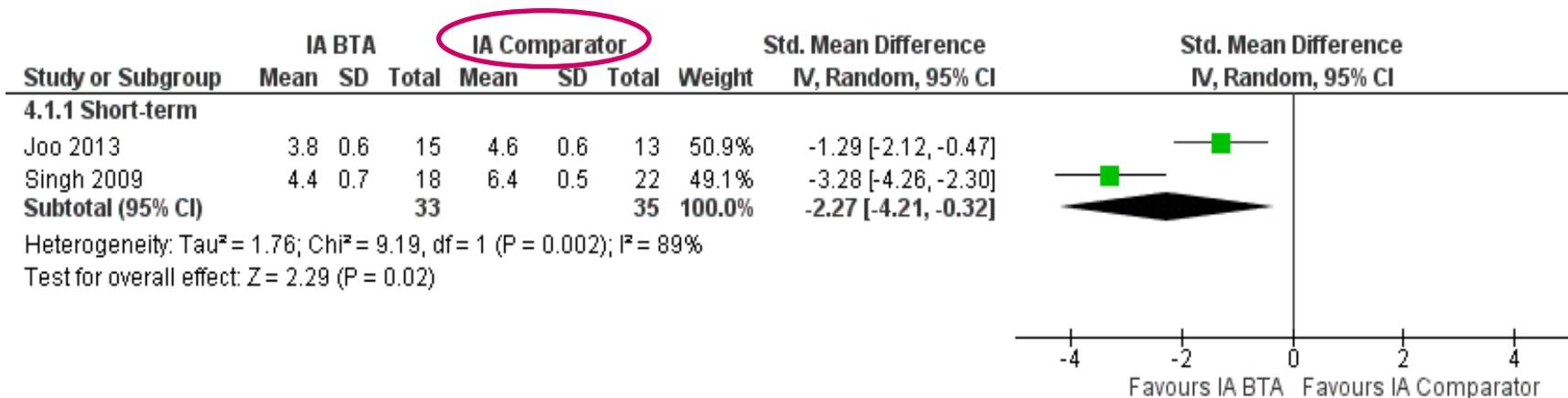


100 UI  
N=75

# Épaule : synthèse de la littérature

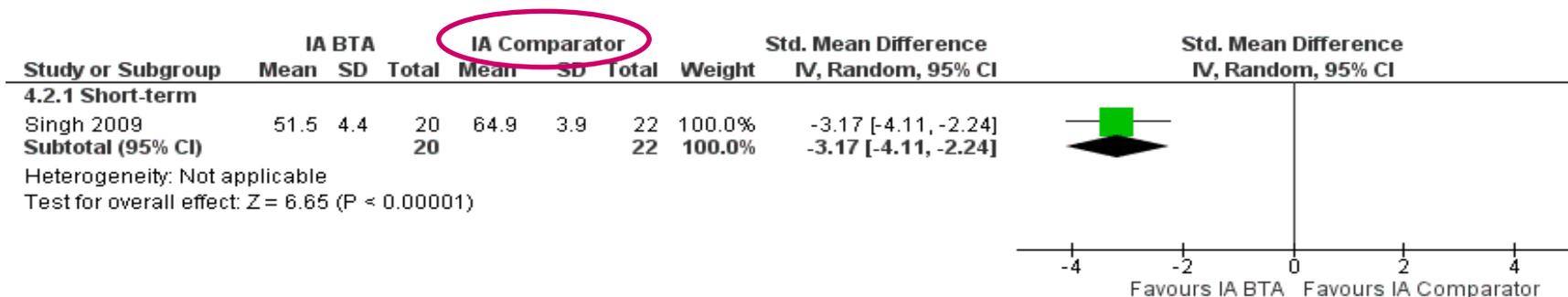


Douleur



100-200 UI  
N=68

Fonction



100 UI  
N=42

# Focus sur la rhizarthrose

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

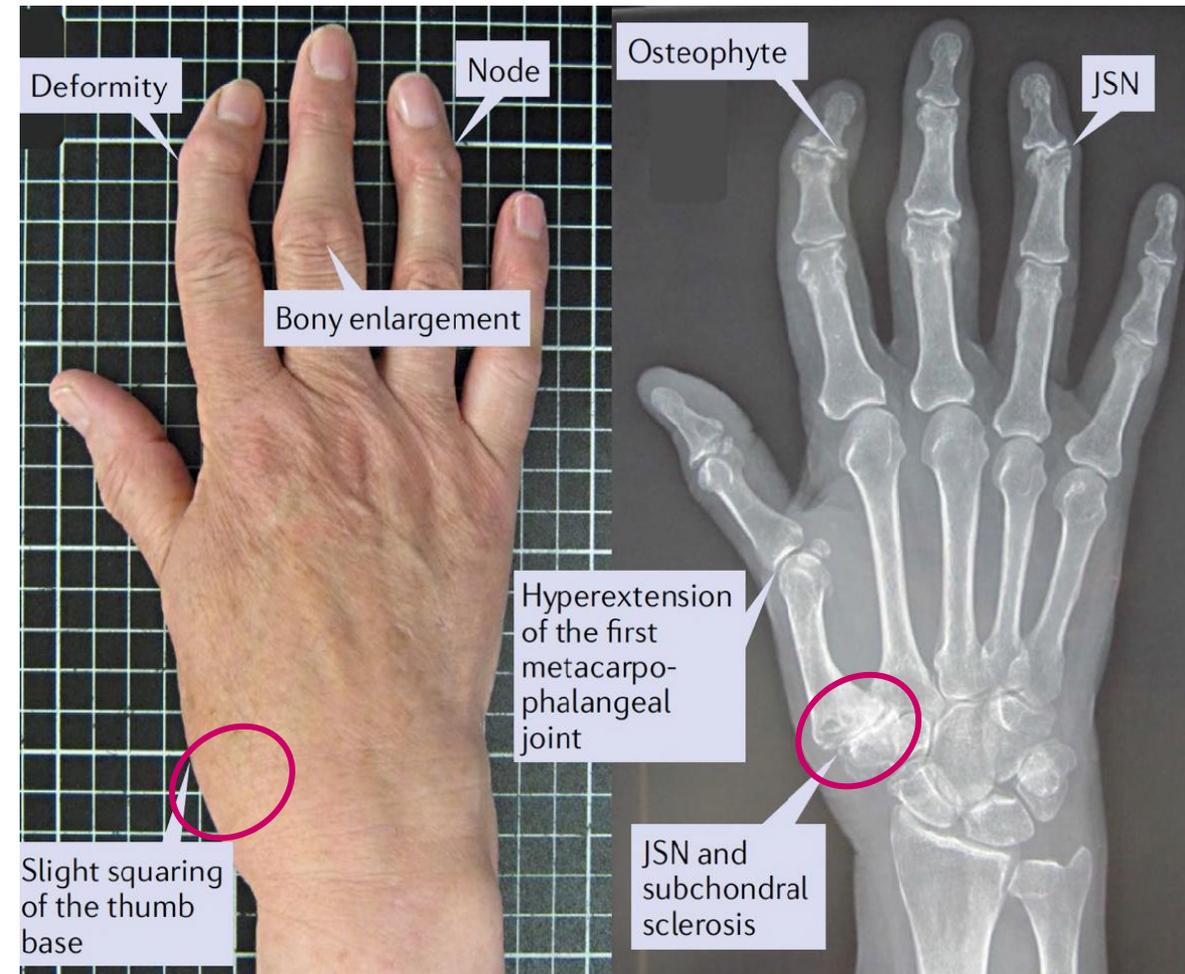
- Interphalangienne proximale : 20%
- **Trapézo-métacarpienne (rhizarthrose) : 8%**
- Interphalangienne distale : 5%

## **Rhizarthrose : femme, pérимénopause**

- Douleur : « poussées »
  - Raideur
  - Perte de force
  - Déformation
- ↓ pinces pollici-digitales**

→ **Limitations des activités manuelles**

→ **Retentissement esthétique**



# Traitements physiques utiles à long terme

## ERC 2009

### Splint for Base-of-Thumb Osteoarthritis

#### A Randomized Trial

François Rannou, MD, PhD; Jérôme Dimet, PharmD; Isabelle Boutron, MD, PhD; Gabriel Baron, PhD; Fouad Fayad, MD, MS; Yann Macé, MD; Johann Beaudreuil, MD, PhD; Pascal Richette, MD, PhD; Philippe Ravaud, MD, PhD; Michel Revel, MD; and Serge Poiraudreau, MD, PhD

*Rannou F et al. Ann Int Med 2009*

N = 112

GE = orthèse rigide

GC = soins usuels

↓ douleur, ↑ fonction à M12

Pas d'effets à court terme

## Recommandations EULAR 2018

- |    |  |         |   |           |
|----|--|---------|---|-----------|
| 1. | Education and training in ergonomic principles, pacing of activity and use of assistive devices should be offered to every patient.  | 1b      | A | 9.3 (1.1) |
| 2. | Exercises to improve function and muscle strength, as well as to reduce pain, should be considered for every patient.  | 1a      | A | 9.1 (1.6) |
| 3. | <u>Orthoses should be considered for symptom relief in patients with thumb base OA. Long-term use is advocated.</u>  | 1b      | A | 9.3 (1.0) |
| 4. | Topical treatments are preferred over systemic treatments because of safety reasons. Topical NSAIDs are the first pharmacological topical treatment of choice.                       | 1b      | A | 8.6 (1.8) |
| 5. | Oral analgesics, particularly NSAIDs, should be considered for a limited duration for relief of symptoms.  | 1a      | A | 9.4 (0.9) |
| 6. | Chondroitin sulfate may be used in patients with hand OA for pain relief and improvement in functioning.   | 1b      | A | 7.3 (2.7) |
| 7. | <u>Intra-articular injections of glucocorticoids should not generally be used in patients with hand OA†, but may be considered in patients with painful interphalangeal joints§.</u> | 1a†–1b§ | A | 7.9 (2.4) |
| 8. | Patients with hand OA should not be treated with conventional or biological disease-modifying antirheumatic drugs  | 1a      | A | 8.8 (1.8) |

*Kloppenburg M et al. Ann Rheum Dis 2018*

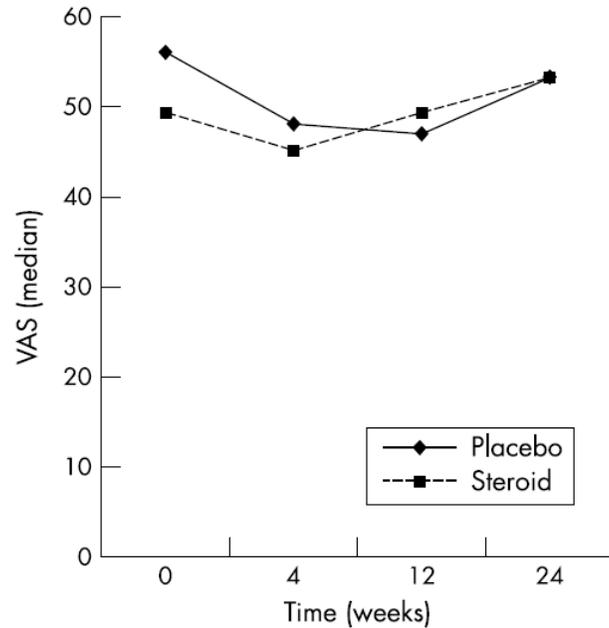
# Traitements intra-articulaires peu efficaces

N = 60

GE = corticoïdes IA

GC = sérum salé IA

Pas de différence



Meenagh GK et al. Ann Rheum Dis 2004

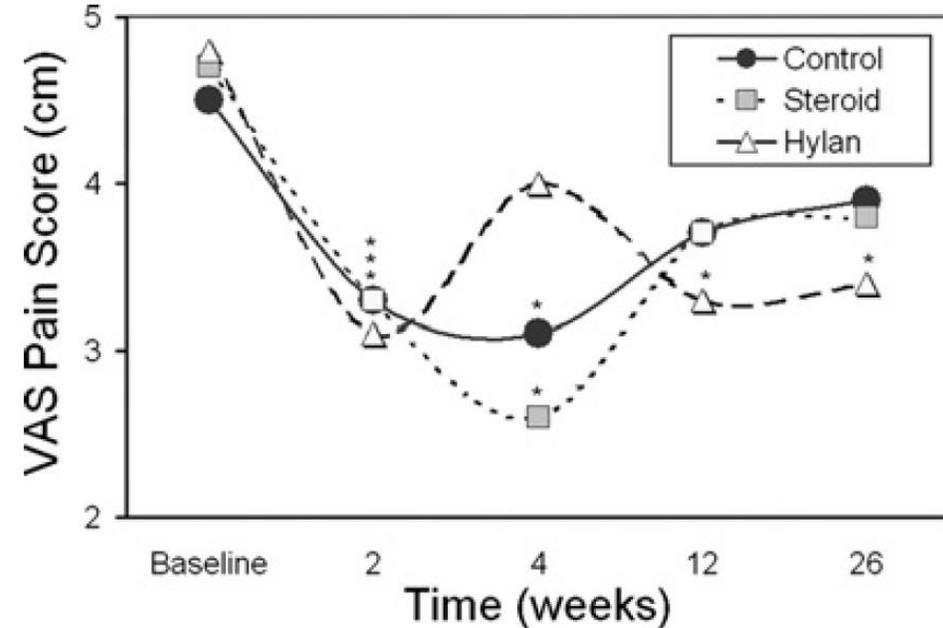
N = 60

GE1 = corticoïdes IA

GE2 = ac. hyaluronique IA

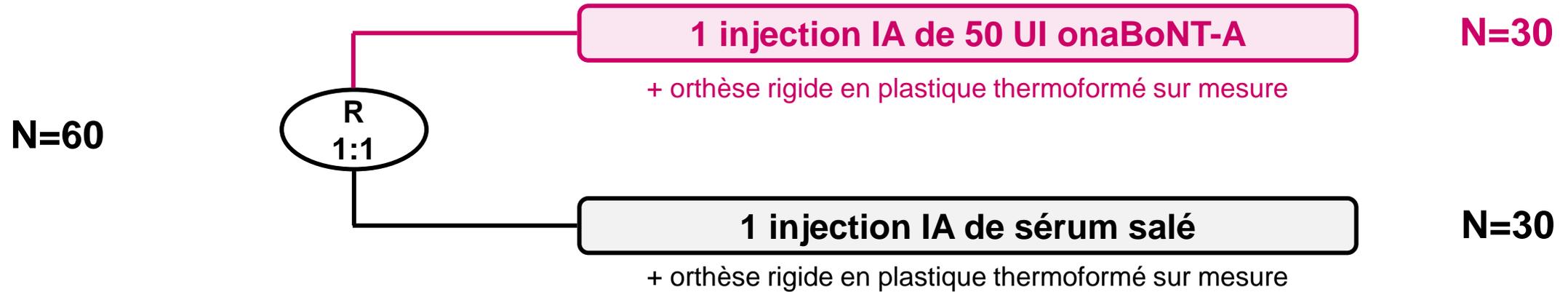
GC = sérum salé IA

Pas de différence



Heyworth BE et al. J Hand Surg Am 2008

# Essai randomisé contrôlé RHIBOT



Critère principal	Variation de la douleur de la base du pouce	M3
<b>Critères secondaires</b>	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
<b>Variables collectées Non comparées</b>	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 <sup>2</sup> ), moyenne (DS)	26,1 (5,4)	24,8 (4,4)
<b>Statut socio-professionnel, n (%)</b>		
• Études supérieures	25 (83)	24 (80)
• À la retraite	15 (50)	14 (47)
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
• 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)
• <b>Douleurs au cours des 48 dernières heures (0-100), moyenne (DS)</b>	<b>61,7 (13,4)</b>	<b>58,3 (18,2)</b>
• <b>Durée d'évolution des douleurs (mois), moyenne (DS)</b>	<b>74,5 (80,3)</b>	<b>53,9 (53,5)</b>
• <b>Échelle de la main de Cochin (0-90), moyenne (DS)</b>	<b>31,7 (16,8)</b>	<b>28,5 (18,8)</b>
• Évaluation globale du patient (0-100), moyenne (DS)	72,0 (18,8)	71,7 (17,8)
<b>Traitements intra-articulaires reçus, n (%)</b>		
• 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 à 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
---	------------------------	----------------------	----------------------	-------

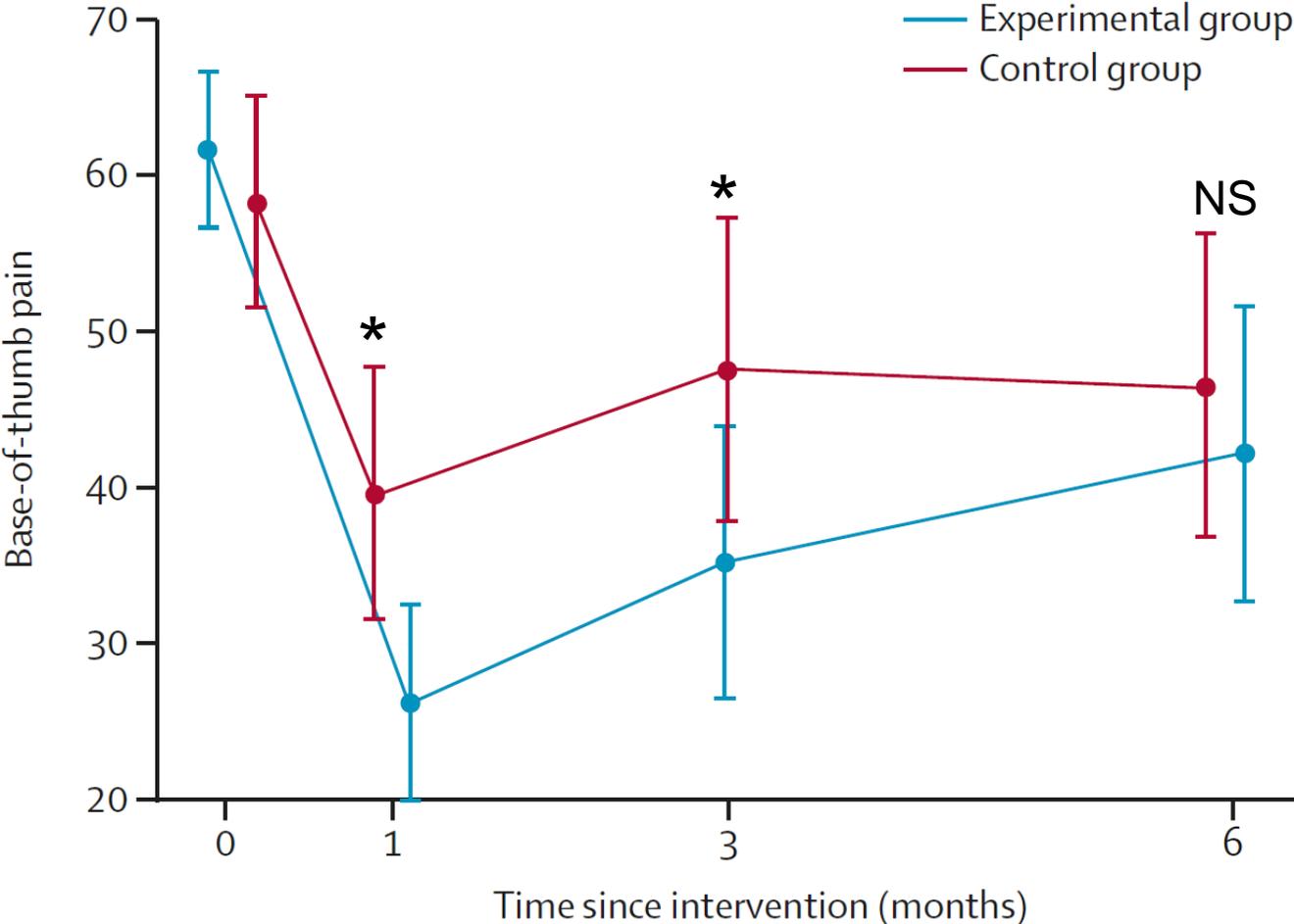
**→ Effet-taille modéré : 0,68 (IC 95% 0,15 à 1,20)**

# Résultats [3] : Critères secondaires à M1, M3, M6

Critères de jugement	Botox® + orthèse (n = 30)	Sérum salé + orthèse (n = 30)	Différence absolue (IC à 95%)	RR ou ratio des moyennes (IC à 95%)	p
<b>À 1 mois après la randomisation</b>					
• Variation de l'intensité des douleurs (0-100)	-34,3 (-42,9 à -25,7)	-18,0 (-26,2 à -9,8)	-16,3 (-27,9 à -4,7)	Non applicable	0,004
<b>À 3 mois après la randomisation</b>					
• Variation de l'échelle de la main de Cochin (0-90)	-7,3 (-12,3 à -2,3)	-5,8 (-11,2 à -0,3)	-1,5 (-8,8 à 5,7)	Non applicable	0,854
• Variation de l'évaluation globale du patient (0-100)	0,3 (-5,7 à 6,4)	-3,7 (-9,0 à 1,7)	4,0 (-3,9 à 11,4)	Non applicable	0,248
• Réponse OARSI-OMERACT, n (%)	<b>22 (73)</b>	<b>18 (60)</b>	<b>13,3 (-10,3 à 37,0)</b>	<b>1,2 (0,9 à 1,8)</b>	<b>0,273</b>
• Antalgiques depuis le dernier contact, n (%)	12 (43)	8 (28)	15,3 (-9,2 à 39,8)	1,6 (0,8 à 3,2)	0,227
• AINS depuis le dernier contact, n (%)	5 (18)	4 (14)	3,6 (-15,6 à 22,8)	1,3 (0,4 à 4,2)	0,716
<b>À 6 mois après la randomisation</b>					
• Variation de l'intensité des douleurs (0-100)	-18,3 (-26,9 à -9,8)	-11,7 (-21,2 à -2,2)	-6,7 (-19,2 à 5,9)	Non applicable	0,367
• Variation de l'échelle de la main de Cochin (0-90)	-7,5 (-13,5 à -1,5)	-4,6 (-10,8 à 1,6)	-2,9 (-11,3 à 5,5)	Non applicable	0,664
• Variation de l'évaluation globale du patient (0-100)	-6,7 (-13,0 à -0,4)	-5,7 (-11,6 à 0,3)	-1,0 (-9,5 à 7,5)	Non applicable	0,818
• Réponse OARSI-OMERACT, n (%)	17 (57)	20 (67)	-10,0 (-34,5 à 14,5)	0,9 (0,6 à 1,3)	0,426
• Antalgiques depuis le dernier contact, n (%)	14 (52)	11 (39)	12,6 (-13,6 à 38,7)	1,3 (0,7 à 2,4)	0,350
• AINS depuis le dernier contact, n (%)	6 (25)	6 (21)	3,6 (-19,5 à 26,6)	1,2 (0,4 à 3,1)	0,761

➔ Intervention comparatrice active et performante : 60% de répondeurs OARSI-OMERACT

# Résultats [4] : Profil de réponse à M6



# Résultats [5] : Effets indésirables à M6

Événements indésirables	Botox® + orthèse (n = 30)	Sérum salé + orthèse (n = 30)
<b>Graves</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Mineurs</b>	<b>176</b>	<b>145</b>
• Douleur de la base du pouce	6 (20)	11 (37)
• <b>Déficit moteur des muscles thénariens</b>	<b>14 (47)</b>	<b>2 (7)</b>
• 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

# Résultats [7] : Crédibilité des interventions M6

Questions (0 = pas du tout, à 9 = tout à fait)	Botox® + orthèse (n = 30)	Sérum salé + orthèse (n = 30)
• Dans quelle mesure le traitement que l'on vous a proposé vous semble-t-il logique ?	7,6 (1,9)	7,4 (2,7)
• Dans quelle mesure pensez-vous que ce traitement sera utile pour réduire vos symptômes ?	5,6 (3,4)	5,6 (3,5)
• Recommanderiez-vous le traitement à un ami qui a des problèmes semblables ?	6,0 (3,6)	6,2 (3,4)
• Quelle amélioration de vos symptômes pensez-vous obtenir ?	4,7 (3,2)	4,6 (3,0)
• Dans quelle mesure avez-vous la sensation que ce traitement sera utile pour réduire vos symptômes ?	4,7 (3,2)	4,5 (3,0)
• Avez-vous la sensation que vos symptômes seront améliorés ?	4,4 (3,4)	4,6 (3,1)

➔ Pas de déséquilibre de crédibilité à M6 entre les 2 bras malgré la survenue plus fréquente d'un déficit moteur des muscles thénariens dans le bras expérimental

# Synthèse des résultats de l'essai RHIBOT

---

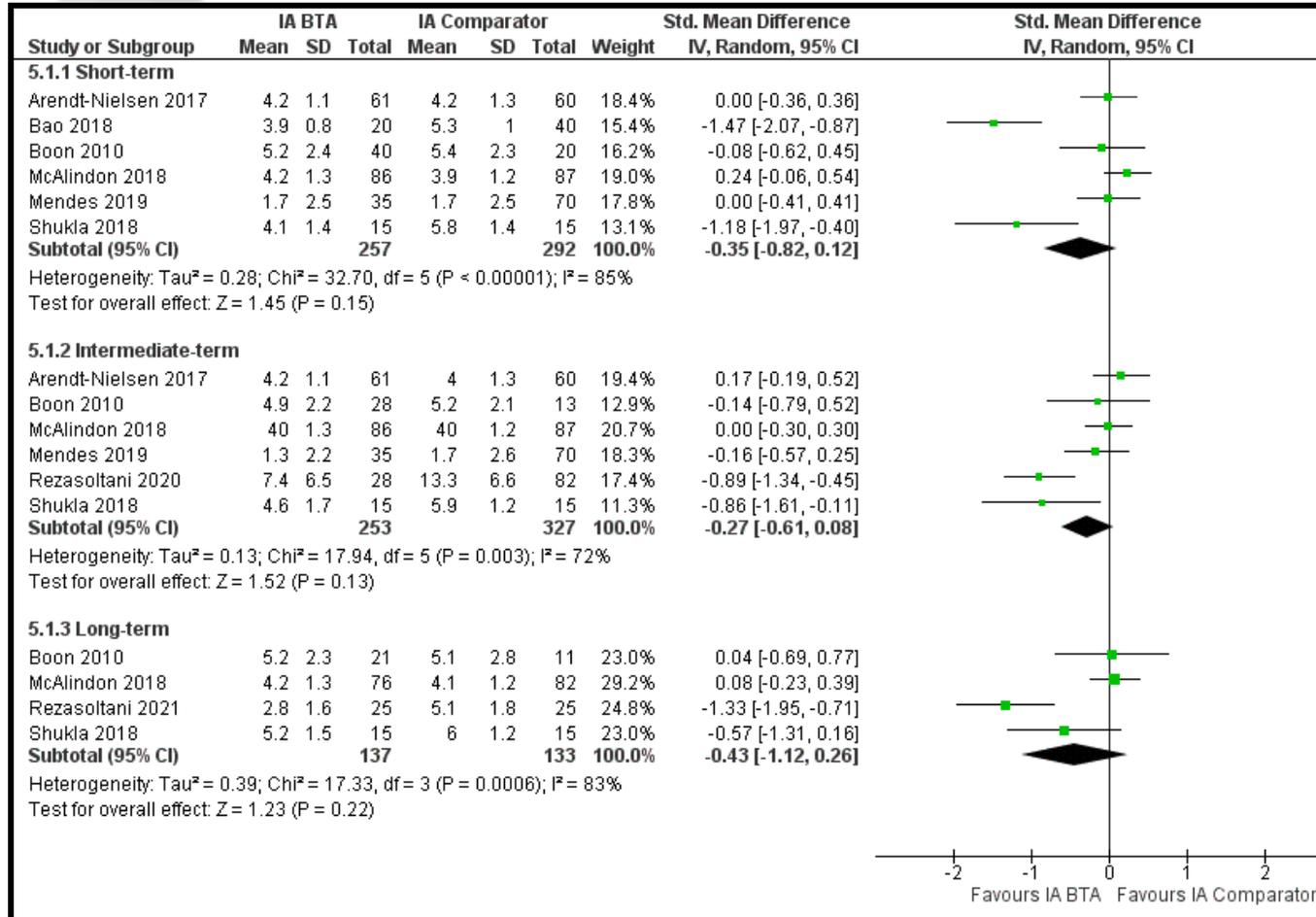
## Différence de $\Delta$ de la douleur en faveur du bras onabotulinumA + orthèse

- **Différence de  $\Delta$  à M1 : -16,3 points sur 100**,  $p=0,004$  (**effet-taille modéré : 0,72**)
- **Différence de  $\Delta$  à M3 : -16,0 points sur 100**,  $p=0,043$  (**effet-taille modéré : 0,68**)
- Différence de  $\Delta$  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<sup>®</sup> + 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 / rhizarthrose



## Hypothèses

Participants à la phase chronique ≠ phase inflammatoire

**Dose d'onaBoNT-A 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

# Rôle de la dose de toxine botulique injectée rapportée au volume de l'articulation ?

---



- Grande hétérogénéité des doses
- Effet de la dose rapportée au volume articulaire ?
- Au-delà de 800-1200 UI au total → botulisme

# Take home messages



Inhibition du relargage SP,  
glutamate, CGRP



Mécanismes adaptés à la  
douleur « arthrosique »



Effet sur la sensibilisation  
périphérique (et centrale)

## En résumé ~ « biothérapie » locale et ciblée de la douleur à court terme

- Rationnel fondamental robuste → effets parésiants (« mise au repos ») + effets analgésiques
- Pour les tendinopathies : effets positifs à court + moyen terme sur la douleur (épicondylite + aponévrosite plantaire)
- Pour les arthropathies : effets positifs à court + moyen terme sur la douleur (base du pouce, épaule)
- Pas de preuve définitive d'efficacité → dose / volume articulaire ?

## En pratique

- Discussion hors AMM
  - **En 2<sup>de</sup> intention** : échec des traitements de 1<sup>ère</sup> intention
  - **Pour les tendinopathies : choisir la cible anatomique la plus rationnelle et guider le geste +++**
  - **Pour les arthropathies : cibler les petites / moyennes articulations (de volume < 15 ml)**
- **Toujours y associer les traitements physiques**

## En recherche

- Intérêt dans d'autres localisations ?
  - EIND des injections répétées : arthropathie destructrice / inhibition du NGF, amyotrophie, immunogénicité ?
  - À venir : **essai multicentrique RHIBOT II (Paris St-Antoine, Paris Cochin, Bordeaux, Montpellier)**
- Optimisation du schéma d'injection et de la dose d'onaBoNT-A dans la rhizarthrose

**Contact : [christelle.nguyen2@aphp.fr](mailto:christelle.nguyen2@aphp.fr)**