



Auto-immunité post injection de toxine botulinique « Beaucoup de bruit pour rien? »

As de pique 2019

Docteur Laure MATHEVON

Centre médico-chirurgical
de réadaptation
des Massues



croix-rouge française




De quoi parle-t-on ?

- «Epuisement » de l'efficacité de la TB après « un certain nombre » d'injections
- **Preuves** dans la littérature ?
- Effet d'injections répétées?
 - 5 études chez l'adulte (*Gracies 2017, Wissel 2017, Santamato 2017, Dressler 2015, Gordon 2004*)
 - Tous les 3 mois pendant 1 ou 2 ans
 - Abobotulinum / Onabotulinum / Incobotulinum
 - Jusqu'à 800 U pour Incobotulinum (*Wissel 2017*)
 - Maintien de l'efficacité sur la diminution de l'hypertonie spastique
 - 0 chez l'enfant
- **Sur le plus long terme?**

De quoi parle-t-on ?

- Quels mécanismes de la perte d'efficacité?
- Injections répétées de TB → anticorps neutralisants anti-TB (ACN)
 - Incidence de 0.5-1.5% / an dans dystonie cervicale et spasticité
(*Fabbri 2016, Naumann 2013*) soit :
 - Prévalence 15% chez patients traités > 10 ans
- **Lien de causalité avec la non réponse secondaire ?**
- Facteurs de risque?
- Pas de revue systématique spécifique dans la spasticité des membres



Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: a systematic review

Laure MATHEVON, Arnaud DECLEMY, Isabelle LAFFONT, Dominic PERENNOU

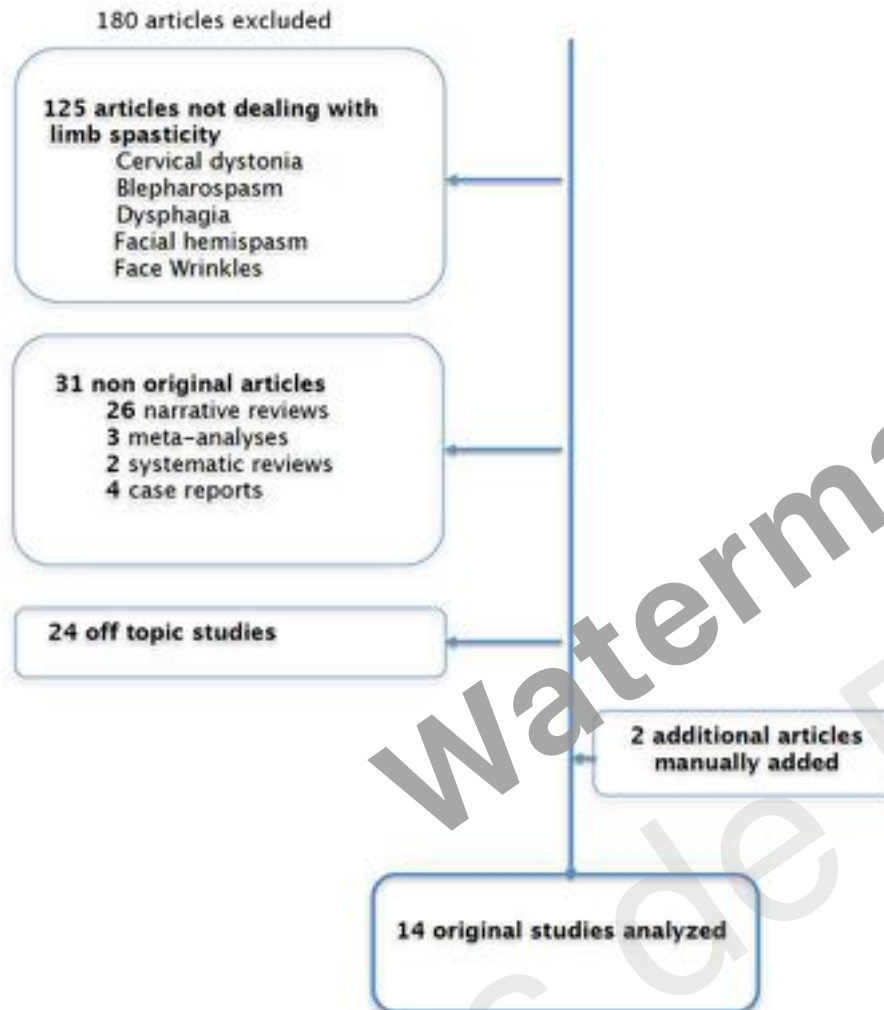
Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2019, *in press*

Watermark: AS de Pique 2019

Méthodologie

- **Revue systématique** de littérature
 - 3 bases de recherche Pubmed / Cochrane / Redoc
 - Mots clés le 15/01/2019
 - "botulinum toxin" AND ("antibody" OR "immunogenicity") AND ("spasticity" OR "limb dystonia") AND English[Language]
- Déterminer la **prévalence d'ACN** chez les personnes traitées par TB dans la **spasticité des membres**
- **Facteurs déterminants**
- **Lien de causalité dans la non-réponse secondaire** aux injections de TB

192 articles identified from
Medline, Cochrane and Embase databases



1234 participants

Adulte post AVC : 91%

Enfants paralysés cérébraux : 6 %

Méthodologie

- Etudes publiées entre 2004 et 2019
 - 5 essais contrôlés randomisés
- Analyse de qualité
 - Questionnaire spécifique suivant les **critères STROBE** : 14 items de 0 à 28 unité arbitraire (u.a)
 - Par 2 auteurs indépendants
 - **Qualité satisfaisante :**
 - 18 [3.7] u.a (de 15 à 25)

Résultats

- **Prévalence :**

- Globale : 32/1234 serums → 2.6%
- Population sélectionnée secondairement non répondeurs (SNR) : 17/35 → 48% (*Lange 2009*)
- Population sélectionnée répondant toujours à la TB : 5/33 → 15% (*Albrecht et al 2019*)
- Population non sélectionnée : 10/1166 serums → 0.9%

Résultats

- **Facteurs de risque**

- Design d'étude différents → pas de méta-analyse avec étude précise des FR

- **Population sélectionnée de SNR** (Lange 2009)

- Abobotulinum toxin A
- Mouse protection assay

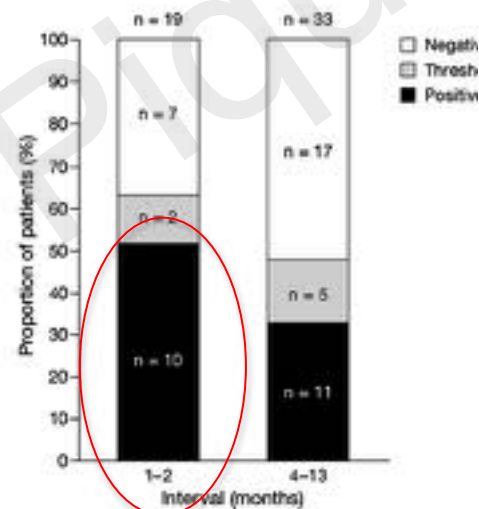
TABLE 1. Effect of Total BoNT-A Dose on the Proportion of Patients With NAb After Treatment With Dysport

NAb Test Results	Total Cumulative BoNT-A Dose (Ipsen Units)	
	<6000 (n = 105)	≥6000 (n = 146)
Positive	45 (42.9)	93 (63.7)*
Threshold values	8 (7.6)	8 (5.5)
Negative	52 (49.5)	45 (30.8)

These patients received BoNT-A for a variety of conditions.

Data are n (%) of patients.

*P = 0.001 compared with patients receiving less than 6000 Ipsen units of BoNT-A.



D'après Lange et al 2009

Résultats

- Facteurs de risque

- Population sélectionnée de patients toujours répondeurs SNR *(Albrecht et al. 2009)*

- Patients traités > 4 an
 - Intervalle d'injections : 12-13 semaines
 - Dose moyenne par injection > 700 unités unifiés (2.5 U Abobotulinum toxin A = 1 Onabotulinum toxin A and 1 Incobotulinum toxin A unit) = **facteur de risque ACN**

Résultats

- Facteurs de risque

- Population non sélectionnée (12 études : 1166 patients)

- 5 études ont retrouvé 10 ACN+/1166 patients

- 4 patients traités > 5 ans
 - 5 patients intervalles d'injection ≤ 4 mois
 - 2 patients avaient une Dose Totale Cumulée > 2 fois la moyenne mais 3 patients DTC ≈ moyenne
 - DTC non précisé dans 4 études

- 7 études → 1156 patients ACN-

- Intervalles d'injection > 3 mois
 - Nombre d'injections faible 3.7 (3.3)
 - Faible dose totale cumulée moyenne :
 - » 1000 U Incobotulinum toxin (Wissel 2017, Kanovski 2011, Kanovski 2009)
 - » 3000 U Abobotulinum toxin (Backheit 2004)
 - » Non précisée dans 1 étude

Résultats

- **Pas d'autres facteurs de risque retrouvé**
 - **Spécialité pharmaceutique TB**
 - La prévalence de ACN détectée est similaire entre les 3 TB (Fisher exact test = 4.5, $p=0.1$)
 - 3 études présentent une utilisation combinée de Abobotulinum et Onabotulinum : 27% de prévalence d'ACN (*Muller 2009, Lange 2011, Albrecht 2019*)
 - **Test de détection des CAN**
 - Gold standard : Mouse protection assay
 - Proportion d'études ACN+
 - 2/5 Gold Standard
 - 4/8 avec une autre technique
 - **ACN + post AVC et Paralysie Cérébrale**
 - **Origine géographique?**
 - Europe et Amérique du Nord

Résultats

- **Lien de causalité entre ACN et SNR?**

- 33 NAB+ → 23 SNR (70%)

- 41 SNR → 23 NAB + (56%)

- 30 % patients présentant des ACN continuaient de répondre cliniquement aux injections de TB

- 44% patients secondairement non répondeurs ne présentaient pas d'AC

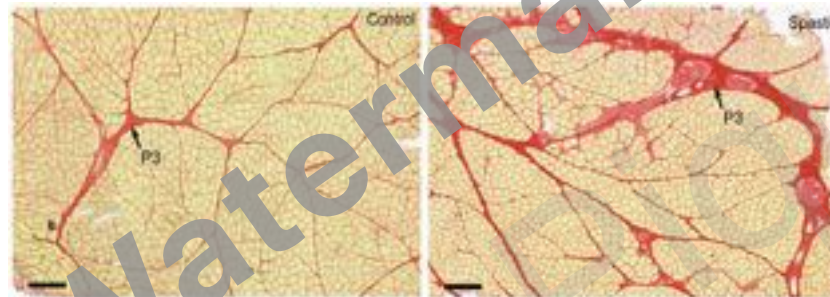
Discussion

- **Prévalence de l'immunisation dans le traitement de la spasticité des membres par injection faible : 2-3%**
 - Moins que dans la dystonie cervicale ? 5 à 18% *(Kessler 1999)*
- Les ACN jouent un rôle car leur présence est souvent associés à une non réponse clinique (70% cas)
- **Arguments en faveur du respect de l'intervalle de 3 mois et dose fixées par l'AMM**
- N'expliquent pas une non réponse aux injections de TB dans près de la moitié des cas

Discussion

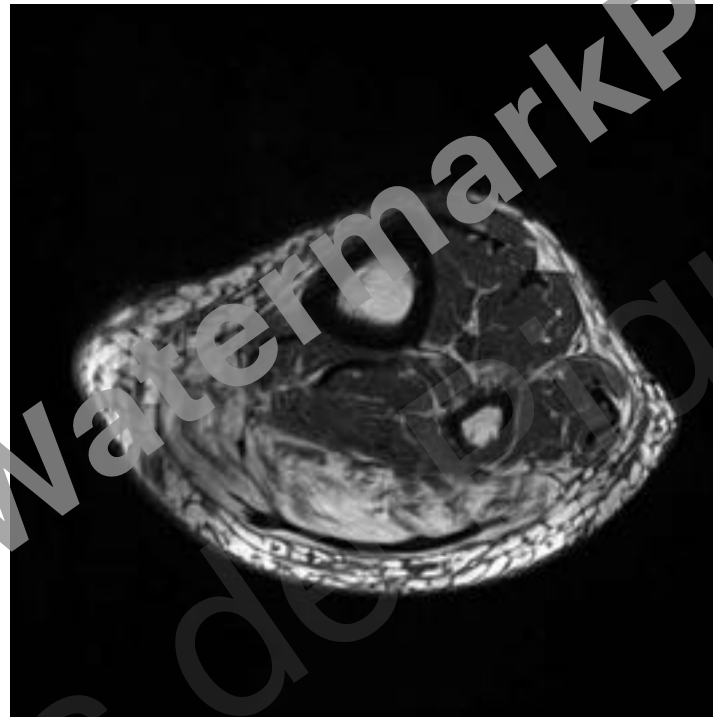
- Quelles sont les autres hypothèses de non-réponse secondaire aux injections de TB?
 - Evaluation de l'efficacité de l'injection de toxine botulinique ciblé sur un objectif précis
 - **Lorsqu'il existe une suspicion clinique d'altération de la viscoélasticité musculaire associée à l'hypertonie spastique (Echelle d'Ashworth / Echelle de Tardieu)**
 - Recherche d'un facteur pronostic tissulaire de non réponse
 - **Involution fibro-adipeuse du muscle**

- Modifications histologiques et biomécaniques d'un muscle parétique et spastique (*Lieber et al. 2004, Dietz et al 2012, De Bruin et al 2014*)



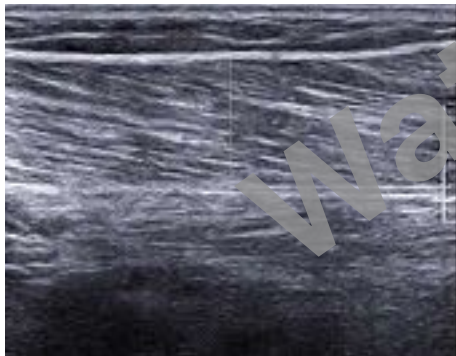
Epaississement des matrices extracellulaires *d'après Bruin et al. 2014*

- Coupe axiale IRM, séquence T2 de jambe d'un patient à 3 mois d'un AVC sylvien, CHU de Saint Etienne

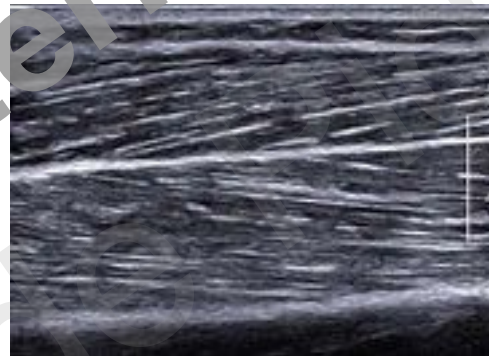


- Comment évaluer le muscle dans la pratique clinique?
 - Description structurelle du muscle en échographie → qualité histologique

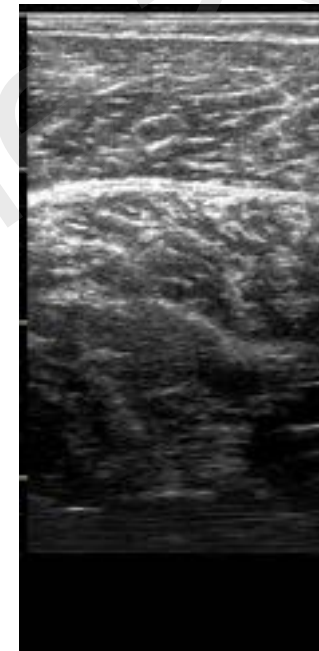
Muscles penniformes



Gastrocnemien médial



Tibial antérieur

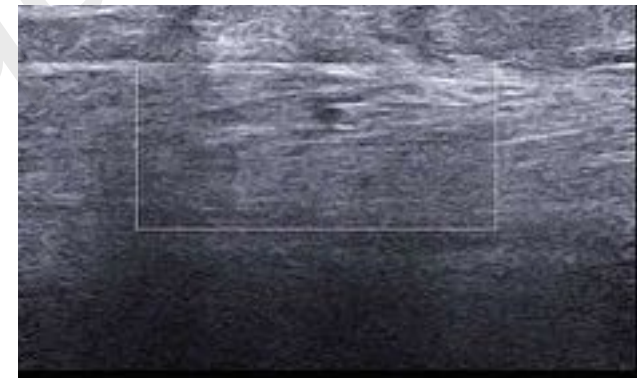
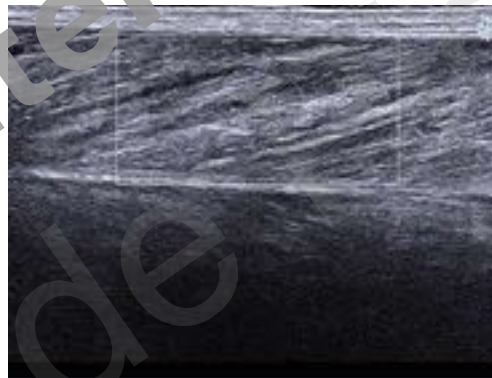
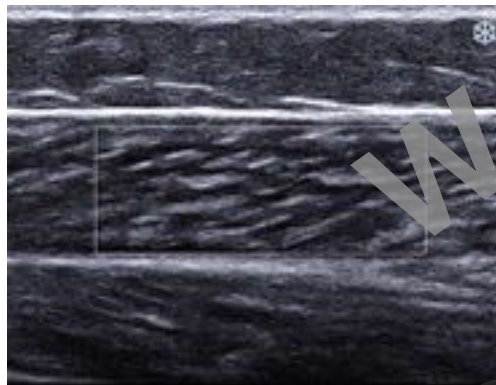


Soléaire

- Comment évaluer le muscle dans la pratique clinique?

– Description structurelle du muscle → qualité histologique

- Description qualitative de l'échogénicité musculaire = une donnée subjective
- Au minimum :
 - Architecture préservé avec hypoéchogénicité normale entre les matrices aponévrotiques
 - Architecture préservée avec augmentation de l'échogénicité entre les matrices aponévrotiques
 - Perte de la visualisation l'architecture musculaire



Conclusions

- Dans la pratique d'injections de TB dans la spasticité des membres : éviter l'immunisation à la TB
 - Ne pas s'inscrire dans des schémas systématiques de répétition d'injections
 - Respecter les intervalles de doses 3 mois
 - Toujours rechercher la dose minimale efficace en ciblant un objectif
- En cas de non réponse secondaire à une injection de TB :
 - Rechercher une altération de la qualité tissulaire du muscle
 - Involution fibreuse du muscle → arrêt des injections
 - Bonne qualité du tissu musculaire → dosage des ACN et si positifs ??
 - Rotation des TB ?



Je vous remercie.

WatermarkPDF
As de Pique 2019