

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact du guidage échographique sur les doses de toxine botulique et les muscles injectés dans la dystonie cervicale et la crampe de l'écrivain

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2021
à 18h00 au Pôle Formation

Par Kaëlig Watel

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc Defebvre

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Xavier Demondion

Madame le Docteur Eugénie Mutez

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Alexandre Kreisler

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

1erIOD	Premier Interosseux Dorsal
AddP	Adducteur du Pouce
ADDS	<i>Arm Dystonia Disability Scale</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BB	Biceps Brachial
BoNT	<i>Botulinum neurotoxin</i>
BrachioRad	Brachio-Radial
CarreP	Carré Pronateur
CE	Crampe de l'écrivain
CEP	Court Extenseur du Pouce
CFP	Court Fléchisseur du Pouce
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DC	Dystonie cervicale
Delt	Deltoïde
ECD	Extenseur Commun des Doigts
EI	Extenseur propre de l'Index
EMG	Electromyogramme
ERC	Extenseur Radial du Carpe
EUC	Extenseur Ulnaire du Carpe
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPD	Fléchisseur Profond des Doigts
FRC	Fléchisseur Radial du Carpe
FSD	Fléchisseur Superficiel des Doigts
FUC	Fléchisseur Ulnaire du Carpe

GdPectoral	Grand Pectoral
GdRond	Grand Rond
kDA	Kilo Dalton
LAP	Long Abducteur du Pouce
LC	<i>Longissimus Capitis</i>
LEP	Long Extenseur du Pouce
LFP	Long Fléchisseur du Pouce
LgPalm	Long Palmaire
LS	<i>Levator Scapulae</i>
OCI	<i>Obliquus Capitis Inferior</i>
RCM	<i>Rectus Capitis Major</i>
RondP	Rond Pronateur
SC	<i>Splenius Capitis</i>
SCAA	Scalène Antérieur
SCAM	Scalène Moyen
SCC	<i>Semi Spinalis Capitis</i>
SCM	Sternocléidomastoïdien
SSCE	<i>Semi Spinalis Cervicis</i>
Supi	Supinateur
T	Trapèze
TWSTRS	<i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i>
US	<i>Ultrasound</i>
WCRS	<i>Writer's Cramp Rating Scale</i>

Sommaire

Avertissement.....	3
Remerciements	4
Sigles.....	10
Sommaire	12
Introduction.....	15
1 Introduction générale.....	15
1.1 <i>Clostridium botulinum</i>	15
1.2 Physiopathologie	15
1.3 Utilisation thérapeutique	17
1.3.1 Historique de découverte et développement.....	17
1.3.2 Commercialisation	18
1.3.3 Indications.....	19
1.3.4 Interactions, contre-indications et effets secondaires	20
2 Les pathologies étudiées.....	21
2.1 La dystonie cervicale	21
2.1.1 Définition	21
2.1.2 Epidémiologie	21
2.1.3 Classification et Physiopathologie.....	21
2.1.4 Etiologies	23
2.1.5 Diagnostic et Présentation clinique	23
2.1.6 Prise en charge.....	24
2.2 La crampe de l'écrivain.....	25
2.2.1 Définition	25
2.2.2 Epidémiologie	25
2.2.3 Classification et physiopathologie	25
2.2.4 Etiologies	26
2.2.5 Diagnostic et présentation clinique	26
2.2.6 Prise en charge.....	26
3 La place de la BoNT dans les pathologies étudiées	27
3.1 Indications	27
3.2 Evaluation.....	27
3.3 Techniques de repérage.....	28
3.3.1 Pour la dystonie cervicale	28
3.3.2 Pour la crampe de l'écrivain.....	29

4	Evaluation des doses de BoNT dans la dystonie cervicale et la crampe de l'écrivain.....	30
5	Objectifs	31
	Matériel et méthodes	32
1	Design de l'étude.....	32
2	Patients et données.....	33
2.1	Recueil	33
2.2	Analyse des données	34
2.3	Identification des muscles d'intérêt.....	34
3	Analyses statistiques.....	35
3.1	Analyses descriptives.....	35
3.2	Comparaison de la dose injectée selon les modalités d'injection	35
3.3	Comparaison des évolutions de la dose selon les 2 périodes (sans échographie et avec échographie).....	36
4	Cadre réglementaire.....	38
	Résultats.....	39
1	Concernant la dystonie cervicale.....	39
1.1	Analyse descriptive pour la dystonie cervicale	39
1.2	Doses par muscle selon le type de repérage pour la dystonie cervicale	42
1.3	Evolution des doses au cours du suivi dans la dystonie cervicale.....	43
2	Concernant la crampe de l'écrivain	47
2.1	Analyse descriptive pour la crampe de l'écrivain.....	47
2.2	Doses par muscle selon le repérage pour la crampe de l'écrivain	50
2.3	Evolution des doses au cours du suivi dans la crampe de l'écrivain	51
	Discussion	55
1	Principaux résultats	55
1.1	Concernant la dystonie cervicale.....	55
1.2	Concernant la crampe de l'écrivain	57
2	Confrontation de la littérature	58
2.1	Concernant la dystonie cervicale.....	58
2.1.1	Evolution des doses dans le traitement au long cours de la dystonie cervicale par BoNT	65
2.1.2	Evaluation de la réponse au traitement par BoNT au long cours dans la dystonie cervicale.....	67
2.2	Concernant la crampe de l'écrivain	67
2.2.1	Evolution des doses dans le traitement au long cours de la crampe de l'écrivain par BoNT	70
2.2.2	Evaluation de la réponse au traitement par BoNT dans la crampe de l'écrivain	71

3	Commentaires sur le travail.....	72
3.1	Biais.....	72
3.2	Faiblesses de l'étude.....	73
3.3	Forces de l'étude.....	74
4	Hypothèses d'exploitation et perspectives.....	75
	Liste des tables.....	77
	Liste des figures	78
	Références	79

Introduction

1 Introduction générale

1.1 *Clostridium botulinum*

En 1897, Emile Van Ermengem, bactériologiste belge, a identifié *Clostridium botulinum* [1]. Cette bactérie est un bacille à Gram positif, anaérobie, existant à l'état sporulé. Elle est ubiquitaire, largement présente comme saprophyte dans le sol, les déjections animales, les végétaux et les fonds marins [2].

Elle est la cause la plus commune de paralysie flasque réversible par la sécrétion de la toxine botulique. Cette dernière est responsable du botulisme. Ce terme vient du latin *botulus* signifiant « saucisse », car les premières descriptions de ces paralysies ont été faites à partir d'intoxications alimentaires dues à des saucisses mal cuisinées [2].

1.2 Physiopathologie

La pathogénie de *Clostridium botulinum* réside dans la production d'une neurotoxine botulique (en anglais : *botulinum neurotoxin*, *BoNT*), connue comme potentiellement létale à l'espèce humaine à des doses dépassant les 100 ng. Cela correspond à 20 flacons de 100 Unités d'Onabotulinumtoxin (Botox®).

La neurotoxine botulique est une protéine zinc-dépendante de 150 kDA, constituée d'une chaîne lourde de 100 kDA et d'une chaîne légère de 50 kDA, reliées par un pont disulfure [1–3] (Figure 1).

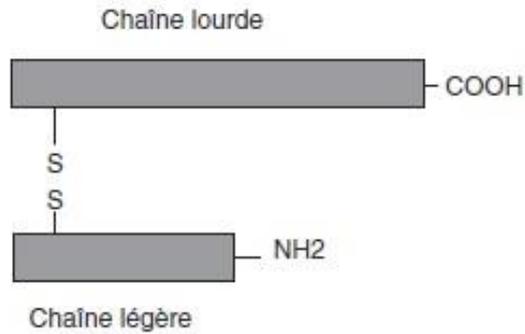


Figure 1. Structures en di-chaîne des neurotoxines botuliques (d'après [1])

Sept souches de BoNT ont été décrites, nommées de A à G, basées sur les différences immunologiques des toxines produites. Toutes les souches produisent une neurotoxine, hormis C₂ qui produit une entérotoxine. Ces toxines botuliques sont différentes des autres exotoxines car elles sont produites en intra-cellulaire, et ne sont pas sécrétées mais seulement libérées après l'autolyse de la cellule bactérienne [2].

L'action de la toxine botulique sur la jonction neuro-musculaire a été décrite en 1949 par Burgen [4]. Elle se déroule en trois étapes : [1]

- Pénétration dans la terminaison amyélinique de l'axone par des sites spécifiques de la paroi cellulaire qui reconnaissent la chaîne lourde,
- Coupure du pont disulfure libérant la chaîne légère active, toxique,
- Interaction de la chaîne légère avec la paroi des vésicules contenant l'acétylcholine empêchant sa libération dans la fente synaptique.

On obtient ainsi un bloc neuro-musculaire par inhibition présynaptique de l'acétylcholine. La toxine botulique provoque ainsi une atrophie musculaire par dénervation transitoire et réversible.

Les manifestations biologiques commencent à se produire dans les heures suivant l'injection mais les premiers effets cliniques apparaissent habituellement 2 à 3 jours plus tard. Le mécanisme de la récupération de la force contractile est un

bourgeonnement terminal ou subterminal de l'axone évoluant vers une arborisation sur de nouvelles plaques motrices de voisinage [5]. Elle survient après 2 à 6 mois.

1.3 Utilisation thérapeutique

1.3.1 Historique de découverte et développement

Le médecin et poète allemand Justinus Kerner a fait la description du botulisme au début du XIX^e siècle. Il a pu faire une revue de près de 230 cas, avec un aperçu très précis des symptômes : mydriase ; disparition des sécrétions (muqueuses et salivaires) ; paralysie des muscles oculomoteurs, striés et du système nerveux autonome, avec préservation de la cognition [6]. Dans sa publication en 1820, avant même l'identification du *Clostridium botulinum*, il supposait que l'action d'une toxine biologique pouvait interrompre la transmission de signaux nerveux moteurs et autonomes. En 1822, il spéculait déjà sur l'utilisation d'une telle toxine à des fins thérapeutiques en imaginant que de faibles doses pourraient être bénéfiques dans les pathologies d'hyperexcitabilité du système nerveux [3].

Le pathogène *Clostridium botulinum* a donc été identifié en 1897 par Van Ermengem. Au cours du XX^e siècle, les différentes souches ont été isolées. Les techniques de lutte contre le développement de la toxine se sont multipliées, pour permettre la conservation des aliments et endiguer les cas de botulisme par consommation de conserves ou viandes avariées.

Pendant l'entre-deux guerres, la toxine botulique a été imaginée comme une arme biologique [6]. Les travaux pour cultiver la bactérie, extraire sa toxine, la concentrer et la distribuer se sont développés. Les expérimentations de Carl Lamanna et James Duff à Fort Detrick ont permis à Edward Schantz de produire la première toxine botulique à visée clinique.

Rapidement, ces avancées ont été déployées, avec notamment une application au traitement du strabisme, sous l'impulsion de Daniel Drachman et Allan Scott. Les premières expériences sur l'animal ont débuté en 1973 [7], et chez l'humain en 1977, avec une première publication en 1980 [8]. C'est en 1989 que la FDA approuve le 1^{er} médicament produit à partir de BoNT-A (Oculinum®), alors indiqué dans le traitement des spasmes hémifaciaux et du blépharospasme [9].

La chronologie du développement de la BoNT est résumée ci-dessous (Figure 2).

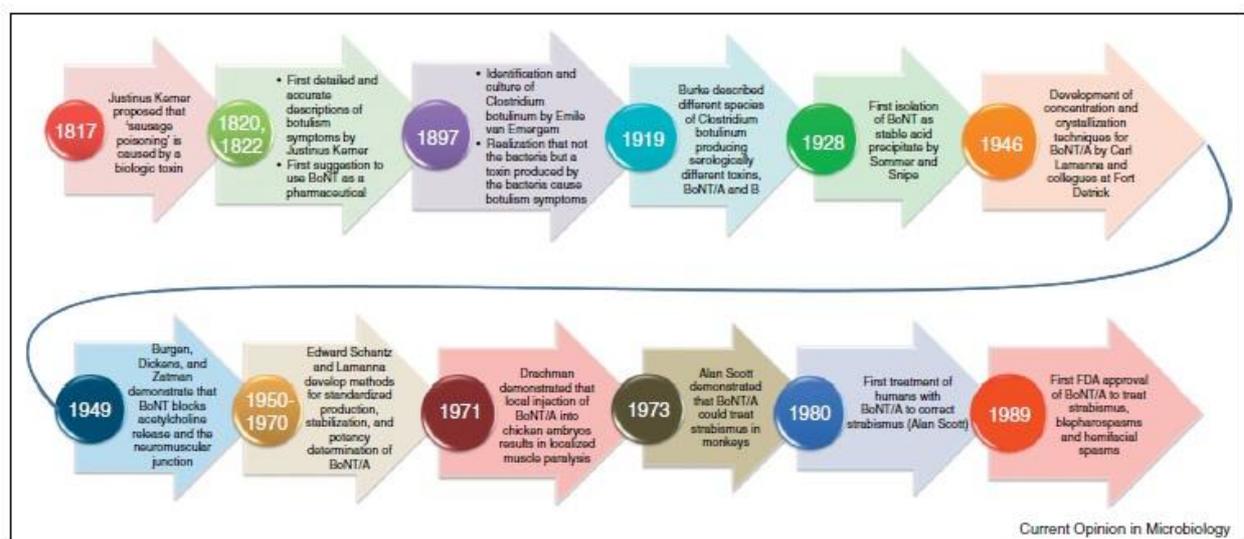


Figure 2. Chronologie de développement de la BoNT comme agent thérapeutique (d'après [9])

1.3.2 Commercialisation

Le sérotype A est la principale forme de BoNT actuellement disponible sur le marché pour un usage clinique. Il en existe trois formes commerciales :

- Botox® (Onabotulinumtoxin A)
- Dysport® (Abobotulinumtoxin A)
- Xeomin® (Incobotulinumtoxin A)

Une seule préparation contient de la toxine B : Neurobloc® (Rimabotulinumtoxin B), appelée Myobloc® aux Etats Unis. Les autres sérotypes ne sont pas utilisés pour le moment [3,10].

Les caractéristiques de ces préparations sont reprises ci-dessous (Figure 3).

Comparison of botulinum neurotoxin type A formulations.

Trade name	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Myobloc®/Neurobloc®
Generic name	OnabotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB
Company	Allergan Inc (United States)	Ipsen (France)	Merz Pharmaceuticals GmbH (Germany)	US WorldMeds (United States)
Serotype	A	A	A	B
Packaging, U/vial	100	500	100	2500, 5000, or 10,000
Constituents and excipients	Hemagglutinin, human albumin, saccharose, sodium chloride	Hemagglutinin, human albumin 20% solution, lactose	Human albumin, saccharose	Hemagglutinin, human albumin solution 0.05%, sodium chloride, sodium succinate
pH	7.4	7.4	7.4	5.6
Complex size, KDa	900	900	150	700
Preparation	Vacuum dried	Lyophilized	Lyophilized	Solution (5000 U/mL)
Storage of packaged product	-5 °C or 2 °C-8 °C	2 °C-8 °C	Room temperature	2 °C-8 °C
Storage once reconstituted	2 °C-8 °C for 24 h	2 °C-8 °C for several hours	2 °C-8 °C for 24 h	For a few hours
Approximate total protein content (ng/vial)	5.0 (100 U vial)	5.0 (500 U vial)	0.6 (100 U vial)	50 (5000 U vial)
Antigenic protein load (ng/vial)	0.8 (100 U vial)	Unknown	0.6 (100 U vial)	10.7 (5000 U vial)

Figure 3. Comparaison des différentes formulations de BoNT (d'après [10])

Leurs différences résident dans leurs associations à un complexe de protéines non toxiques, appelées protéines complexantes (de type hémagglutinant ou non hémagglutinant), et aux excipients. A noter que Xeomin® ne contient pas de protéines complexantes mais une forte composante d'albumine humaine [10].

Les doses sont exprimées en Unité U. Une unité correspond à la dose létale (DL) 50, soit la quantité de toxine nécessaire pour tuer 50% d'un effectif de souris quand injectée en intra-péritonéal. Elle dépend des paramètres déterminés par le fabricant lors du processus de développement, et est donc unique pour chaque marque [10]. Plusieurs études ont été menées afin d'essayer d'établir des équivalences. Dans la pratique courante, ces dernières sont utilisées (Figure 4), bien qu'elles puissent varier.

Botox®	Dysport®	Xeomin®	Neurobloc®
1 U de Ona-A	2,0 à 3,5 U de Abo-A	1 U de Inco-A	50 U de Rima-B

Figure 4. Equivalence de doses de BoNT

1.3.3 Indications

Ces quatre molécules n'ont pas toutes les mêmes indications. Les principales concernent la dystonie cervicale et la spasticité des membres (supérieurs comme inférieurs), ainsi que le blépharospasme et le spasme hémifacial (Figure 5).

Indications	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Neurobloc®
Dystonie cervicale	X	X	X	X
Spasticité des membres	X	X	X	
Blépharospasme	X	X	X	
Spasme hémifacial	X	X		
Troubles de l'oculomotricité	X			
Dysfonctions vésicales	X			
Hyperhidrose axillaire	X			
Sialorrhée chronique			X	
Migraine chronique	X			

Figure 5. Récapitulatif des indications des différentes BoNT (d'après [11–14])

1.3.4 Interactions, contre-indications et effets secondaires

Peu d'interactions médicamenteuses sont décrites. L'effet de la BoNT peut être potentialisé par d'autres médicaments (aminosides, curares, anticholinestérasiques, hydroxychloroquine...) interférant directement ou indirectement avec la transmission neuromusculaire. Leur utilisation concomitante doit être prudente [11–14].

Les pathologies de la jonction neuro-musculaire (myasthénie, syndrome de Lambert Eaton) et les maladies neuromusculaires (SLA et apparentées) sont des contre-indications relatives à l'utilisation de la toxine botulique [11–14].

Les effets indésirables peuvent être : [11–14]

- Communs à toutes les indications, ils sont dus à la technique d'injection en elle-même : œdème, inflammation, ecchymose, érythème, paresthésies ;
- Inhérents à la localisation de l'injection : ptosis et xérophtalmie pour le traitement du blépharospasme, dysphagie et tête tombante pour la dystonie cervicale, rétention urinaire dans le traitement de l'hyperactivité vésicale etc.

2 Les pathologies étudiées

2.1 La dystonie cervicale

2.1.1 Définition

La dystonie cervicale, aussi connue sous le nom de torticolis spasmodique, a été décrite au cours du XVIII^e siècle par GF Jaeger, un chirurgien autrichien.

Il s'agit d'un syndrome neurologique déterminé par un mouvement anormal de la tête et du cou caractérisé par des contractions musculaires soutenues, intermittentes, à l'origine de postures et/ou de mouvements répétitifs. Elle est souvent initiée ou accentuée par l'exécution d'un geste volontaire et associée à un phénomène d'*overflow*, c'est-à-dire d'une diffusion à des muscles adjacents, qui complique le choix des muscles ciblés en cas de traitement par BoNT [15].

2.1.2 Epidémiologie

La dystonie cervicale est la plus fréquente des dystonies focales apparaissant à l'âge adulte [16]. Sa prévalence est difficile à évaluer du fait de différences méthodologiques des études menées sur le sujet. Les travaux les plus robustes l'estiment de 28 à 183 cas/million. A noter que malgré cette grande variabilité de prévalence, un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme semble constant. L'âge de début est principalement compris au cours de la 4^e ou 5^e décennie, avec une tendance à un début plus précoce chez l'homme [16,17].

2.1.3 Classification et Physiopathologie

La classification des dystonies a été de nombreuses fois révisée, influencée par les avancées dans la compréhension des phénotypes cliniques, de la génétique et de la physiopathologie.

Actuellement, deux approches cohabitent : [15]

- Selon sa distribution clinique : focale, segmentaire, multifocale ou généralisée :
- Selon la cause : idiopathique, héréditaire ou acquise.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont suspectés : (Figure 6)

- Une perte de la fonction motrice inhibitrice au niveau médullaire, du tronc cérébral et cortical ;
- Des anomalies du système périphérique sensitif, puisque la discrimination somatosensorielle spatiale et temporelle est diminuée ;
- Une élévation de l'excitabilité corticale motrice et sensitive ;
- Une dysfonction des ganglions de la base, mais également des thalami, du tronc cérébral, du lobe pariétal ou encore du cervelet.

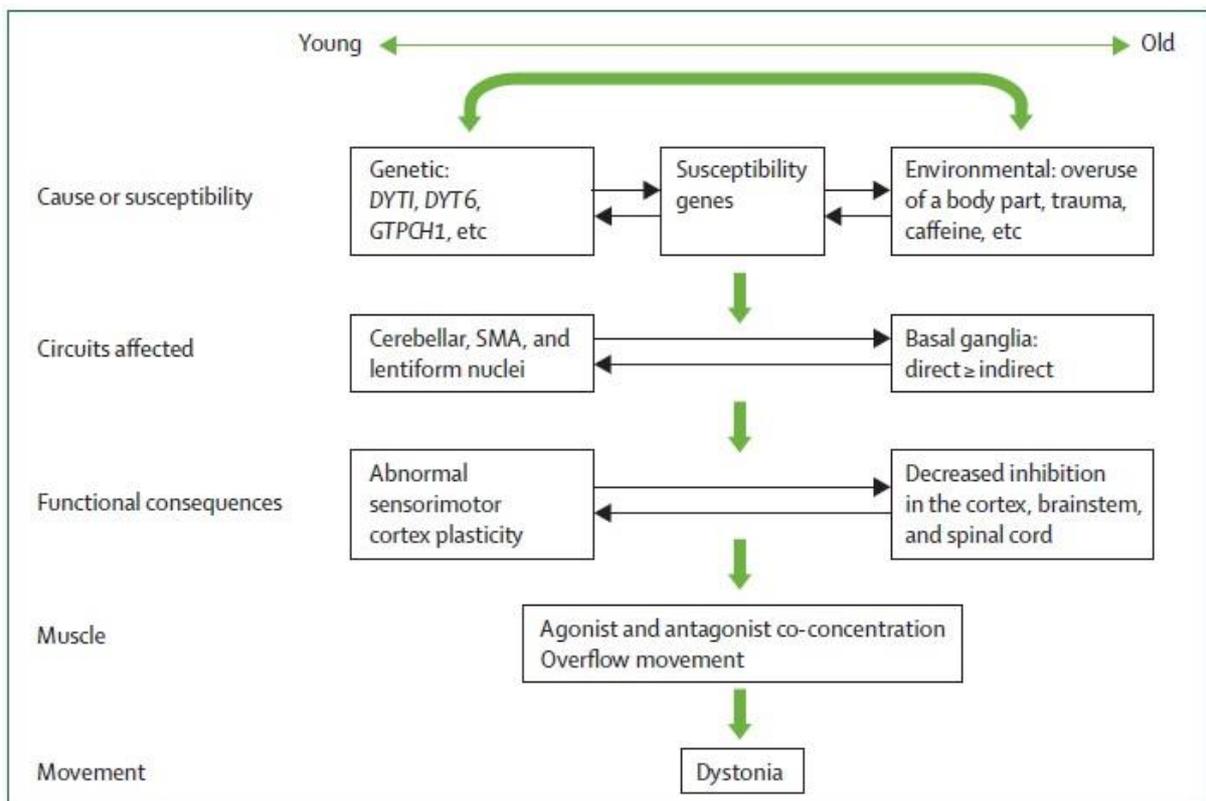


Figure 6. Mécanismes physiopathologiques dans la dystonie primaire (d'après [18])

GTPCH1 : GTP cyclohydrolase 1 ; SMA : supplementary motor area.

2.1.4 Etiologies

La principale cause est idiopathique, mais elle peut également être héréditaire avec une transmission autosomique dominante ou récessive, liée à l’X ou mitochondriale. Des formes acquises existent également, notamment par une lésion cérébrale focale ; une encéphalopathie métabolique, anoxique ou traumatique ; ou une maladie neuro-dégénérative comme la maladie de Parkinson, etc [15].

2.1.5 Diagnostic et Présentation clinique

Le diagnostic de dystonie cervicale est exclusivement clinique.

Pendant de nombreuses années, la dystonie cervicale n’était décrite qu’en quatre formes basiques : torticolis (rotation de l’extrémité céphalique à droite ou à gauche), latérocolis (bascule sur le côté), rétrocolis (bascule en arrière) ou antérocolis (bascule en avant) [19].

En 2011, Reichel a introduit le *Col-Cap concept*, permettant de distinguer les mouvements dystoniques affectant la position du rachis cervical (*collis*), ceux affectant la position de la tête (*caput*) ou l’association des deux [20]. Onze sous types sémiologiques sont ainsi décrits : *torticollis*, *torticaput*, *laterocollis*, *laterocaput*, *retrocollis*, *retrocaput*, *antecollis*, *antecaput*, *lateral shift* (association d’un *laterocollis* ipsilatéral et d’un *laterocaput* controlatéral), *sagittal shift* antérieur (*antecollis* et *retrocaput*) ou postérieur (*retrocollis* et *antecaput*) (Figure 7).

La forme la plus commune de dystonie cervicale est un *torticaput* (49%), suivie par le *laterocaput* (16,7%). 66% des patients présentent une forme associant plusieurs sous types [19].

Les muscles les plus fréquemment atteints sont exposés dans la Figure 8.



Figure 7. Illustrations du Col-Cap concept (d'après [19])

Anterior	Lateral	Posterior
SCM	Scalenus anterior	Trapezius
Longus colli	Scalenus medius	Levator scapulae
Longus capitis	Scalenus posterior	Splenius capitis/splenius cervicis
Rectus capitis anterior	Rectus capitis lateralis	Semispinalis capitis/cervicis Longissimus capitis/cervicis Obliquus capitis superior/inferior Rectus capitis posterior maior/minor

Figure 8. Muscles les plus fréquemment affectés dans la dystonie cervicale (d'après [21])

A la posture anormale s'associent souvent des douleurs, un tremblement ou des signes psychiques, qui ont un fort retentissement sur la qualité de vie [22].

2.1.6 Prise en charge

La prise en charge de la dystonie cervicale idiopathique est purement symptomatique. Elle repose principalement sur la toxine botulique, qui est proposée en 1^{ère} intention. La kinésithérapie peut être réalisée de façon synergique, notamment avec la méthode de Jean-Pierre Bleton [23]. Les traitements *per os* (tétrabénazine, anticholinergiques) sont modérément efficaces dans les dystonies focales et exposent à plusieurs effets indésirables. La neurochirurgie périphérique n'est plus utilisée. La stimulation cérébrale profonde est réservée aux dystonies généralisées résistantes aux traitements médicamenteux.

2.2 La crampe de l'écrivain

2.2.1 Définition

La crampe de l'écrivain (CE) est un type de dystonie de fonction focale du membre supérieur à prédominance distale, qui se manifeste par une contraction ou une posture involontaire prolongée de la main, des doigts et/ou des muscles de l'avant-bras lors de l'écriture [24].

2.2.2 Epidémiologie

Elle a été décrite pour la première fois au début du XVIII^e siècle, et son incidence a augmenté dans les années 1830 chez les clercs britanniques qui écrivaient avec des plumes métalliques nécessitant l'application d'une certaine pression [25].

Son incidence est probablement sous-estimée. Elle est évaluée de 2,7 à 14/1 000 000/an. L'âge de début le plus fréquent se situe dans la 4^e décennie [24].

2.2.3 Classification et physiopathologie

La physiopathologie, décrite initialement chez des singes ou des rats entraînés à des tâches répétitives, implique une réorganisation majeure du cortex sensitif primaire. L'hypothèse est que les mouvements répétitifs de la main, presque simultanés, peuvent altérer les représentations topographiques de la main sur les cortex somatosensoriel et moteur, créant ainsi la dystonie [26,27]. Les études de neuro-imageries ont confirmé ces modifications chez l'homme [28].

La classification se fait en deux catégories :

- Crampe simple : n'étant présente que lors de l'écriture ;
- Crampe dystonique : non spécifique de l'écriture.

Environ 25% des crampes de l'écrivain vont s'étendre en proximal ou se bilatéraliser en cas de tentative d'écriture avec la main controlatérale [24].

2.2.4 Etiologies

Plusieurs hypothèses étiologiques peuvent être évoquées. Les efforts manuels prolongés et répétés sont fréquemment rapportés [27]. La relation avec un traumatisme de la main antérieur au diagnostic a été décrite dans environ 5% des cas, mais le lien causal n'est pas défini. Des variants génétiques sont également évoqués comme contribuant à la survenue de cette pathologie, puisque des histoires familiales ont été décrites dans 5 à 20% des cas (notamment avec la mutation DYT1) [24].

2.2.5 Diagnostic et présentation clinique

Le diagnostic est également clinique. Dans le cas d'une suspicion d'atteinte nerveuse périphérique associée (symptômes sensitifs faisant évoquer un syndrome du canal carpien), un EMG peut être demandé.

Les symptômes initiaux sont souvent insidieux. On retrouve une sensation de raideur avec fatigue s'installant au fur et à mesure de l'écriture, associée à des postures anormales de la main, des doigts et/ou de l'avant-bras. Ces postures peuvent être en flexion, en extension, en pronation, en supination ou une combinaison de plusieurs de ces mouvements. Dans 45% des cas, un tremblement est concomitant [24].

L'évaluation clinique est riche. Elle prend en compte : l'évolution temporelle ; la description de la posture anormale ; les modifications en fonction du type de surface, de crayon, ou de style d'écriture ; l'évaluation de la main non dominante à l'écriture (recherche du signe du miroir) et de la main dominante dans d'autres tâches de la vie quotidienne. On cherche également d'autres mouvements anormaux associés.

2.2.6 Prise en charge

La prise en charge thérapeutique est symptomatique, avec pour objectifs l'amélioration de la fluidité de l'écriture et la diminution de l'inconfort induit par les douleurs ou spasmes.

Plusieurs approches sont possibles [24] : traitement médicamenteux *per os* (identique au traitement des autres dystonies, sans études randomisées), injections de toxine botulique, ou prise en charge non pharmacologique avec kinésithérapie selon la méthode Bleton là encore [29], ergo ou graphothérapie. Cependant, l'accès à cette prise en charge est difficile car peu de professionnels de santé y sont formés. La neurochirurgie ou la neurostimulation non invasive sont d'autres alternatives.

La toxine botulique reste le traitement de choix dans cette affection, même s'il n'existe pas d'étude bien menée pour l'obtention d'une AMM [30]. Tous les muscles de l'avant-bras peuvent être injectés.

3 La place de la BoNT dans les pathologies étudiées

3.1 Indications

La toxine botulique est utilisée en 1^{ère} intention dans le traitement des dystonies focales. Les médicaments Botox®, Dysport® et Xeomin® ont tous les trois l'AMM pour la dystonie cervicale [11–13].

3.2 Evaluation

Il n'existe pas de consensus concernant l'évaluation de l'efficacité de la BoNT.

Pour la dystonie cervicale, les échelles les plus employées sont le *Tsui Score*, spécifique de la dystonie cervicale simple ; ou surtout la *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), plus précise [31].

Concernant la crampe de l'écrivain, les échelles *Arm Dystonia Disability Scale* (ADDS), qui évalue la survenue de la dystonie dans les activités de la vie quotidienne ; et *Writer's Cramp Rating Scale* (WCRS), qui évalue les mouvements du poignet ou des doigts lors de l'écriture, sont complémentaires à l'analyse cinématique du mouvement [32].

En pratique, chaque neurologue a sa propre méthode d'évaluation, et ces échelles sont peu utilisées. De plus, l'analyse cinématique n'est disponible que dans très peu de centres.

3.3 Techniques de repérage

Le prérequis indispensable à l'instauration d'un traitement par BoNT est l'identification des muscles responsables des mouvements anormaux [33]. Les phénotypes cliniques étant hétérogènes, parfois complexes et souvent associés à des mouvements compensatoires, il peut être difficile de choisir les muscles cibles [19].

3.3.1 Pour la dystonie cervicale

Historiquement, les injections étaient réalisées avec un repérage anatomique seul. D'autres méthodes ont été développées afin d'améliorer les résultats de ces injections : le guidage électromyographique (EMG) [34,35] ou échographique (*ultrasound, US*).

Nijmeijer en 2012 [36] et Wu en 2016 [37] ont montré de meilleurs résultats avec un guidage EMG par rapport au guidage anatomique seul. Néanmoins, les études sur le sujet sont de faible niveau de preuve, et la dernière revue Cochrane de 2020 [38] ne prouve pas l'intérêt du repérage EMG. De plus, ce guidage EMG entraîne des contraintes organisationnelles et n'est pas accessible dans tous les centres.

Parallèlement, Schramm [39] s'est attelé à la description des avantages théoriques du repérage échographique, le décrivant comme une méthode non invasive d'évaluation « en temps réel », améliorant la précision des injections. Son intérêt est d'ailleurs décrit dans les cas particuliers de dystonie cervicale avec tremblement [40].

En 2021, Fietzek a publié un article discutant du rôle du repérage échographique dans le traitement de la dystonie cervicale par BoNT [41]. Il y expose les techniques de réalisation de ces injections sous échographie, et suggère la combinaison d'un

repérage « fonctionnel » EMG avec un repérage « anatomique » échographique dans les cas complexes.

A noter qu'il a été démontré récemment que la précision des injections guidées par échographie était supérieure à celle sous guidage anatomique simple [42].

Par ailleurs, il n'existe pas de publication comparant les résultats des injections de BoNT entre le guidage par échographie et EMG, ou entre le guidage par échographie et anatomique simple dans la dystonie cervicale.

3.3.2 Pour la crampe de l'écrivain

Les muscles à injecter sont très variables, car il existe de nombreux sous-types de crampe de l'écrivain. La sélection est ici encore d'autant plus difficile qu'il existe de possibles actions compensatrices associées aux contractions dystoniques [43]. Ces phénomènes sont d'autant plus importants que la crampe de l'écrivain est ancienne. La présentation la plus fréquente est une flexion des doigts.

Les muscles de l'avant-bras sont fins et superposés, raison pour laquelle l'injection sélective de l'un de ces muscles est difficile. Les travaux de Molloy [44] et Picelli [45] ont montré l'importance d'un repérage EMG pour augmenter la précision des injections de BoNT. Cependant, le guidage EMG est parfois long et fastidieux, et peut entraîner un inconfort récurrent voire des douleurs chez le patient. De plus, comme notifié plus haut, il n'est pas disponible dans tous les centres.

Les injections guidées par échographie se sont développées dans le traitement de la crampe de l'écrivain car elles permettent un repérage plus rapide et moins douloureux. L'accès à cette technique reste limité car peu de neurologues y sont formés ; en revanche un échographe est facilement accessible dans de nombreux hôpitaux.

4 Evaluation des doses de BoNT dans la dystonie cervicale et la crampe de l'écrivain

Evaluer efficacité et effets indésirables de la BoNT dans la dystonie cervicale et la crampe de l'écrivain a fait l'objet de nombreuses études. Cependant, peu de travaux se sont intéressés aux doses injectées, sinon pour proposer des taux de conversion entre Ona et Abo-botulinumtoxin [46].

Une seule étude [47] a décrit l'évolution des doses de BoNT-A (Botox®) dans le traitement au long cours de la dystonie cervicale. Dans cette publication, on retrouvait deux groupes de patients :

- Ceux injectés avant les années 2000, pour lesquels les doses de BoNT augmentaient au fil du temps,
- Ceux injectés après les années 2000, pour lesquels les doses restaient stables au cours du suivi.

A noter que la formulation du Botox® a été modifiée en 2000. Les résultats pouvaient donc être expliqués par plusieurs facteurs : diminution de l'immunogénicité avec la formulation actuelle de Botox® réduisant le nombre de non répondeurs, meilleure expérience et technique du praticien, et adaptation au fil du temps des schémas d'injection selon les réponses obtenues.

Pour la crampe de l'écrivain, Lungu et al. [48] ont décrit en 2011 l'évolution des doses de Botox® chez des patients suivis depuis au moins 10 ans. Dans son étude, la dose moyenne à la fin du suivi était plus importante que celle initiale (49,9 vs. 24,9 U). Puisque la dose lors de l'instauration du traitement est réputée comme délibérément plus faible, l'analyse a été répétée en excluant cette 1^{ère} injection, et le résultat était similaire (49,9 vs 31,0 U). En parallèle, il montrait que le bénéfice était meilleur à la fin du suivi qu'au début (47,3% vs. 26,0%). Il ne retrouvait en revanche pas de corrélation

entre la dose administrée et l'efficacité, ni entre la dose et la faiblesse ressentie par le patient après chaque visite.

Une comparaison des doses de BoNT et des muscles injectés en fonction de la technique de repérage (anatomique simple contre échographique dans la dystonie cervicale, et EMG contre échographique dans la crampe de l'écrivain) n'a jamais été réalisée. Elle permettrait de préciser certaines des conséquences du guidage échographique dans la prise en charge de ces affections.

5 Objectifs

L'objectif principal de cette thèse était de déterminer, en pratique clinique, dans quelle mesure les injections guidées par échographie modifient les doses de toxine botulique administrées et les muscles choisis dans le traitement de la dystonie cervicale et celui de la crampe de l'écrivain.

L'objectif secondaire était de préciser l'évolution au long cours de la dose de toxine botulique injectée en fonction de la méthode de repérage : anatomique seul ou échographique dans la dystonie cervicale, EMG ou échographique dans la crampe de l'écrivain.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée à partir de dossiers médicaux de patients suivis dans le service de Pathologies du Mouvement du CHU de Lille de janvier 1995 à mars 2020.

La population est composée de patients consécutifs traités par BoNT-A (Botox®, Dysport® ou Xeomin®) dans le cadre d'une dystonie cervicale ou d'une crampe de l'écrivain.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans, bénéficiant d'une couverture sociale ;
- Présentant une dystonie cervicale (quel que soit le type sémiologique) ou une crampe de l'écrivain (à type de flexion des doigts ou de la main) ;
- Traité régulièrement par BoNT-A (au moins trois injections par an), dont le choix de molécule est laissé à l'appréciation du clinicien ;
- Ayant reçu au moins 3 injections de BoNT-A non guidées par l'échographie (sous repérage anatomique simple pour la dystonie cervicale ou par EMG pour la crampe de l'écrivain), puis au moins 3 injections guidées par l'échographie,
- Avec informations complètes disponibles pour chaque injection : date, muscles injectés, dose de BoNT-A par muscle, technique d'injection.

Pour la crampe de l'écrivain, les patients présentant une posture anormale à type d'extension des doigts ou de la main, pronation, supination ou une posture proximale anormale n'ont pas été inclus du fait des faibles effectifs.

Les autres critères de non-inclusion étaient les suivants : modifications du schéma d'injection lors du passage d'une technique de repérage à une autre, refus de participer à l'étude.

La variation des doses de BoNT et des muscles injectés constituait le critère de jugement principal.

2 Patients et données

2.1 Recueil

Les participants ont été sélectionnés parmi les patients traités par BoNT-A dans le service de Pathologie du Mouvement du CHU de Lille entre janvier 1995 et mars 2020. Les informations ont été recueillies pour chaque visite via les documents médicaux archivés, soit en version papier, soit sur le dossier médical informatisé du logiciel Sillage. Elles ont ensuite été retranscrites dans un tableur Excel.

Les données collectées étaient : genre du patient, date de naissance, âge de début de la maladie, date de chaque injection, type de toxine utilisée, muscles ciblés et doses injectées par muscle, type de repérage (anatomique simple ou échographique pour la dystonie cervicale, EMG ou échographique pour la crampe de l'écrivain).

Pour la dystonie cervicale, l'étiologie (idiopathique, iatrogène, dégénérative ou autre) et la forme principale de la dystonie (selon le *Col-Cap concept* [20]) ont également été recensées. De même, la raison de l'utilisation de l'échographie a été renseignée, qu'il s'agisse d'un manque d'efficacité sur le tremblement ou la posture, ou d'un problème anatomique (surpoids par exemple). Dans le cas de la crampe de l'écrivain, tous les patients injectés avec EMG étaient passés au repérage échographique dès lors que la technique a été disponible en routine.

Pour les deux affections, la prise d'un traitement per os ou une prise en charge kinésithérapeutique passée ou actuelle a été notifiée.

2.2 Analyse des données

Les variables suivantes ont été analysées dans chaque groupe de patients : délai entre le début des signes et la 1^{ère} injection, âge lors de la 1^{ère} injection, intervalles de temps entre les injections, nombre de muscles et dose totale injectée lors de chaque visite, nombre d'injections réalisées avec repérage anatomique simple (pour la dystonie cervicale) ou EMG (pour la crampe de l'écrivain) et sous échographie.

2.3 Identification des muscles d'intérêt

Pour chaque affection étudiée, quatre muscles ont été identifiés comme les plus fréquemment injectés, et ont fait l'objet d'une attention particulière :

- Pour la dystonie cervicale : *Levator Scapulae* (LS), *Splenius Capitis* (SC), Sternocléidomastoïdien (SCM), Trapèze (T) ;
- Pour la crampe de l'écrivain : Long Fléchisseur du Pouce (LFP), Fléchisseur Profond des Doigts (FPD), Fléchisseur Radial du Carpe (FRC), Fléchisseur Ulnaire du Carpe (FUC).

Dans la dystonie cervicale, de nombreux muscles n'étaient jamais ou presque jamais injectés sans échographie, et ne pouvaient donc pas servir à comparer les doses entre repérage anatomique et repérage échographique. Ils ont uniquement fait l'objet d'une comparaison de fréquence d'injection selon la technique.

La toxine Botox® étant la BoNT la plus utilisée dans notre population de patients, nous avons exprimé les doses en unité Onabotulinumtoxin-A. Nous avons considéré un rapport de 1 :1 avec Incobotulinumtoxin-A.

Pour tenir compte des controverses concernant l'équivalence de dose avec Abobotulinumtoxin-A, nous avons utilisé deux ratios de conversion dans notre analyse statistique pour la dystonie cervicale : Abo-A : Ona-A = 2,5 : 1 et Abo-A : Ona-A = 3,0 :1.

3 Analyses statistiques

3.1 Analyses descriptives

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ème} et 75^{ème} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

3.2 Comparaison de la dose injectée selon les modalités d'injection

La comparaison de la dose injectée par visite entre la période d'injection sans échographie et celle avec échographie a été réalisée séparément pour chaque muscle. Nous avons utilisé le modèle linéaire mixte avec pour effet fixe la modalité d'injection (sans échographie ou avec échographie). Pour tenir compte de la corrélation entre les mesures chez le même patient, nous avons considéré un effet aléatoire patient. Comme la corrélation chez le même patient est supposée plus forte entre les mesures selon une même modalité d'injection, un effet aléatoire (patient) x (type d'injection) a également été considéré. Le type d'injection était codé pour chaque observation par la variable échographie (1=oui, 0=non). La validité du modèle a été étudiée par l'analyse des résidus. Pour respecter l'hypothèse de normalité des résidus, la variable dose a été transformée en Logarithme.

Désignons par Y_{ij0} la mesure de la dose du patient i pour la visite j et la modalité d'injection sans échographie et par Y_{ij1} la mesure de la dose du patient i pour la visite j et la modalité d'injection avec échographie, ce modèle de corrélation est illustré par la figure suivante (Figure 9) :

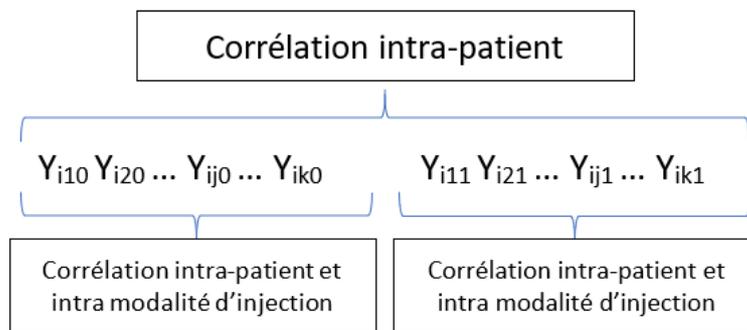


Figure 9. Modèle de corrélation statistique intra-patient

Nous avons également comparé la dose totale et le nombre de points d'injection avec la même méthode.

3.3 Comparaison des évolutions de la dose selon les 2 périodes (sans échographie et avec échographie)

Nous avons étudié l'évolution de la dose selon les visites sur toute la période d'observation. L'objectif de l'analyse était de déterminer si l'évolution était différente à partir de la date d'injection sous échographie par rapport à la période antérieure. Pour ce faire, pour chaque patient, la date de la première visite avec injection sous échographie était considérée comme l'origine du temps selon la figure suivante (Figure 10).

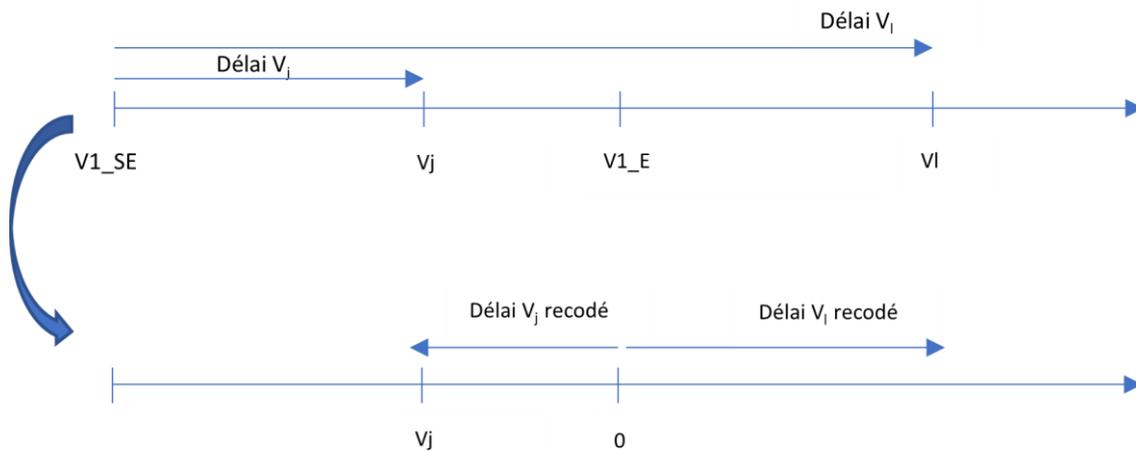


Figure 10. Illustration du codage des temps pour la comparaison de l'évolution des doses

Sur cette figure, V1_SE désigne la date de la première visite sans échographie et V1_E désigne la date de la première visite sous échographie. Délai Vj et Délai Vi désignent l'échelle de temps sans translation. Délai Vj recodé et Délai Vi recodé désignent la nouvelle échelle de temps (noté temps) avec pour date d'origine, la date de la première visite sous échographie.

Pour modéliser l'évolution, nous avons utilisé le modèle linéaire mixte à effet aléatoire. Il s'agit d'un modèle de régression permettant de tenir compte des corrélations entre les mesures répétées. Comme l'évolution n'était pas linéaire, les effets fixes du modèle comprenaient un modèle quadratique pour le temps (variables temps et variable temps²).

Pour tester le changement d'évolution à partir de la date de mise sous échographie (temps 0 après recodage), nous avons introduit un terme d'interaction temps x échographie (l'interaction temps² x échographie a été testée mais elle n'était pas significative). La variable échographie était codée 0 pour les observations avec injection sans échographie et 1 pour les observations avec injection sous échographie. Les effets aléatoires étaient l'intercept et la pente. Brièvement, le modèle signifie que l'évolution moyenne en fonction du temps est représentée par 2 paraboles distinctes avant et après mise sous échographie. La validité du modèle a été étudiée par la normalité des résidus. Après transformation en logarithme, le modèle a été considéré comme valide.

L'estimation des paramètres du modèle a été utilisée pour visualiser l'évolution estimée par le modèle mixte. La même analyse a été répétée pour chaque muscle, la dose totale et le nombre de points d'injection.

4 Cadre réglementaire

L'étude a été réalisée en accord avec les règles d'éthique détaillées dans la Déclaration d'Helsinki. Elle a été déclarée à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), référence DEC20-058. Dans le cadre de cette étude rétrospective, par définition non interventionnelle, nous avons cherché la non-opposition des patients. Une notice d'information a ainsi été envoyée par courrier ou remise directement au patient lors d'une visite.

Résultats

1 Concernant la dystonie cervicale

1.1 Analyse descriptive pour la dystonie cervicale

Parmi la population d'intérêt sélectionnée sur dossier, plusieurs patients présentaient des critères de non-inclusion : un patient a été perdu de vue, un patient a exprimé son opposition à l'étude, un patient n'était pas affilié à la Sécurité Sociale. Trois patients n'ont pas été inclus car un changement d'injecteur lors du passage à l'échographie avait conduit à des modifications majeures dans le choix de la dose (n=1) ou des muscles cervicaux cibles (n=2 ; remplacement des sternocléidomastoïdiens par des *Longus coli* pour un *antecaput*).

Nous avons inclus 82 patients présentant une dystonie cervicale, dont les données démographiques sont indiquées dans la Table 1.

Un changement de toxine (de l'Ona vers l'Abo ou inversement) eut lieu chez 55 patients (67,9 %) : lors des injections sous repérage clinique chez 19 patients (23,5 %), au moment du passage à l'échographie chez 30 patients (37,0 %), après passage à l'échographie chez 6 patients (7,4 %). Aucun changement de toxine n'a eu lieu chez 32 patients (39,5 %).

Table 1. Principales caractéristiques des patients traités pour une dystonie cervicale

Modalités		N=82
Genre, N (%)	Masculin	56 (68,3)
	Féminin	26 (31,7)
Age à la 1^{ère} injection, en années Médiane (Q1 ; Q3)		51,0 (45,0 ; 62,0)
Délai entre le début des symptômes et la 1^{ère} injection, en années Médiane (Q1 ; Q3)		1,89 (0,71 ; 7,61)

Etiologie de la dystonie, <i>N (%)</i>	Idiopathique	73 (89,0)
	iatrogène	2 (2,4)
	Dégénérative	4 (4,9)
	Autre	3 (3,7)
Type de dystonie, <i>N (%)</i>	<i>Torticaput</i>	52 (63,4)
	<i>Torticollis</i>	5 (6,1)
	<i>Laterocaput</i>	18 (22,0)
	<i>Laterocollis</i>	2 (2,4)
	<i>Retrocaput</i>	5 (6,1)
Nombre de visites total, par patient <i>Médiane (Q1 ; Q3)</i>		28.0 (19 ; 43)
Nombre de visites sans écho, par patient <i>Médiane (Q1 ; Q3)</i>		16.5 (8,0 ; 30,0)
Nombre de visites avec écho, par patient <i>Médiane (Q1 ; Q3)</i>		12.0 (7,0 ; 15,0)
Raison d'utilisation de l'échographie, <i>N (%)</i>	Manque d'efficacité sur la posture	59 (72,0)
	Manque d'efficacité sur le tremblement	20 (24,4)
	Problème anatomique	3 (3,7)

La Table 2 décrit la distribution du nombre de visites avec repérage anatomique simple ou avec échographie en fonction des muscles injectés.

Les muscles les plus fréquemment ciblés étaient le sternocléidomastoïdien et le *Splenius Capitis*, puis le trapèze et le *Levator Scapulae*. Les autres muscles étaient traités plus rarement.

Table 2. Description des muscles injectés selon la technique de repérage dans la dystonie cervicale

Muscle	Nombre de visites avec injection dans le muscle cité, par patient	
	Sans Echo	Avec Echo
SCM , Méd (Q1 ; Q3) <i>Moy ± DS</i>	12,00 (6,00 ; 25,00) 17,70 ± 15,48	10,00 (6,00 ; 14,00) 9,93 ± 5,62
SC , Méd (Q1 ; Q3) <i>Moy ± DS</i>	15,00 (7,00 ; 28,00) 19,02 ± 15,32	8,00 (5,00 ; 13,00) 8,79 ± 5,98
T , Méd (Q1 ; Q3) <i>Moy ± DS</i>	5,00 (1,00 ; 9,00) 7,23 ± 8,02	7,00 (2,00 ; 13,00) 7,85 ± 6,61
LS , Méd (Q1 ; Q3) <i>Moy ± DS</i>	6,00 (2,00 ; 13,00) 9,40 ± 11,20	7,00 (4,00 ; 13,00) 8,55 ± 6,20

Autres	SSC , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 2,00) 1,87 ± 3,67	4,00 (0,00 ; 10,00) 5,35 ± 5,54
	LC , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,00 ± 0,00	0,00 (0,00 ; 0,00) 1,12 ± 2,80
	SCAA , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,11 ± 0,89	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,88 ± 2,70
	SCAM , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,62 ± 2,00	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,85 ± 2,66
	OCI , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,02 ± 0,16	4,50 (0,00 ; 14,00) 7,01 ± 7,40
	RCM , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,00 ± 0,00	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,12 ± 0,84
	SSCE , Méd (Q1 ; Q3) Moy ± DS	0,00 (0,00 ; 0,00) 0,09 ± 0,32	0,00 (0,00 ; 1,00) 2,07 ± 4,58

SCM : sternocléidomastoïdien ; SC : *Splenius Capitis* ; T : Trapèze ; LS : *Levator Scapulae* ; SSC : *Semi Spinalis Capitis* ; LC : *Longissimus Capitis* ; SCAA : Scalène antérieur ; SCAM : Scalène moyen ; OCI : *Obliquus Capitis Inferior* ; RCM : *Rectus Capitis Major* ; SSCE : *Semi Spinalis Cervicis*

La Table 3 décrit la fréquence d'injection de chaque muscle selon la technique de repérage.

Parmi les muscles superficiels, deux étaient injectés plus fréquemment avec repérage échographique que sans repérage : le trapèze et le *Levator Scapulae*. Une différence significative était observée pour le *Splenius Capitis*, alors que la fréquence d'injection est la même dans chaque groupe (Table 3). Une analyse plus précise des données montre que, chez douze patients, ce muscle était beaucoup plus rarement injecté en cas de repérage échographique qu'en l'absence de repérage ; le faible nombre de patients concernés explique l'absence de différence en terme de moyenne. Dans ce sous-groupe de douze patients, le *Splenius capitis* avait été remplacé principalement par l'*Obliquus Capitis Inferior* (n=8) et/ou le *Semispinalis Capitis* (n=5), plus rarement par le *Semispinalis Cervicis* (n=1), le scalène antérieur (n=1) ou le *Levator Scapulae* (n=1). Les muscles profonds étaient régulièrement ciblés en cas de repérage échographique, notamment le *Semi Spinalis Capitis* et l'*Obliquus Capitis Inferior*. Il n'y avait pas de différence pour le scalène moyen ni le *Rectus Capitis Major*.

Table 3. Fréquence d'injection de chaque muscle selon le type de repérage dans la dystonie cervicale

Muscle		Fréquence d'injection, en % des visites		
		Sans Echo	Avec Echo	Wilcoxon
SCM		85,5	86,7	NS
SC		92,6	92,6	0,0237
T		42,1	66,5	< 0,001
LS		47,2	76,6	< 0,001
Autres	SSC	12,3	50,8	< 0,001
	LC	0,0	9,8	< 0,001
	SCAA	0,4	7,0	0,002
	SCAM	3,2	5,8	NS
	OCI	0,2	51,3	< 0,001
	RCM	0,0	1,1	NS
	SSCE	15,2	30,4	< 0,001

SCM : sternocléidomastoïdien ; SC : *Splenius Capitis* ; T : Trapèze ; LS : *Levator Scapulae* ; SSC : *Semi Spinalis Capitis* ; LC : *Longissimus Capitis* ; SCAA : Scalène antérieur ; SCAM : Scalène moyen ; OCI : *Obliquus Capitis Inferior* ; RCM : *Rectus Capitis Major* ; SSCE : *Semi Spinalis Cervicis*

1.2 Doses par muscle selon le type de repérage pour la dystonie cervicale

Nous nous sommes intéressés aux quatre muscles les plus ciblés dans la dystonie cervicale : le sternocléidomastoïdien, le *Splenius Capitis*, le trapèze et le *Levator Scapulae*. Les médianes des doses injectées par muscle, ainsi que la dose totale, le nombre de muscles injectés et la dose moyenne par muscle sont indiqués dans la Table 4. On remarque une diminution des doses injectées pour le sternocléidomastoïdien et le *Splenius Capitis*, entre le repérage anatomique simple et le repérage échographique. Inversement, les doses pour le trapèze et le *Levator Scapulae* augmentaient. La dose totale de toxine utilisée ainsi que le nombre de muscles injectés augmentaient également. Néanmoins, la dose moyenne par muscle montrait une baisse pour les patients injectés sous repérage échographique par rapport au repérage anatomique simple. Ces résultats étaient identiques quel que soit le ratio de conversion utilisé entre Ona-A et Abo-A (1 : 2,5 ou 1 : 3,0).

Table 4. Description des doses par muscle selon le type de repérage dans la dystonie cervicale

	Doses, en U avec ratio Ona : Abo 1 : 2,5			Doses, en U avec ratio Ona : Abo 1 : 3,0		
	Sans Echo Méd (Q1 ; Q3)	Avec Echo Méd (Q1 ; Q3)	p	Sans Echo Méd (Q1 ; Q3)	Avec Echo Méd (Q1 ; Q3)	p
SCM	50,0 (30,0 ; 72,0)	40,0 (30,0 ; 60,0)	0,004	50,0 (30,0 ; 70,0)	40,0 (26,7 ; 53,3)	< 0,001
SC	71,0 (50,0 ; 100,0)	40,0 (8,0 ; 80,0)	< 0,001	70,0 (50,0 ; 100,0)	40,0 (6,7 ; 66,7)	<.0,001
T	0,0 (0,0 ; 30,0)	32,0 (0,0 ; 40,0)	0,002	0,0 (0,0 ; 30,0)	30,0 (0,0 ; 40,0)	0,015
LS	0,0 (0,0 ; 40,0)	40,0 (20,0 ; 56,0)	< 0,001	0,0 (0,0 ; 40,0)	33,3 (16,7 ; 50,0)	<.0,001
Dose totale	200,0 (155,0 ; 250,0)	256,0 (180,0 ; 312,0)	< 0,001	200,0 (150,0 ; 240,0)	226,7 (160,0 ; 293,3)	< 0,001
Nb. de muscles	3,0 (3,0 ; 4,0)	5,0 (4,0 ; 7,0)	< 0,001	3,0 (3,0 ; 4,0)	6,0 (4,0 ; 7,0)	< 0,001
Dose moy. par muscle	59,9	46,0	< 0,001	58,1	41,4	< 0,001

SCM : sternocléidomastoïdien ; SC : *Splenius Capitis* ; T : Trapèze ; LS : *Levator Scapulae* ; Nb. : nombre ; moy. : moyenne

1.3 Evolution des doses au cours du suivi dans la dystonie cervicale

Les résultats de notre analyse de l'évolution des doses au cours du suivi sont indiqués dans la Table 5.

Sous repérage anatomique simple, il existait une tendance à l'augmentation des doses au fil du temps pour chacun des muscles, et pour la dose totale. Cette évolution était observée quel que soit le ratio de conversion.

Sous repérage échographique, on mettait en évidence une tendance à la diminution puis la ré-ascension des doses pour le sternocléidomastoïdien, le *Splenius Capitis* et la dose totale. Pour le trapèze, les doses semblaient poursuivre leur augmentation, tandis que pour le *Levator Scapulae*, elles semblaient décroître. Ces tendances étaient reproductibles quel que soit le ratio de conversion utilisé.

L'analyse à l'aide du modèle mixte indiquait que l'évolution des doses ne différait pas entre les injections sans et avec échographie pour le trapèze et le *Levator Scapulae* lorsqu'on utilisait le ratio de conversion 1 : 3,0. En revanche, la même comparaison avec le ratio 1 : 2,5 revenait significativement différente pour ces deux muscles, tout comme pour le sternocléidomastoïdien, le *Splenius Capitis*, et la dose totale. Ces résultats peuvent être expliqués par des légères modifications de doses entre les deux ratios d'équivalence. Le profil des courbes restait sensiblement identique par ailleurs.

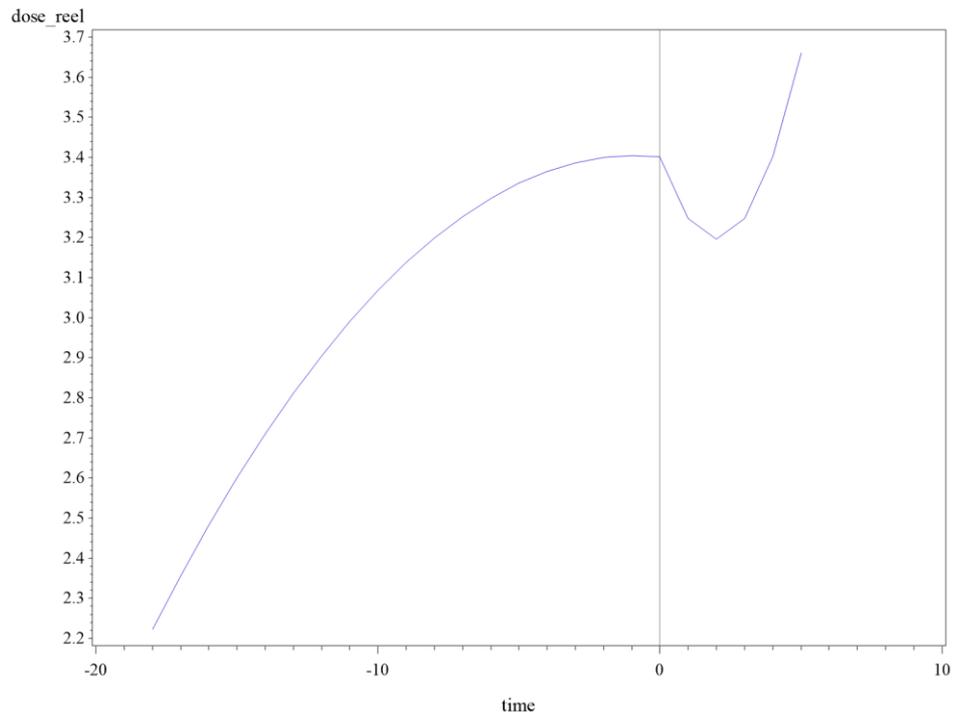
Table 5. Evolution des doses au cours du suivi selon la technique de repérage dans la dystonie cervicale

	Evolution des doses avec ratio Ona : Abo 1 : 2,5			Evolution des doses avec ratio Ona : Abo 1 :3,0		
	Sans Echo	Avec Echo	Mixed Procedure	Sans Echo	Avec Echo	Mixed Procedure
SCM	↗	↘ puis ↗	0,008	↗	↘ puis ↗	0,001
SC	↗	↘ puis ↗	< 0,001	↗	↘ puis ↗	< 0,001
T	↗	↗	0,028	↗	↗	NS
LS	↗	↘	0,014	↗	↘	NS
Dose totale	↗	↘ puis ↗	< 0,001	↗	↘ puis ↗	< 0,001

SCM : sternocléidomastoïdien ; SC : *Splenius Capitis* ; T : Trapèze ; LS : *Levator Scapulae*

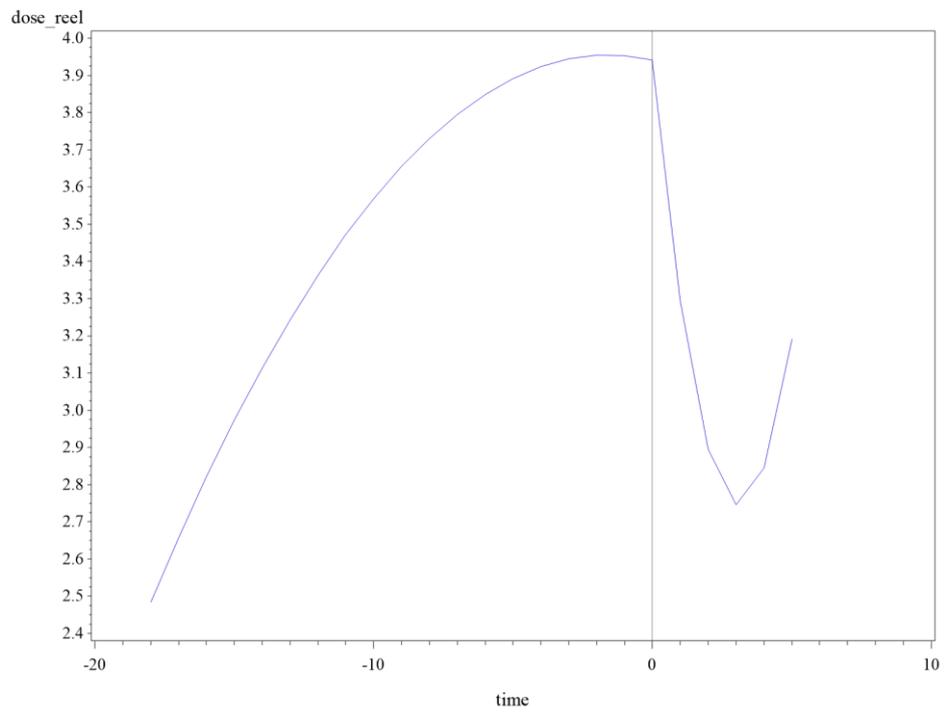
Cette analyse statistique a été retranscrite par des graphiques de l'évolution des doses injectées au fil du temps, avec le changement de technique de repérage indiqué par le 0 sur l'axe des abscisses. La Figure 11 montre ces graphiques avec le ratio Ona : Abo 1 : 2,5. Les courbes du ratio Ona : Abo 1 : 3,0 étaient sensiblement superposables, et n'ont pas été retranscrites.

Evolution du muscle SCM



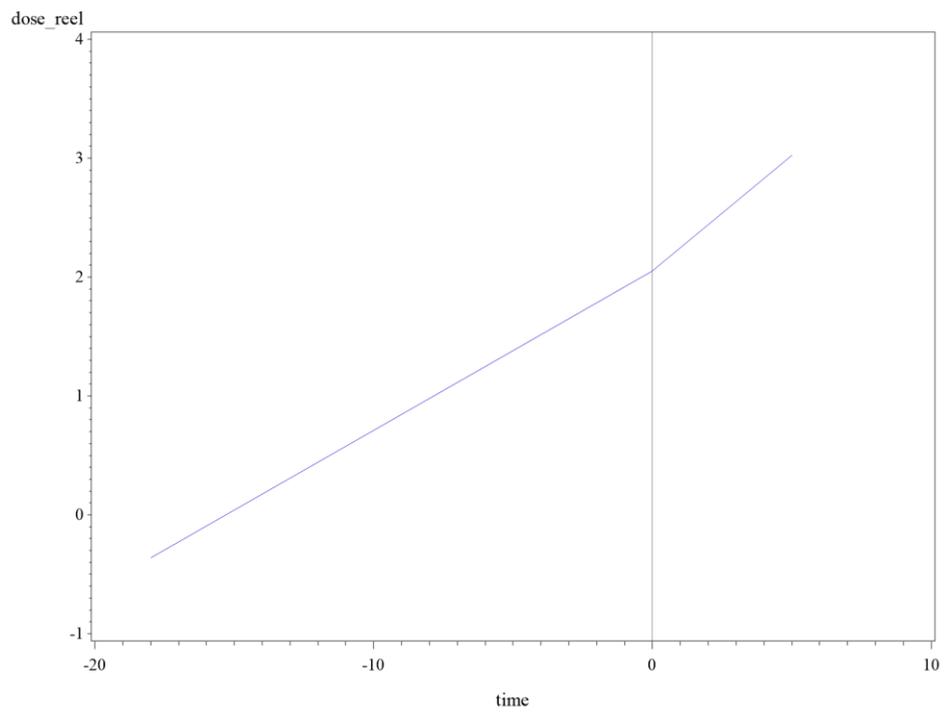
Evolution des doses au fil du temps pour le SCM

Evolution du muscle SC



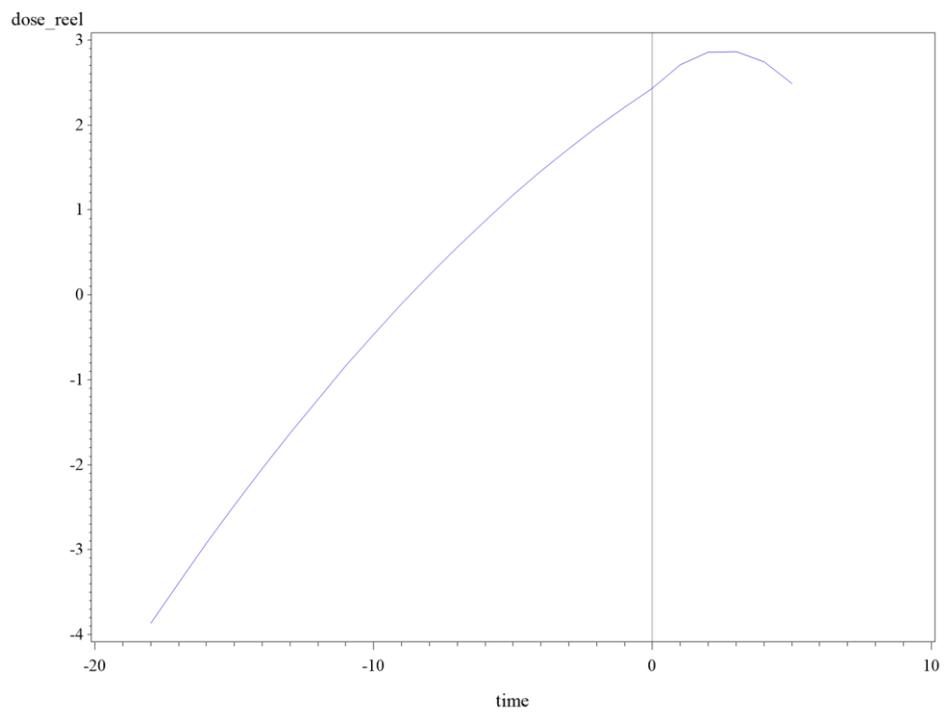
Evolution des doses au fil du temps pour le SC

Evolution du muscle T



Evolution des doses au fil du temps pour le T

Evolution du muscle LS



Evolution des doses au fil du temps pour le LS

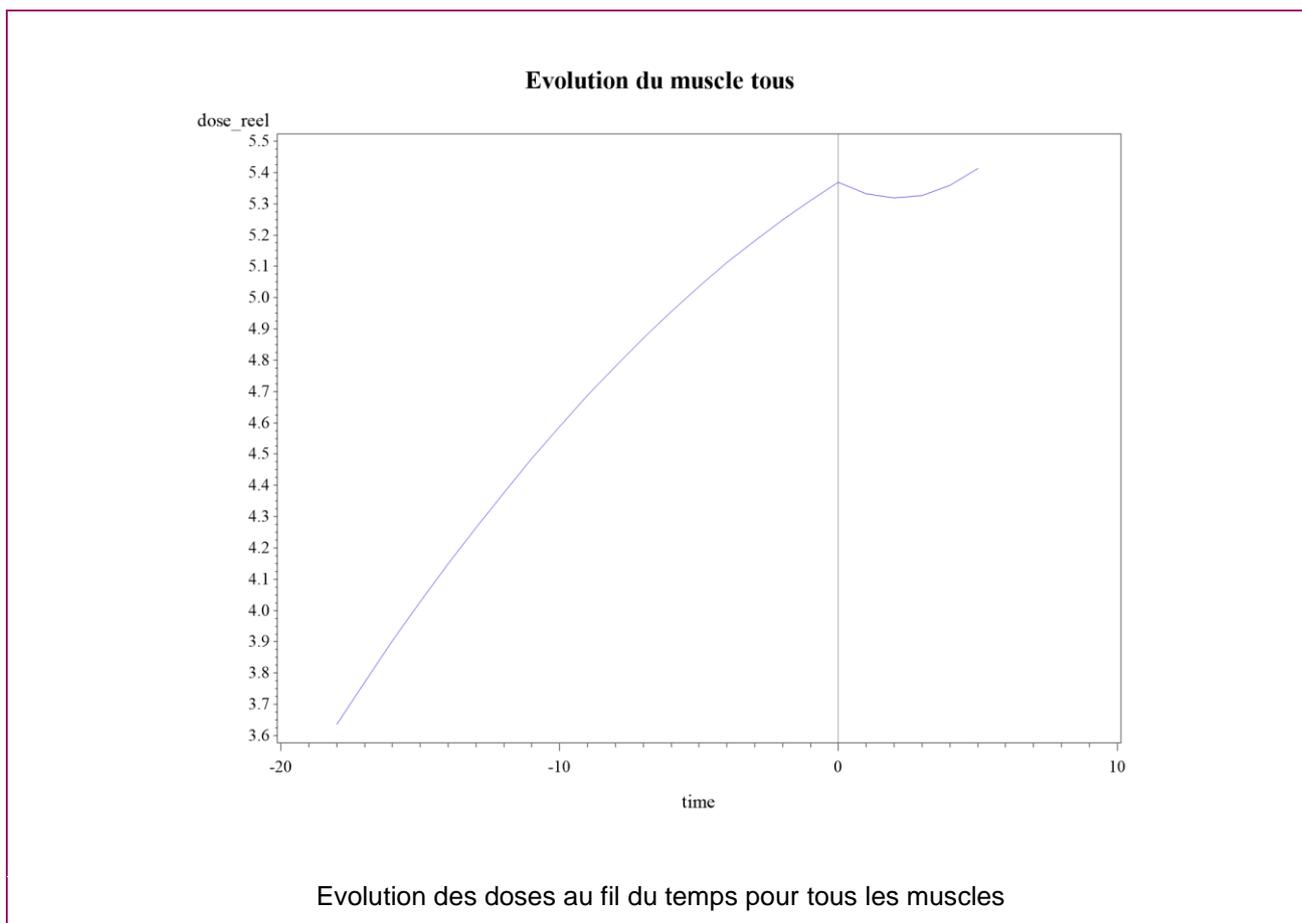


Figure 11. Evolution des doses au fil du temps en fonction de la technique de repérage pour la dystonie cervicale

SCM : sternocléidomastoïdien ; SC : *Splenius Capitis* ; T : Trapèze ; LS : *Levator Scapulae*

2 Concernant la crampe de l'écrivain

2.1 Analyse descriptive pour la crampe de l'écrivain

Les dossiers de 50 patients présentant une crampe de l'écrivain ont été examinés. Quinze patients n'ont pas été inclus car ils avaient reçu moins de trois injections avec au moins l'une des deux techniques. Une patiente n'a pas été incluse du fait d'un changement des muscles injectés au moment du passage au repérage échographique. Aucun patient ne s'est opposé à l'étude.

L'étude a été réalisée dans un groupe de 34 patients présentant une crampe de l'écrivain. Les caractéristiques de cette population sont résumées dans la Table 6.

Table 6. Principales caractéristiques des patients traités pour une crampe de l'écrivain

Modalités		N=34
Genre, N (%)	Masculin	12 (35,3)
	Féminin	22 (64,7)
Age à la 1^{ère} injection, en années Médiane (Q1 : Q3)		44,8 (40,0 ; 50,7)
Délai entre le début des symptômes et la 1^{ère} injection, en années Médiane (Q1 : Q3)		4,8 (2,0 ; 10,3)
Nombre de visites au total, par patient, Médiane (Q1 : Q3)		22,0 (17,0 ; 26,0)
Nombre de visites sans écho, par patient, Médiane (Q1 : Q3)		12,0 (9,0 ; 19,0)
Nombre de visites avec écho, par patient, Médiane (Q1 : Q3)		8,0 (7,0 ; 9,0)

La distribution des muscles injectés selon le type de repérage est indiquée dans la Table 7. Les muscles les plus fréquemment ciblés étaient le Long Fléchisseur du Pouce (LFP) et le Fléchisseur Profond des Doigts (FPD), puis le Fléchisseurs Radial du Carpe (FRC) et le Fléchisseur Ulnaire du Carpe (FUC).

Table 7. Description des muscles injectés selon la technique de repérage dans la crampe de l'écrivain

Muscle		Nombre de visites avec injection dans le muscle cité, par patient	
		Sans Echo	Avec Echo
LFP, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS		4,5 (0,0 ; 12,0)	1,0 (0,0 ; 7,0)
		6,6 ± 7,2	3,7 ± 4,2
FPD, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS		6,5 (0,0 ; 14,0)	5,5 (0,0 ; 8,0)
		8,4 ± 9,1	4,3 ± 4,4
FRC, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS		0,0 (0,0 ; 11,0)	0,0 (0,0 ; 8,0)
		5,4 ± 8,8	3,2 ± 4,2
FUC, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS		0,0 (0,0 ; 11,0)	0,5 (0,0 ; 8,0)
		4,6 ± 6,4	4,1 ± 4,6
Autres	FSD, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,9 ± 2,6	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,7 ± 2,6
	ERC, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS	0,0 (0,0 ; 1,0) 1,8 ± 4,3	0,0 (0,0 ; 0,0) 1,0 ± 2,6
	EUC, Méd (Q1 : Q3) Moy ± DS	0,0 (0,0 ; 1,0) 1,7 ± 3,6	0,0 (0,0 ; 3,0) 1,9 ± 3,6

Delt, Méd <i>Moy ± DS (Q1 : Q3)</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,7 ± 2,8	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,5 ± 2,1
CFP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,2	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,1 ± 0,3
RondP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,6 ± 2,2	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,5 ± 1,9
CarreP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,4 ± 1,5	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,5 ± 1,9
LgPalm, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,0	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,3 ± 1,5
Supi, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,2 ± 1,4	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,5 ± 1,8
BrachioRad, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,1 ± 0,7	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,2 ± 1,4
EI, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 1,6 ± 4,3	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,9 ± 2,5
LEP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 1,5 ± 4,3	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,9 ± 2,4
CEP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,9 ± 3,4	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,2 ± 1,0
LAP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,4 ± 1,2	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,6 ± 2,1
ECD, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,4 ± 1,2	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,2 ± 1,0
AddP, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,1 ± 0,3	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,0
1erIOD, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,2	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,0
BB, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,0	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,2 ± 1,0
GdPectoral, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,2	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,0
GdRond, Méd (Q1 : Q3) <i>Moy ± DS</i>	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,1 ± 0,3	0,0 (0,0 ; 0,0) 0,0 ± 0,0

LFP : Long Fléchisseur du Pouce ; FPD : Fléchisseur Profond des Doigts ; FRC : Fléchisseur Radial du Carpe ; FUC : Fléchisseur Ulnaire du Carpe ; FSD : Fléchisseur Superficiel des Doigts ; ERC : Extenseur Radial du Carpe ; EUC : Extenseur Ulnaire du Carpe ; Delt : Deltoïde ; CFP : Court Fléchisseur du Pouce ; RondP : Rond Pronateur ; CarreP : Carré Pronateur ; LgPalm : Long Palmaire ; Supi : Supinateur ; BrachioRad : Brachio-Radial ; EI : Extenseur propre de l'Index ; LEP : Long Extenseur du Pouce ; CEP : Court Extenseur du Pouce ; LAP : Long Abducteur du Pouce ; ECD : Extenseur Commun des Doigts ; AddP : Adducteur du Pouce ; 1erIOD : Premier Interosseux Dorsal ; BB : Biceps Brachial ; GdPectoral : Grand Pectoral ; GdRond : Grand Rond

La fréquence d'injection de chacun des muscles d'intérêt est indiquée dans la Table 8. Elle était stable entre repérage EMG et repérage échographique pour le LFP, le FPD et le FRC. On retrouvait des injections plus fréquentes sous échographie du FUC.

Table 8. Fréquence d'injection de chaque muscle selon le type de repérage dans la crampe de l'écrivain

Muscle	Fréquence d'injection, en % des visites		
	Sans Echo	Avec Echo	Mixed Procedure
LFP	48,6	44,5	NS
FPD	54,1	51,7	NS
FRC	30,1	36,0	NS
FUC	29,0	46,3	0,001

LFP : Long Fléchisseur du Pouce ; FPD : Fléchisseur Profond des Doigts ; FRC : Fléchisseur Radial du Carpe ; FUC : Fléchisseur Ulnaire du Carpe

2.2 Doses par muscle selon le repérage pour la crampe de l'écrivain

Les muscles d'intérêt dans la crampe de l'écrivain étaient : le LFP, le FPD, le FRC et le FUC. Les doses injectées dans chacun de ces muscles selon le type de repérage sont indiquées dans la Table 9.

Il existait une diminution des doses injectées dans le FPD après le passage au repérage échographique. Pour le FUC, c'est une augmentation des doses qui était mise en évidence. Les doses étaient stables pour le LFP et le FRC. La dose totale n'était pas modifiée. Le nombre de muscles injectés augmentait avec le passage à l'échographie passant d'une médiane de 2,0 (2,0 ; 3,0) à 3,0 (2,0 ; 4,0) avec $p=0,014$. La dose moyenne par muscle diminuait, passant de 2,94 à 2,70 ($p<0,001$).

Table 9. Description des doses par muscle dans la crampe de l'écrivain selon le type de repérage

	Sans Echo Médiane (Q1 : Q3)	Avec Echo Médiane (Q1 : Q3)	<i>p</i>
LFP	0,0 (0,0 ; 5,0)	0,0 (0,0 ; 5,0)	NS
FPD	6,0 (0,0 ; 12,0)	3,0 (0,0 ; 10,0)	0,046

FRC	0,0 (0,0 ; 20,0)	0,0 (0,0 ; 20,0)	<i>NS</i>
FUC	0,0 (0,0 ; 10,0)	3,0 (0,0 ; 18,0)	<i>0,004</i>
Dose totale	35,0 (18,0 ; 60,0)	43,0 (16,0 ; 60,0)	<i>NS</i>
Nbre de muscles	2,0 (2,0 ; 3,0)	3,0 (2,0 ; 4,0)	<i>0,014</i>
Dose moy. par muscle	2,94	2,70	<i>< 0,001</i>

LFP : Long Fléchisseur du Pouce ; FPD : Fléchisseur Profond des Doigts ; FRC : Fléchisseurs Radial du Carpe ; FUC : Fléchisseur Ulnaire du Carpe ; nbre : nombre ; moy. : moyenne

2.3 Evolution des doses au cours du suivi dans la crampe de l'écrivain

L'évolution des doses au cours du suivi dans la crampe de l'écrivain a été présentée de la même manière que pour la dystonie cervicale, avec comparaison en fonction du type de repérage (Table 10).

Sous repérage EMG, on montrait une diminution importante puis une ré-augmentation faible pour les muscles LFP et FPD. Ce même profil était décrit pour la dose totale. Les fléchisseurs du poignet (FRC et FUC) avaient quant à eux tendance à augmenter puis se stabiliser.

Sous repérage échographique, la courbe semblait stable pour le LFP, elle montrait une diminution puis une augmentation pour le FPD, un aspect plutôt stable puis une légère augmentation pour le FRC et une augmentation puis stabilisation pour le FUC.

La dose totale avait tendance à diminuer.

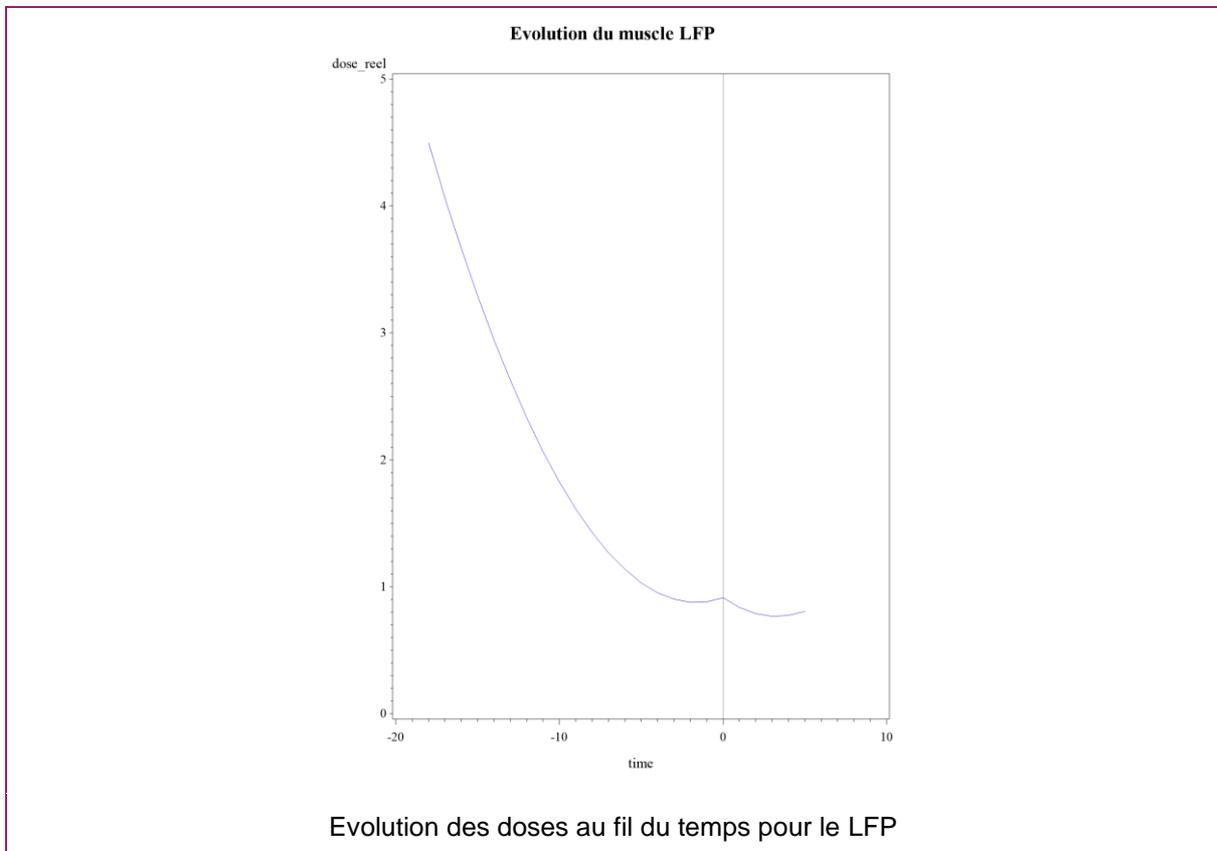
Ces évolutions sont significativement différentes entre les deux techniques de repérage pour la dose totale et pour tous les muscles, sauf pour le FRC. Ce dernier a des amplitudes de doses moins importantes (axe des ordonnées exprimé en *log de dose* sur une intervalle de -0,8 à 1,2 ; plus réduite que pour les autres muscles), expliquant pourquoi la courbe d'évolution semble avoir une cassure alors qu'il n'y a pas de différence significative entre repérage EMG et échographique.

Table 10. Evolution des doses au cours du suivi selon la technique de repérage dans la crampe de l'écrivain

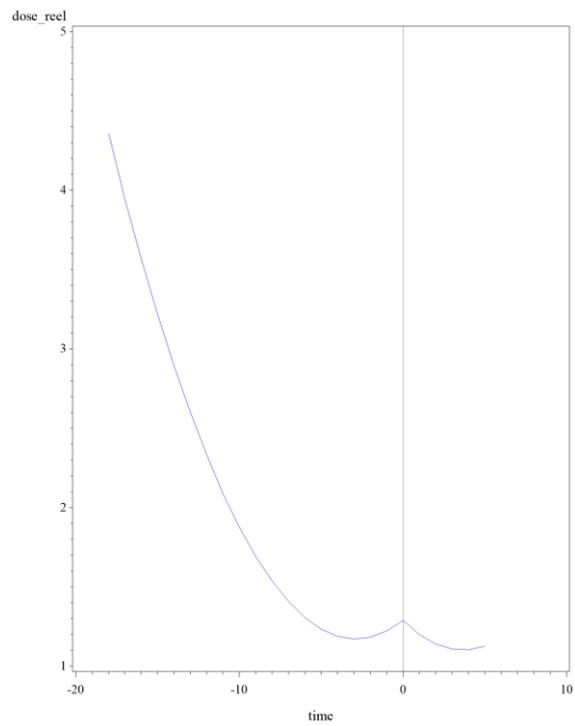
	Evolution des doses		
	Sans Echo	Avec Echo	Mixed Procedure
LFP	↘↘↘ puis →	→	< 0,001
FPD	↘↘↘ puis ↗	↘ puis ↗	< 0,001
FRC	↗ puis →	→ puis ↘	NS
FUC	↗↗↗ puis →	↗ puis →	0,020
Dose totale	↘ puis ↗	↘	0,030

LFP : Long Fléchisseur du Pouce ; FPD : Fléchisseur Profond des Doigts ; FRC : Fléchisseurs Radial du Carpe ; FUC : Fléchisseur Ulnaire du Carpe

Cette comparaison de l'évolution est retranscrite en graphiques dans la Figure 12. Le point 0 sur l'axe des abscisses traduit une nouvelle fois le changement de technique de repérage entre EMG initial et puis échographie, au fil du temps.

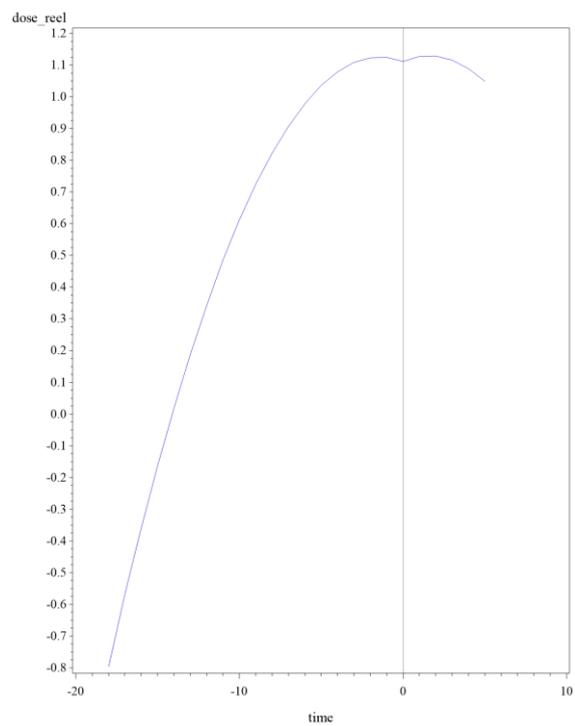


Evolution du muscle FPD



Evolution des doses au fil du temps pour le FPD

Evolution du muscle FRC



Evolution des doses au fil du temps pour le FRC

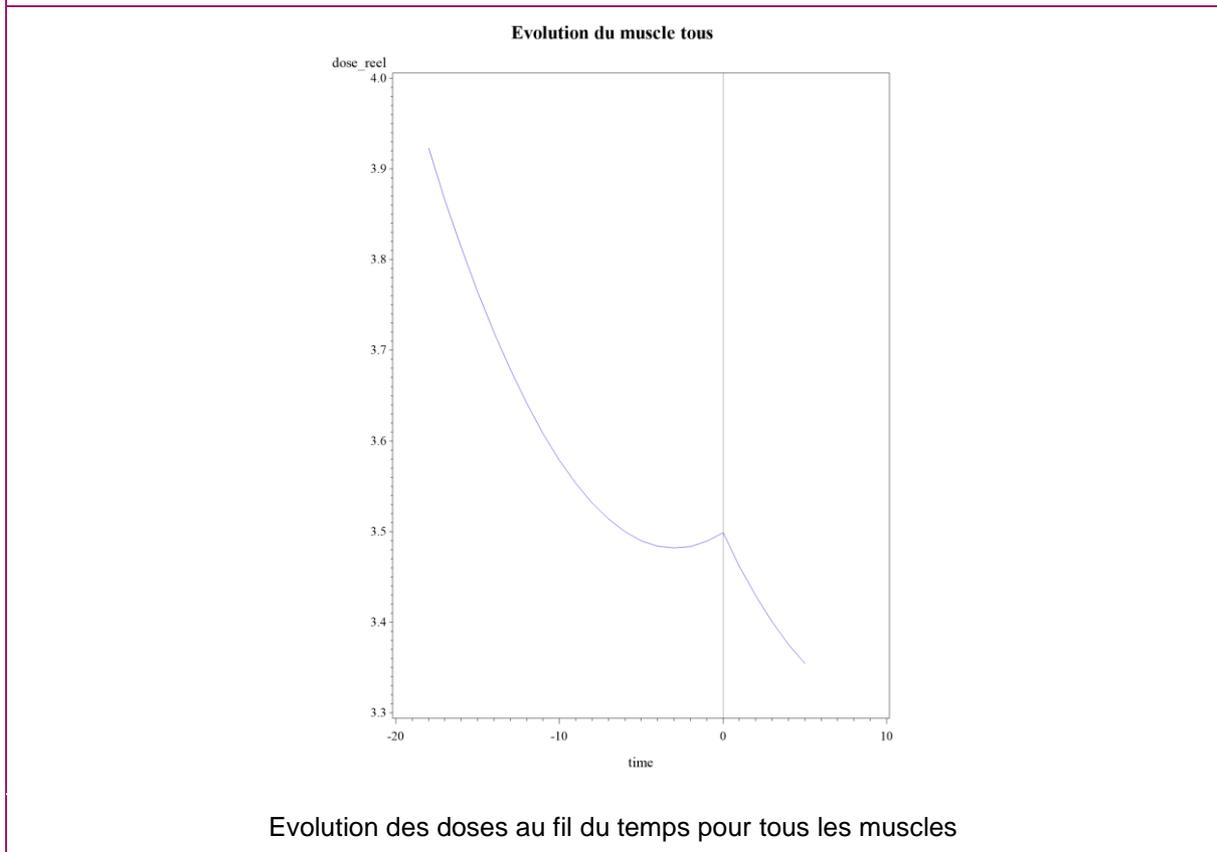
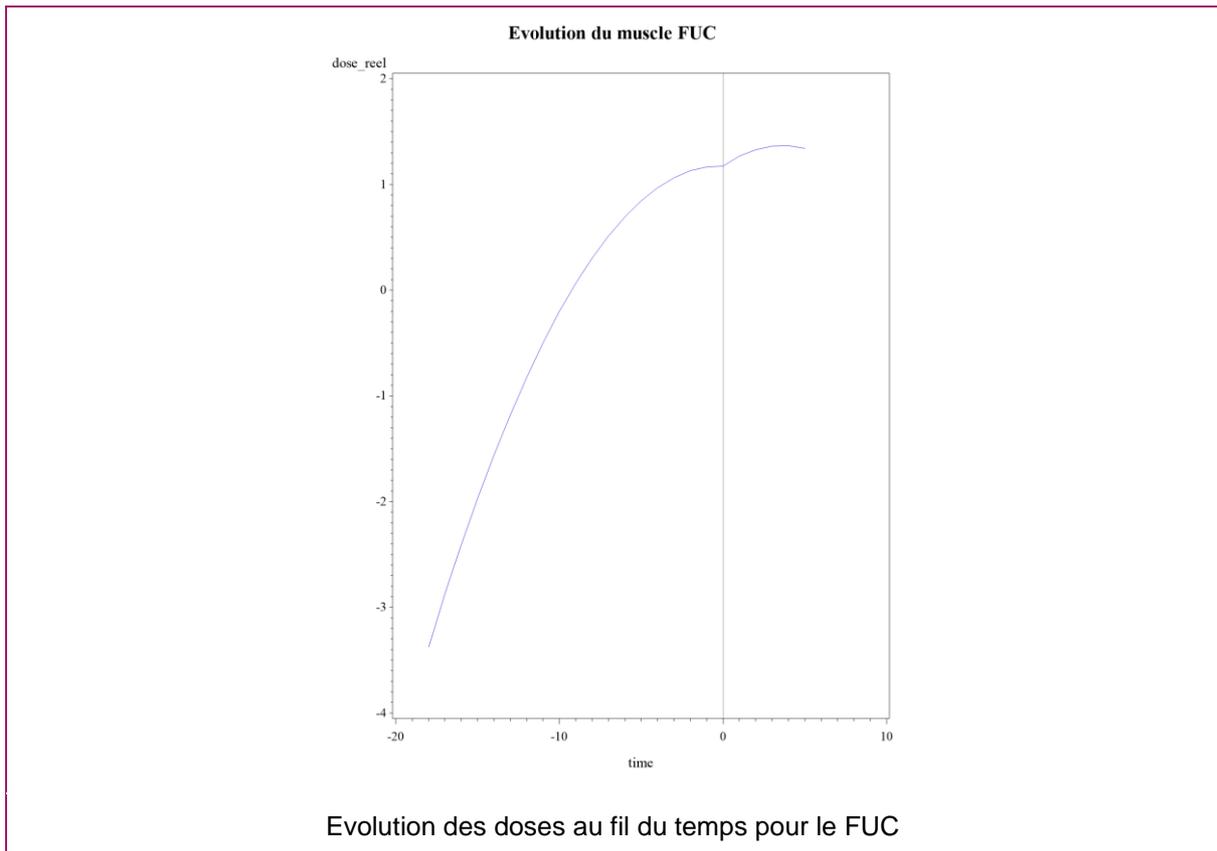


Figure 12. Evolution des doses au fil du temps en fonction de la technique de repérage pour la crampe de l'écrivain

LFP : Long Fléchisseur du Pouce ; FPD : Fléchisseur Profond des Doigts ; FRC : Fléchisseurs Radial du Carpe ; FUC : Fléchisseur Ulnaire du Carpe

Discussion

1 Principaux résultats

1.1 Concernant la dystonie cervicale

Notre description de la population et des muscles injectés était cohérente avec les résultats de démographie retrouvés dans la littérature, sauf pour le sex-ratio où nous retrouvons une majorité d'hommes [49,50]. Il existait une proportion plus importante d'injections sans échographie car cette technique, assez récente, n'est utilisée en routine dans le service que depuis le deuxième semestre de 2015.

L'analyse de la fréquence d'injection de chaque muscle a montré une évolution après passage au repérage échographique :

- le trapèze et le *Levator Scapulae* étaient ciblés plus fréquemment,
- tous les muscles profonds étaient également injectés plus souvent, sauf le SCAM et le RCM.

Une appétence particulière du formateur de l'équipe lilloise au repérage échographique (Pr Wolfgang Jost, Fribourg, Allemagne) à injecter le trapèze et le *Levator Scapulae* a pu influencer les cliniciens de l'étude à traiter plus régulièrement ces deux muscles, bien qu'ils ne soient pas les plus difficiles à localiser en repérage anatomique simple, comme cela a été montré par notre équipe [42]. En ce qui concerne les muscles profonds du cou, leur repérage étant facilité par l'échographie, ils ont logiquement été ciblés plus fréquemment ; c'est là l'intérêt principal de cette technique. Toutefois, certains de ces muscles étaient déjà injectés sans repérage : le SCAM car bien visible lorsque très dystonique, le SSC car relativement superficiel (mais avec un risque d'erreur de profondeur d'injection) et le SSCE car, même s'il est profond, il n'y a pas de structure à risque vasculaire ou nerveuse sur le trajet de

l'aiguille. Les résultats ne sont pas significatifs pour le SCAM et le RCM, probablement car injectés très rarement dans notre population.

Les doses injectées lors du passage au repérage échographique ont diminué pour le sternocléidomastoïdien et le *Splenius Capitis*, et augmenté pour le trapèze et le *Levator Scapulae*. On notait également une augmentation de la dose totale et du nombre de muscles injectés par visite, parallèlement à une baisse de la dose moyenne par muscle. La réduction posologique dans le sternocléidomastoïdien et le *Splenius Capitis* peut s'expliquer de trois façons. (1) On peut envisager un gain d'efficacité ayant permis de réduire les doses. Cette explication est peu vraisemblable car, quand on parvient à un meilleur résultat, on ne prend en principe pas le risque de le perdre en réduisant la dose. (2) Il peut s'agir de l'apparition d'effets indésirables. Cependant, selon l'analyse des courbes d'évolution posologique (Figure 11), cette réduction posologique était observée dès la première injection sous échographie. De plus, pour le sternocléidomastoïdien, on observait une ascension franche des doses après la diminution initiale. Pour le *Splenius Capitis*, si cette ré-augmentation était observée, elle restait néanmoins incomplète ; plusieurs centres ont en effet constaté que l'association d'injections dans le *Splenius Capitis* et dans le SSC engendre des phénomènes de tête tombante (données non publiées). La survenue d'effets indésirables a donc pu jouer un rôle au moins pour ce muscle. (3) Néanmoins, l'explication la plus probable est la suivante. Notre étude montre que, lors du passage à l'échographie, le nombre de muscles injectés augmente. On envisage donc que, de façon à ne pas trop accroître la dose totale de BoNT, les injecteurs ont pris le parti de limiter la dose par muscle. Cette hypothèse est soutenue par le fait que la dose moyenne par muscle diminuait sensiblement sous échographie (par exemple de 59,9 à 46,0 U avec le ratio 1 : 2,5). L'augmentation posologique dans les muscles trapèze

et *Levator Scapulae* est probablement liée à l'augmentation de fréquence d'injection de ces muscles. L'augmentation de la dose totale est liée à l'augmentation du nombre de muscles injectés.

L'évolution des doses au fil du temps montrait une augmentation des doses pour chaque muscle et pour la dose totale durant la période de repérage anatomique simple. L'augmentation lors des premières injections n'est pas surprenante : la dose initiale est faible pour limiter les effets indésirables, puis majorée progressivement. A plus long terme, la persistance d'une majoration posologique est plus surprenante mais peut s'expliquer de deux façons : (1) il peut exister une aggravation de la dystonie au cours du suivi, et (2) les attentes des patients peuvent s'accroître [51].

Le profil évolutif était assez variable ensuite sous échographie, rendant bien compte d'une différence de pente d'évolution entre les deux périodes.

1.2 Concernant la crampe de l'écrivain

Les données démographiques étaient une nouvelle fois en cohérence avec celles déjà décrites dans la littérature [48]. Comme pour la dystonie cervicale, la proportion des injections sous échographie était moindre qu'avec l'EMG, puisque cette technique avec échographie n'est utilisée en routine pour la crampe de l'écrivain que depuis novembre 2017 dans le service.

La fréquence d'injection des muscles était identique entre le repérage EMG et le repérage échographique pour le LFP, le FPD et le FRC. Pour le FUC en revanche, on notait une nette majoration de son ciblage sous échographie (passant de 29,0 à 46,3%). Ce muscle, relativement fin et situé à distance des repères osseux, peut en effet être difficile à injecter sans imagerie.

Les doses injectées étaient stables pour le LFP et le FRC entre les deux techniques, mais on notait une baisse des doses pour le FPD, et une augmentation des doses

pour le FUC. L'augmentation posologique dans le FUC va de paire avec une augmentation de fréquence d'injection (à l'instar du trapèze et du *Levator Scapulae* dans la dystonie cervicale). Comme pour la dystonie cervicale, la dose moyenne par muscle a diminué sous repérage échographique. Mais à la différence de la dystonie cervicale, l'utilisation de l'échographie ne permettait pas d'accroître le nombre potentiel de muscles cibles. La réduction posologique est donc en première hypothèse liée à une meilleure précision du repérage, mais ceci reste à démontrer.

Le profil évolutif des doses était différent entre EMG et échographie pour tous les muscles sauf le FRC. Sous EMG, l'évolution est ascendante pour les fléchisseurs du carpe mais descendante pour ceux des doigts. Cela laisse envisager que la dose de départ dans les fléchisseurs des doigts était trop forte et entraînait un déficit moteur, mais qu'elle était trop faible dans les fléchisseurs du poignet et devait être majorée pour obtenir un bénéfice. Cette tendance à l'augmentation était déjà observée dans les « gros » muscles du cou. Sous échographie, lorsque l'on examine les courbes correspondant à chaque muscle, la tendance de l'évolution posologique n'apparaît pas clairement, peut-être du fait du manque de recul. En revanche, on observe une diminution progressive de la dose totale.

2 Confrontation de la littérature

2.1 Concernant la dystonie cervicale

Le traitement par BoNT dans la dystonie cervicale a été largement étudié depuis le début des années 2000. De nombreuses études ont cherché à définir l'efficacité et la sécurité, entendez par là les principaux effets indésirables, des injections de toxine réalisées au long cours dans cette affection.

Les résumés des travaux d'intérêts sont indiqués dans la Table 11.

Table 11. Caractéristiques des principales études concernant la dystonie cervicale

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Kessler et al, 1999 [51]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DCi	303 (avec au moins 6 inj)	2 à 6 ans ; 6 à 21 inj/patient	Abo	<u>Initiale</u> (et maximale) : 1072 ± 373 MU Puis <u>titration descendante</u> , avec stabilisation après 6 inj. à environ 720 MU <u>Moyenne</u> : 778 ± 253 MU	Très bonne efficacité de la BoNT (évaluée par <i>Tsui score</i>) 22% d'EI (surtout dysphagie) ; pas de lien direct entre EI et dose Non répondeurs II ^{aires} : 5%, dont 2% avec Ac anti-toxine
<i>Hsiung et al, 2002 [52]</i>	Efficacité à long terme de la BoNT	Patients avec mouvements anormaux dont 45% de DC (étio non précisée)	106 (soit 45% de leur population traitée par BoNT)	> 2 ans ; jusqu'à 10 ans	Ona	<u>Moyenne</u> : 222 U [70-400] ^µ <u>Evolution</u> : tendance à la majoration des doses entre début / 2-5 ans / > 5 ans, mais non significatif	Persistance d'un bénéfice au ttt par BoNT à 2 puis 5 ans 16% d'EI pour la DC (surtout dysphagie) Raisons d'arrêt du ttt : 18,9% pour profil non répondeur I ^{aire} ou II ^{aire}
<i>Hausserman et al ; 2004 [50]</i>	Adhésion au traitement, efficacité ressentie et raisons d'arrêt	DCi (N=79) + DC symptomatique (N=21)	100 dont 90 retrouvés à 10 ans	61.02 ± 54.53 mois de suivi moyen dans leur centre 13.8 ± 14.3 inj/patient	Abo	<u>Moyenne</u> : 801 ± 241 - DCi : 796 ± 232 - DC sympto : 850 ± 395 <u>Evolution</u> : pas de description	63% des patients sont toujours traités par BoNT à 10 ans 18 patients n'ont reçu qu'1 inj Raisons d'arrêt du ttt : 11 pour EI, 4 pour non-réponse
<i>Skogseid et al, 2005 [53]</i>	Evolution de la DC et efficacité de la BoNT	DCi	78	Suivi médian : 5,5 ans [1,5-10] ^µ 18,5 [5-35] ^µ inj/patient en médiane	Ona	<u>Médiane</u> : 111 MU [82-190] ^µ <u>Evolution</u> : pas de description	Bonne corrélation entre les évaluations des patients vs neurologues : 67% satisfaits ; 33% insatisfaits Profil de réponse non lié à la sévérité de la DC avant ttt
<i>Mejia et al, 2005 [49]</i>	Efficacité de la BoNT pour DC	DC, étio non précisée	25 (58% de leur population traitée par BoNT)	Suivi moy : 15.8 ± 1.5 ans 32.4 ± 17.0 inj/patient en moyenne	Ona	<i>Pas de données spécifiques pour la DC</i> <u>Evolution</u> : <i>générale</i> Augmentation des doses moyennes entre la 1 ^{ère} et la dernière injection	Pas de modification de la latence ni de la durée d'efficacité totale ; mais augmentation de la durée d'efficacité du pic 35,6% d'EI à la 1 ^{ère} inj
<i>Brin et al, 2008 [54]</i>	Evaluation de l'immunogénicité d'un ttt par BoNT dans la DC	DC, étio non précisée	326 patients naïf de ttt par BoNT dont 251 suivis > 2 ans	Suivi médian : 2.5 ans [0,26-4.2] ^µ 9 [1-15] ^µ inj/patient en médiane	Ona	<u>Moyenne</u> : 187.0 U ± 76.5 <u>Evolution</u> : pas de comparaison statistique mais - Moy 1 ^{ère} inj : 148 U (N=326) - Moy 12 ^{ème} inj : 213 U (N=44) Majoration expliquée par une titration initiale	1,2% (N=4) ont développé des Ac, dont 3 ont présenté un profil de non répondeur

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Camargo et al, 2008 [55]</i>	Déterminer les aspects cliniques de la DC et la réponse au ttt par BoNT	DC seule (N=45) + DC et dystonie segmentaire (N=20) + DC et dystonie complexe (N=20)	85 patients	Evaluation à J0, J30 et J120	Ona	<u>Moyenne</u> : 151.05 ± 52.55 <u>Evolution</u> : pas de description Doses plus importantes dans les formes plus sévères de DC	Pas de corrélation retrouvée entre la majoration des doses et une amélioration clinique (mesurée par TWSTRS) Corrélation forte entre les tests évaluant l'efficacité (TWSTRS/FMS/JDS)
<i>Mohammadi et al, 2009 [56]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DC, étio non précisée	207 patients - Abo : N=163 - Ona : N=44	Suivi moyen : - Abo : 7.3 ± 3.1 ans - Ona : 5 ± 2,2 ans	Abo et Ona → Sous EMG	<u>Moyenne</u> : - Abo : 389 ± 144 U - Ona : 145 ± 44 <u>Evolution</u> : pas de description	Efficacité clinique évaluée identique entre Abo et Ona EI de fréquence également identique entre Abo et Ona <2% d'Ac anti-toxine
<i>Maia et al, 2010 [57]</i>	Evaluation de la réponse à la BoNT dans les changements de pattern de DC	DCi - Gp chgt pattern : 20-83,3% - Gp stable : 34-79%	67 patients 35,8% (N=24) avec changement de pattern de DC	Suivi moyen : - Gp chgt pattern : 80,3 mois avec 15inj - Gp stable : 62,2 mois avec 11inj	Ona	<u>Moyenne</u> : - Gp chgt pattern : 205 U - Gp stable : 219 U Pas de différence de dose dans le gp chgt de pattern entre avant et après le chgt <u>Evolution</u> : pas de description	35,8% de changement de pattern, survenant en moyenne à 9,7 années du début de la DC Pas de différence entre les 2 Gp dans la réponse au ttt par BoNT
<i>Truong et al, 2010 [58]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DC, étio non précisée	116 patients dont 55 BoNT et 61 placebo	Suivi moyen : 51,9 mois [3,9-94] ^µ	Abo	<u>Selon le cycle</u> : Cycle 1 : 502.3 U (N=108) Cycle 2 : 642.5 U (N=100) Cycle 3 : 716.1 U (N=96) Cycle 4 : 775,6 U (N=88) Pas de comparaison statistique	Dans le groupe BoNT par rapport à placebo : baisse TWSTRS et VAS pour dlr + symptômes Pas de différence pour les EI entre BoNT et placebo
<i>Camargo et al, 2011 [59]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DCi - Focale (N=18) - Multifocale (N=2) - Généralisée (N=8)	28 patients	7 ans (de 2001-2002 à 2008-2009) Fréquence d'inj : de 3 à 6mois	Abo, Ona et Prosigne®	<u>Moyenne</u> : pas de donnée <u>Evolution</u> : pas de description	Amélioration du TWSTRS lors de la réévaluation à long terme, mais pas de la douleur cervicale

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Ruiz et al, 2011 [47]</i>	Evaluation des doses et de la réponse à la BoNT pour la DC	DC, étio non précisée	275 patients (N=226 avant 2000 et N=49 après 2000)	Suivi chaque année pendant 5 ans	Ona /!\ chgt de formulation en 2000	<p><u>Avant 2000</u> :</p> <p><u>Moyenne</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} année : 180U ± 65 - 5^{ème} année : 203 U ± 63 <p><u>Evolution</u> : majoration significative des doses</p> <p><u>Après 2000</u> :</p> <p><u>Moyenne</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} année : 181U ± 75 - 5^{ème} année : 181U ± 75 <p><u>Evolution</u> : pas de différence significative</p>	Apparition de 19 non répondeurs II ^{aires} , dont 18 avant les années 2000 L'augmentation des doses chez les patients traités avant les années 2000 pourrait être le reflet de l'apparition de ces non répondeurs, elle-même possiblement induite par une formule de BoNT plus immunogène
<i>Colosimo et al, 2012 [60]</i>	Revue de littérature : efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DC non précisée	12 études d'évaluation de la BoNT au long cours	> 1 an ou 4 cycles	BoNT-A ou BoNT-B	<p><u>Moyenne</u> : pas de comparaison</p> <p><u>Evolution</u> : les doses semblent augmenter au fil du temps</p>	L'augmentation des doses pourrait être due : <ul style="list-style-type: none"> - à une titration initiale et/ou complexification de la dystonie au fil du temps - à une variabilité du résultat, même si injecteur identique - à une variabilité de l'activité biologique de la BoNT (± 15%)
<i>Vivancos et al, 2012 [61]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DC <ul style="list-style-type: none"> - DCi (N=22) - Secondaire (N=14) - Inconnue (N=1) 	37 patients	Suivi moyen : 6,8 ans [1-17] ^µ 15,9 [1-40] ^µ inj/patient	Abo → Sous EMG	<p><u>Moyenne</u> : 487 ± 55 U</p> <p><u>Min</u> : 369 ± 140 U</p> <p><u>Max</u> : 537 ± 86 U</p> <p><u>Evolution</u> : pas de description</p>	97% des patients gardent une réponse à la BoNT 18,9% d'EI (surtout dysphagie) mais n'entraînant pas d'arrêt de traitement
<i>Dressler et al, 2013 [62]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DC, étio non précisée	76 patients, dont 25% (N=19) naïfs de ttt par BoNT	Suivi moyen : 64,2 semaines [49.3-114.1] ^µ soit 5 cycles	Inco	<p><u>Moyenne</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} inj : 151.4 ± 57.8 U - 5^{ème} inj : 192,2 ± 69,1 U <p><u>Evolution</u> : pas de comparaison statistique</p>	Amélioration des scores TWSTRS et DDS après 4sem de l'injection Cohérence entre l'évaluation de l'efficacité par le médecin et celle ressentie par le patient EI le plus fréquent : dysphagie

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Gil et al, 2013 [63]</i>	Description des caractéristiques cliniques et raisons d'arrêt du ttt par BoNT pour DC	DC, étio non précisée	70 patients dont 49 qui ont poursuivi le ttt, et 21 qui l'ont arrêté	Nbre d'inj médian : 11,5 [1-39] ^µ	Abo, Ona et Rima	<p><u>Moyenne</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BoNT-A : 267.2 ± 81.4 U - BoNT-B : 12,770 ± 5228 U <p>Pas de différence significative entre les patients ayant continué et ceux ayant arrêté le ttt</p> <p><u>Evolution</u> :</p> <p><i>Chez ceux ayant continué</i> : passage de 231 U (moy dose initiale) à 270 U (finale)</p> <p><i>Chez ceux ayant arrêté</i> : de 252 U (initiale) à 262 U (finale)</p> <p>Pas de comparaison statistique de ces évolutions</p>	Les caractéristiques cliniques sont identiques entre les patients ayant continué et ceux ayant arrêté le ttt par BoNT pour DC Les raisons d'arrêt sont pour 15% un profil de non répondeur I ^{aire} ou II ^{aire} et 3% par manque d'accessibilité
<i>Ramirez et al, 2014 [64]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DC, étio non précisée	89 patients, dont 51 DC	Suivi moyen (général) : 18,6 ans [9,9-2-,3] ^µ 46,4 [16-86] ^µ inj/patient (général)	Ona (95%), Rima (3.1%) Abo (0.44%) Inco (0.12%)	<p><u>Moyenne</u> : 266,2 ± 103,7 U pour la DC</p> <p><u>Evolution</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} inj : 140.3 ± 94.2 U - Dernière inj : 224.5 ± 173.0 U <p>Il existe une majoration significative des doses dans le ttt de dystonie par BoNT, mais pas d'évaluation spécifique pour la DC</p>	Amélioration au fil du temps : de la réponse globale, de la rapidité d'effet et de la durée de la réponse 19% d'EI, qui restent tolérables (dont 20% de dysphagie)
<i>Sen et al, 2014 [65]</i>	Description des caractéristiques cliniques et efficacité de la BoNT pour DC	DC - DCi : N=34 - Secondaire : N=11	45 patients (suivi > 1 an et au moins 3inj)	Suivi moyen : 36.1 ± 29.1 mois [12-120] ^µ 8.5 ± 6.2 [3-23] ^µ inj/patient en moyenne	Abo (N=44), Ona (N=1)	<p><u>Moyenne</u> : 643.2 ± 154.0 U</p> <p><u>Evolution</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} inj : 559.0 ± 147.6 U - Dernière inj : 681.7 ± 188.1 U <p>Augmentation significative des doses entre la 1^{ère} et la dernière inj ; avec augmentation du nombre de muscles ciblés (3,15 ± 1,2 à 3,5 ± 1,0)</p>	Pas de différence de réponse au ttt par BoNT entre les différents types de DC Amélioration au fil du temps : de la réponse globale et de la durée de l'effet avec augmentation de l'intervalle entre les injections

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Jog et al, 2016</i> [66]	Evaluation de la QdV chez des patients sous ttt par BoNT	DC, étio non précisée	1062 patients dont 234 DC, avec 44 naïfs versus 190 déjà sous BoNT	5 cycles	Ona	<u>Moyenne</u> : pas de description <u>Evolution</u> : pas de description	QdV initiale meilleure chez les patients déjà traités que chez les patients naïfs ; Stabilisation des scores de QdV au long cours
<i>Bentivoglio et al, 2017</i> [67]	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DCi	39 patients avec au moins 6 inj	Suivi moyen : 8.2 ± 3.9 [2-16] ^µ ans 19,2 [6-40] ^µ inj/patient	Abo → Sous EMG dans 39% des cas	<u>Moyenne</u> : 701.5 ± 280.6 U [60-1560] ^µ <u>Evolution</u> : - 1 ^{ère} inj : 492.6 ± 275.9 U - 20 ^{ème} inj : 806.3 ± 197.5 U - Puis : stabilisation Pas de comparaison statistique de cette évolution	Tendance à l'amélioration clinique (baisse <i>Tsui score</i>) et du ressenti sur la dlr (baisse <i>VAS pain</i>) Tendance à l'augmentation de la durée d'efficacité du ttt
<i>Misra et al, 2018</i> [68]	Efficacité de la BoNT pour DC	DCi	1036 patients dont 126 naïfs	>4 mois jusqu'à 3 ans	Abo (N=723), Ona (N=254), Inco (N=59) → 35,5% sous guidage : EMG (N=335), US (N=34)	<u>Moyenne</u> : pas de description mais doses initiales - Abo : 500 [50-1700] ^µ - Ona : 150 [10-500] ^µ - Inco : 200 [50-500] ^µ <u>Evolution</u> : pas de description	Mise en évidence d'hétérogénéité de prise en charge de la DC par BoNT dans cette étude multicentrique
<i>Moll et al, 2018</i> [69]	Evaluation de la corrélation entre efficacité évaluée par le médecin et celle du patient, ainsi que l'évaluation de sa QdV	DCi	221 patients	Suivi moyen : 11.7 ± 5.3 [2-22] ^µ	Abo (N=128), Ona (N=36), Rima (N=1), Inco après Abo ou Ona (N=46)	<u>Moyenne</u> : - Abo : 702 ± 133 U - Ona : 187 ± 32 U - Rima : 7,500 U - Inco : 232 ± 45 U <u>Evolution</u> : pas de description	A long terme : diminution > 50% des symptômes et amélioration de la QdV Bonne corrélation entre l'évaluation du clinicien et le ressenti du patient concernant l'efficacité du ttt par BoNT

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Colosimo et al, 2019 [70]</i>	Evaluation de la satisfaction des patients traités par BoNT pour DC	DCi	995 patients	Suivi moyen : 34.2 ± 9.9 mois 8.65 ± 3.25 inj/patient	Abo (N=689), Ona (N=247), Inco (N=59)	<u>Moyenne</u> : - Abo : 500 [50-1833] ^µ - Ona : 150 [13.3-500] ^µ - Inco : 198.6 [45.6-514.3] ^µ <u>Evolution</u> : pas de description	Stabilité de l'évaluation des patients à 3 ans, alors que l'évaluation clinique (par TWSTRS et <i>Tsui Score</i>) montre une amélioration Pose la question de l'intervention d'autres facteurs notamment influant la QdV
<i>Jochim et al, 2019 [71]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour DC	DCi et secondaire	334 patients, dont 66% naïfs	>3 inj/patient Suivi moyen : - Abo : 11.0 ± 7.7 ans - Ona : 5.9 ± 5.0 ans	Abo (N=209), Ona (N)135), ou les 2 (N=10)	<u>Moyenne</u> : - Abo : 663+/-249 U - Ona : 138+/-51 U <u>Evolution</u> : - Abo : 1 ^{ère} année : 585 ± 254 MU 5 ^{ème} année : 648 ± 240 MU - Ona : 1 ^{ère} année : 124 ± 54 MU 5 ^{ème} année : 144 ± 55 MU Ces différences sont significatives, et les doses se stabilisent ensuite	Augmentation des doses dans les 5 premières années puis stabilisation, l'intervalle entre les injections reste stable La 1 ^{ère} raison d'arrêt du traitement est l'apparition d'un profil non répondeur, avec 2 patients ayant des Ac anti-toxine Dans l'analyse en sous-groupes pour la DC secondaire : utilisation de doses plus importantes d'Abo, avec diminution de l'efficacité ressentie et de sa durée
<i>Hefter et al, 2020 [72]</i>	Evaluation de l'incidence et de la prévalence d'Ac anti-IncoBoNT	Dystonies faciales ou cervicales	Gp Inco seul : N=59 Gp switch : N=32 (<9 inj avec autre BoNT et > 14 avec Inco) Dont 73 avec DC idiopathique	Suivi moyen : 2149 ± 1225 jours	Inco	<i>Pas de données spécifiques pour la DC</i> <u>Evolution</u> : - 1 ^{ère} inj : 193 ± 93 U - Dernière inj : 278 ± 109 U Majoration significative des doses au cours du suivi pour toute la cohorte	Gp Inco seul : pas de dlpt d'Ac Gp switch : 2 patients avec dlpt Ac (2 DC) Majoration des doses des dernières inj dans le Gp switch par rapport au Gp Inco (non spécifique de la DC)

^µ : range ; ^Iaire : primaire ; ^{II}aire : secondaire

DC : dystonie cervicale ; DCi : dystonie cervicale idiopathique ; EI : effets indésirables ; étio : étiologie ; ttt : traitement ; inj. : injection ; Ac : anticorps ; gp : groupe ; chgt : changement ; sem : semaine ; QdV : qualité de vie ; dlpt : développement ; DDS : *Dystonia Dyscomfort Scale* ; VAS : *Visual Analogue Scale*

2.1.1 Evolution des doses dans le traitement au long cours de la dystonie cervicale par BoNT

Nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux travaux ayant évalué l'évolution des doses dans le suivi à long terme des dystonies cervicales traitées par BoNT.

Les études de Brin et al. [54] (326 patients avec dystonie cervicale, tous naïfs de traitement par BoNT, dont 251 suivis plus de deux ans), Truong et al. [58] (55 patients avec dystonie cervicale traités par BoNT en évaluation randomisée contre 61 placebo, suivis jusqu'à sept ans), Dressler et al. [62] (76 patients avec dystonie cervicale, dont 19 naïfs de traitement par BoNT, suivis en moyenne 64 semaines), Gil et al. [63] (79 patients avec dystonie cervicale, certains suivis jusqu'à 39 cycles), et Bentivoglio et al. [67] (39 patients avec dystonie cervicale, ayant bénéficié d'au moins 6 cycles) ont toutes montré une tendance à la majoration des doses au cours du suivi, mais aucune analyse statistique n'a été réalisée.

Les équipes de Mejia et al. [49], Ramirez et al. [64] et Hefter et al. [72] ont quant à elles mis en évidence une majoration significative des doses entre la première et la dernière injection réalisée. Ces résultats sont retrouvés dans des études générales d'évaluation de la BoNT dans la dystonie, et ne sont pas spécifiques de la dystonie cervicale. L'étude de Hsiung et al. [52], réalisée également dans une population générale de patients traités par BoNT pour des mouvements anormaux, comprenant 45% de patients avec une dystonie cervicale, n'avait en revanche pas trouvé de différence significative entre les doses du début du traitement et celles de la réévaluation 5 ans plus tard.

En 1999, Kessler et al. [51] ont montré une titration descendante des doses. En effet, dans cette population composée de 303 patients avec dystonie cervicale idiopathique,

traités par au moins 6 injections de BoNT Dysport®, la dose initiale maximale (1072 ± 373 MU) était suivie d'une baisse significative jusqu'à stabilisation à environ 720 MU après 6 cycles de traitement. Par la suite en 2011, comme nous l'avons déjà évoqué, Ruiz et al. [47] ont mis en évidence une majoration significative des doses entre la première et la cinquième année de suivi pour les injections débutées avant 2000 (concernant 226 patients avec dystonie cervicale), mais il n'y avait pas de différence dans les mêmes conditions d'évaluation pour les injections débutées après 2000 (concernant cette fois 49 patients avec dystonie cervicale). Cette modification des profils d'évolution pouvait être en lien avec un changement de la formulation de la BoNT Botox® utilisée entre les deux périodes.

Deux autres études, de Sen et al. [65] en 2014 et Jochim et al. [71] en 2019, évaluant respectivement 45 patients avec dystonie cervicale (34 idiopathiques et 11 secondaires) et 334 patients avec dystonie cervicale (dont 66% naïfs de traitement par BoNT) sur au moins trois cycles d'injections, ont montré une majoration significative des doses au cours du traitement.

Toutes ces études ont été réalisées avec un repérage anatomique seul.

En ce qui concerne notre étude, la période initiale de traitement lors de laquelle les injections étaient réalisées avec repérage anatomique simple s'est étendue sur une longue durée, allant d'un minimum de trois à un maximum de 65 visites, pour une médiane de 16,5 sessions (soit près de 5 ans). Nos résultats ont montré une titration ascendante des doses pour tous les muscles et la dose totale, suivant les tendances des études précédemment citées. S'agissant de l'évolution des doses sous repérage échographique, il n'existe pas à ce jour de comparaison possible dans la littérature.

2.1.2 Evaluation de la réponse au traitement par BoNT au long cours dans la dystonie cervicale

L'étude randomisée en double aveugle de la BoNT contre Placebo réalisée par Truong et al. [58] a servi à asseoir l'indication de cette molécule dans le traitement de la dystonie cervicale. Il montrait une diminution des score TWSTRS et d'échelle visuelle analogue d'évaluation de la douleur par rapport au Placebo.

Le travail de Camargo et al. [55] montrait que les doses utilisées étaient plus importantes dans la prise en charge des dystonies cervicales les plus sévères, mais il n'y avait pas de corrélation entre la majoration de ces doses et une amélioration clinique évaluée par le TWSTRS.

Concernant les profils de réponse, Skogseid et al. [53] n'identifiaient pas de relation entre la sévérité de la dystonie et la réponse prévisible au traitement. Dans la même lignée, Sen et al. [65] ne trouvaient pas de différence de réponse aux injections de toxine entre les différents types de dystonie cervicale, idiopathique ou secondaire.

Les raisons d'arrêt les plus fréquentes sont celles définies par un profil de « non-répondeur », qu'il soit primaire ou secondaire [52,63,71]. Le développement d'anticorps anti-toxine ne dépasse pas les 2% de patients traités [54,56].

Il aurait été intéressant dans notre étude d'évaluer les réponses cliniques et ressenties par le patient, afin de comparer nos données à ces résultats de littérature, mais nous ne disposons pas de données d'efficacité suffisantes dans ce travail rétrospectif.

2.2 Concernant la crampe de l'écrivain

Là aussi, une revue de la littérature a été réalisée afin de préciser les travaux d'intérêt déjà réalisés dans le traitement par BoNT de la crampe de l'écrivain, en retenant les études ayant effectué un suivi d'au moins deux injections. Leurs caractéristiques sont reprises dans la Table 12.

Table 12. Caractéristiques des principales études avec au moins 2 injections de BoNT dans la crampe de l'écrivain

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
Cohen et al, 1989 [73]	Efficacité et sécurité de la BoNT pour CE	CE : - Dystonique (N=11) - Simple (N=7) <i>Choix du muscle à inj par EMG</i>	19 patients	Jusqu'à 27 mois 1 à 6 inj/patient	Oculinum → Sous guidage EMG	<u>Moyenne</u> : pas de description <u>Evolution</u> : schéma de titration avec injection toutes les 2 semaines si toujours symptomatique - 1 ^{ère} sem : 2,5 U (max 20 U) - 3 ^{ème} sem : 2,5 ou 5 U (max 40 U) - 5 ^{ème} sem : 5 ou 10 U (max 80 U)	Etude pionnière sur l'utilisation de la BoNT dans la CE Amélioration ressentie pour 16 patients, sur critères subjectifs
Wissel et al, 1996 [74]	Efficacité de la BoNT pour CE avec WCRS et analyse de la rapidité d'écriture assistée par ordinateur	CE - Dystonique (N=16) v Simple (N=15) - Localisée (N=4) vs Non localisée (N=27) <i>Choix du muscle à inj par éval clinique, + EMG pour N=2</i>	31 patients	Suivi moyen : 11,8 mois [2-29] ^µ 4 [1-10] ^µ inj/patient	Abo → Sous guidage EMG	<u>Dose initiale</u> : standardisée - Muscles des doigts : 60 U - Muscles des poignets : 80 U <u>Moyenne</u> : 133,2 U [40-240] ^µ réparti dans 1,95 [1-4] muscles par session (surtout FUC et FRC) <u>Evolution</u> : pas de description	76% des patients traités sont améliorés avec BoNT sur le WCRS et vitesse d'écriture, avec bonne corrélation entre les 2 Faiblesse retrouvée chez 27 patients, mais marquée dans seulement 3 cas
Turjanski et al, 1996 [75]	Efficacité de la BoNT pour CE	Dystonie de la main : - CE (N=44) - Crampe du musicien (N=1) <i>Choix du muscle à inj par éval clinique</i>	45 patients, dont 44 CE, et 8 naïfs	Suivi moyen : 12 mois [3-48] ^µ	Abo → Sous guidage EMG	<u>Dose initiale</u> : - Muscles des doigts : 60-80 U - Muscles des poignets : 100 U <u>Moyenne</u> : 146 ± 80 [30-440] ^µ (surtout pour FUC, EUC, FPD)	Amélioration de la fonction d'écriture (56%) et de la douleur (62%) Faiblesse modérée retrouvée dans 32%
Djebbari et al, 2004 [76]	Identification des facteurs prédictifs de l'amélioration clinique dans la CE traitée par BoNT	CE - Dystonique (N=44) - Simple (N=3) <i>Choix du muscle à inj par éval clinique</i>	47 patients	Suivi moyen : 19 mois [6-84] ^µ 2,8 [1-11] ^µ inj/patient	Abo → Sous guidage EMG	<u>Dose par muscle</u> : standardisées, allant de 40 à 160U <u>Evolution</u> : pas de modification des doses standardisées	Amélioration sous ttt par BoNT des critères de sévérité des symptômes et handicap Facteurs prédictifs de meilleure réponse : attitude en flexion/pronation du poignet et extension du pouce

Etude	Objectif principal	Type de patients	Nombre de patients	Suivi	Toxine	Doses	Conclusions
<i>Somma-Mauvais et al, 2010 [77]</i>	Efficacité de la BoNT pour CE, +/- prise en charge kiné associée	CE : - Simple (N=107) - Complexe (N=12) <i>Choix du muscle à inj par éval clinique</i>	119 patients dont 92 traités par BoNT, 21 par kiné seul et 6 sans ttt	Jusqu'à 14 ans, avec visite tous les 4-6mois, maximum 1 an	Abo → Sous guidage EMG	<u>Moyenne</u> : 140 U [40-240] ^μ <u>Evolution</u> : pas de description	Amélioration subjective (>35%) évaluée par le patient, en fonction du type de ttt : - BoNT + kiné : 61,6 % - BoNT seule : 37,9 % Il existe de meilleurs résultats pour les injections ciblant les FRC et FPD
<i>Lungu et al, 2011 [48]</i>	Efficacité et sécurité de la BoNT pour la dystonie focale de la main	Dystonie focale de la main <i>Choix du muscle à inj par éval clinique</i>	20 patients dont 15 CE et 5 crampes du musicien	>10 ans Suivi moyen : 13.6 ± 2.5 ans 19.7 ± 9.9 inj/patient en moyenne	Ona pour tous, sauf 1 inj (Rima) → Sous guidage EMG, ± écho	<u>Moyenne</u> : 46.4 ± 24.6 U <u>Evolution</u> : - Majoration des doses moyennes entre la 1 ^{ère} inj et la fin du ttt : 24,8 U vs 49,9 U ; p<0,005 - Répétition de l'analyse en excluant la 1 ^{ère} inj (réputée comme délibérément plus faible) : 31,0 U vs 49,9 ; p<0,05	Entre le début du ttt et la fin : - Majoration des doses moyennes par injection - Majoration du bénéfice subjectif évalué par le patient Pas de corrélation retrouvée entre la dose et le bénéfice à chaque visite, ni entre la dose et la faiblesse ressentie comme EI (9/20) Le type de posture anormale n'est pas prédictif de la réponse au ttt par BoNT
<i>Jackman et al, 2017 [78]</i>	Identification de facteurs prédictifs de réponse au ttt par BoNT dans la CE	CE non précisée	9 patients, tous naïfs ; dont 7 ayant reçu 2 inj	32 sem, avec 5 visites réparties dans l'intervalle, 2 inj/patient (à 0 sem = visite 1 et 16 sem = visite 3)	Ona → Sous guidage EMG	<u>Moyenne</u> : pas de description <u>Evolution</u> : - Dose moyenne 1 ^{ère} inj (v1) : 60 U [40-100] ^μ - Dose moyenne 2 ^{ème} inj (v3) : 75,7 [40-135] ^μ Pas de comparaison statistique de l'évolution	56% (N=5/9) considérés comme répondeurs (amélioration > 50% de l'item écriture du DMDS) Pas de différences sur les analyses kinématiques entre répondeurs et non répondeurs Meilleure réponse si crampe plus sévère et plus fréquente

^μ : range

EI : effets indésirables ; ttt : traitement ; inj. : injection ; sem : semaine ; éval : évaluation ; fléch : fléchisseurs ; ext : extenseurs ; FUC : Fléchisseur Ulnaire du Carpe ; FRC : Fléchisseur Radial du Carpe ; FPD : Fléchisseur Profond des Doigts ; EUC : Extenseur Ulnaire du Carpe ; WCERS : *Writer's cramp rating scale* ; VAS : *Visual Analogue Scale* ; ARD : *Absolute Risk Difference* ; DMDS : *Dystonia Movement and Disability Scale*

2.2.1 Evolution des doses dans le traitement au long cours de la crampe de l'écrivain par BoNT

L'évolution du traitement par BoNT dans la crampe de l'écrivain a été moins étudiée que dans la dystonie cervicale. Cela s'explique par la rareté de la crampe de l'écrivain en comparaison de la dystonie cervicale, par la nécessité d'utiliser une technique de guidage dans la crampe de l'écrivain, et peut-être par l'absence d'autorisation de mise sur le marché du traitement par BoNT dans cette indication. Toutes les études citées ont employé un guidage EMG pour l'injection, alors que les muscles à injecter avaient été choisis sur la base d'une évaluation clinique.

Plusieurs études sont basées sur l'utilisation de doses « standardisées » initiales, en fonction des muscles ciblés [74–76,79]. Pour celle de Djebbari et al., ces doses n'étaient d'ailleurs pas modifiées tout au long de l'étude.

Jackman et al. [78], dans leur travail sur 9 patients avec une crampe de l'écrivain, dont 7 ayant reçu 2 injections, montraient une tendance à la majoration des doses entre la première et la deuxième visite, mais aucune analyse statistique n'a été réalisée.

L'étude de Lungu et al. [48] de 2011 cherchait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la BoNT dans les dystonies focales de la main ; 15 patients avec crampe de l'écrivain et 5 patients avec crampe du musicien ont été inclus. L'évolution des doses, non spécifique de la crampe de l'écrivain donc, était néanmoins intéressante car significativement majorée entre le début et la fin du traitement, lors du suivi sur une durée supérieure à dix ans. Les analyses ont été vérifiées après retrait de la dose de la première injection, réputée comme délibérément plus faible, et la différence restait significative.

A ce jour, il n'y a pas d'étude ayant montré une modification significative des doses dans le traitement par BoNT de la crampe de l'écrivain.

Dans notre étude, la période de repérage EMG s'étendait sur un intervalle important, de trois à 34 visites, avec une moyenne à $14,5 \pm 7,8$ visites par patient (soit plus de quatre ans). Lors de cette période, nous avons mis en évidence deux profils évolutifs : une tendance à la majoration des doses dans les muscles fléchisseurs du carpe (FRC et FUC) avec une tendance à la diminution des doses dans les muscles des doigts.

2.2.2 Evaluation de la réponse au traitement par BoNT dans la crampe de l'écrivain

Lungu et al. [48] ont décrit une majoration des doses au fil du temps. Ils avaient également mis en évidence une majoration du bénéfice subjectif ressenti par les patients, mais il n'existait pas de corrélation entre la dose et le bénéfice, ni entre la dose et l'éventuelle faiblesse apparaissant comme effet indésirable.

Comme pour la dystonie cervicale, certaines équipes ont tenté de définir des « profils » de réponses au traitement par BoNT dans la crampe de l'écrivain. Dans un premier temps, en 1991, Rivest et al. [80] ont dégagé deux particularités émanant d'un groupe de dystonies non localisées (touchant plus de trois doigts), par rapport aux dystonies localisées. On notait une augmentation des doses et des sessions nécessaires pour obtenir un effet (réinjection à deux semaines si premier traitement non satisfaisant) dans le groupe de dystonies non localisées. Selon Djebbari et al. [76], l'attitude en flexion ou pronation du poignet et l'extension du pouce étaient des facteurs prédictifs de meilleure réponse au traitement par BoNT. Pour Lungu et al. [48] au contraire, le type de posture anormale n'était pas prédictif de la réponse à l'injection. Jackman et al. [78] ont quant à eux retrouvé de meilleures réponses au traitement lorsque la crampe était plus sévère et plus fréquente. Par ailleurs, l'étude de Somma-Mauvais et al. [77], mettait en évidence une amélioration subjective du patient plus fréquente

lorsque les injections de BoNT étaient associées à une prise en charge kinésithérapeutique, par rapport aux injections de BoNT seules.

La revue de la littérature de Das et al. [81], suivant la tendance annoncée plus tôt par Rivest et al. [80], insistait sur l'intérêt d'une bonne identification des muscles à injecter, avec le choix premier de l'EMG pour le guidage. Aucune étude n'a évalué les réponses cliniques des injections avec guidage échographique.

3 Commentaires sur le travail

3.1 Biais

Le principal biais de notre travail est un biais de sélection, puisque nous avons réalisé une étude monocentrique, concernant des patients encore actuellement traités dans notre service de Pathologies du Mouvement du CHU de Lille. Il nous est donc impossible de rendre compte des patients perdus de vue lors du suivi.

Un biais de confusion réside dans l'intervention de facteurs extérieurs ayant pu entraîner une modification des posologies injectées dans le suivi au long cours de nos patients traités par BoNT. Dans un premier temps, l'évolution naturelle de la maladie, facteur inéluctable et difficilement évaluable, a pu amener l'injecteur à modifier ses pratiques, que ce soit en majorant les doses ou le nombre de muscles injectés si le profil venait à se compliquer, ou en réduisant les doses lorsque la maladie était mieux contrôlée ou qu'il existait des effets indésirables. De plus, l'influence des traitements per os associés ou de la kinésithérapie a pu jouer un rôle dans l'amélioration des patients, mais ces aspects n'ont pas pu être exploités pour plusieurs raisons : données manquantes pour une partie des patients, mais aussi hétérogénéité des traitements par voie orale et des méthodes de rééducation.

Certains patients ont bénéficié d'un changement de type de BoNT au cours de leur suivi, et notamment lors du passage à l'échographie dans le groupe de patients avec dystonie cervicale (37 % des patients), mais très rarement après passage à l'échographie (7,4 % des patients). Les doses ont été adaptées avec un ratio variable entre Ona et Abo, à l'appréciation du clinicien. L'évolution des doses au long cours chez ces patients a pu être influencée par cette modification de traitement. Aucun changement de BoNT n'a eu lieu dans le groupe des patients avec crampe de l'écrivain.

Un biais méthodologique inéluctable est celui entraîné par la méthode statistique utilisée, puisque pour l'évaluation des doses chez les patients au cours du temps, il était nécessaire de renseigner l'injection de chaque muscle, à chaque visite, pour chaque patient. Lorsqu'un muscle d'intérêt n'était pas injecté dans le schéma choisi par le clinicien, ce muscle était coté comme ayant reçu la dose de 0 U. Ainsi, les muscles les moins fréquemment injectés pouvaient voir leur dose moyenne tirée vers le bas. Cela explique des médianes à 0 pour certains muscles (Table 4 et Table 9).

D'une autre façon, la fréquence très faible des injections dans les « autres » muscles (ceux n'appartenant pas aux quatre muscles d'intérêt dans la dystonie cervicale ou la crampe de l'écrivain) rend les résultats du nombre de visites par patient pour ces muscles assez déroutant, avec des médianes et quartiles très fréquemment à 0 (Table 2 et Table 7), d'où notre choix de les exprimer également en moyennes et déviation standard.

3.2 Faiblesses de l'étude

L'une des faiblesses de notre étude est directement liée à la complexité de la comparaison de patients traités pour une même pathologie mais avec des schémas

d'injection et des doses différentes. Cela a conduit à l'utilisation d'un modèle statistique complexe, qui a possiblement engendré des biais.

Deuxièmement, nous nous sommes attelés à la description des doses et des muscles ciblés dans deux affections fréquemment traitées par BoNT, mais nous n'avons pas de description parallèle de l'efficacité, qu'elle soit ressentie par le patient ou évaluée par le clinicien. De la même manière, les effets indésirables des injections n'ont pas été systématiquement reportés, alors qu'ils ont pu jouer un rôle dans l'adaptation des posologies ou des schémas d'injection.

3.3 Forces de l'étude

Notre population reflète bien la pratique quotidienne, puisqu'elle est composée d'une grande majorité (89%) de dystonies cervicales idiopathiques (celles les plus fréquemment injectées par BoNT), et seulement 4,9% de formes dégénératives.

La force principale de notre travail réside dans la longueur du suivi, notamment lors de la première phase de traitement sans utilisation de l'échographie (sous repérage anatomique simple pour la dystonie cervicale, et EMG pour la crampe de l'écrivain). La plupart des études déjà publiées se concentrent sur ce type d'injections, ainsi nos résultats à très long terme sont-ils intéressants à comparer. De rares travaux exposent un suivi maximal supérieur à dix ans dans la dystonie cervicale : c'est le cas de Hsiung et al. (supérieur à dix ans) [52], de Mejia et al. (18,9 ans) [49], et Moll et al. (22 ans) [69]. Pour la crampe de l'écrivain, c'est surtout Lungu et al. [48] (avec un suivi de plus de dix ans) et Somma-mauvais et al. [77] (avec un maximum à 14 ans) qui se révèlent être les plus longs. Avec un suivi allant jusqu'à 19 cycles d'injections (pour la crampe de l'écrivain) et 30 (pour la dystonie cervicale), nous nous plaçons parmi les travaux les plus complets à long terme.

La comparaison inédite entre les différentes techniques de repérage est la principale originalité de notre étude. Aucune équipe n'avait à notre connaissance rapporté de données sur l'évolution des doses avec le repérage échographique, ni comparé l'évolution des doses selon plusieurs techniques d'injection. L'échographie a vocation à être plus fréquemment utilisée car permettant de cibler des muscles plus profonds dans la dystonie cervicale, et rendant le repérage des muscles de l'avant-bras plus simple et moins fastidieux qu'avec l'EMG.

4 Hypothèses d'exploitation et perspectives

Notre étude est unique car elle est la seule évaluant l'évolution des doses et des muscles injectés dans le traitement par BoNT dans deux affections fréquemment traitées avec ce produit : la dystonie cervicale et la crampe de l'écrivain, et ce sur une longue période, permettant d'étudier les changements de modalités de traitement selon le type repérage.

Nos résultats ont montré une période de titration lors de la première phase du traitement, qui était ascendante pour les gros muscles (du cou et fléchisseurs du carpe) et descendante pour les petits muscles (des doigts).

On pourrait alors adapter nos pratiques cliniques en préconisant une dose initiale plus importante lors du traitement des gros muscles, et inversement une dose initiale plus faible quand les petits muscles sont ciblés.

Les données obtenues avec le repérage échographique sont encore difficilement extrapolables. Le travail pourrait être poursuivi par la constitution d'une étude prospective, avec suivi au long cours de nouveaux patients consécutifs présentant une dystonie cervicale ou une crampe de l'écrivain avec indication de BoNT.

Il serait intéressant d'évaluer le profil de la titration des doses, le choix des muscles ciblés, la réponse clinique et le ressenti subjectif du patient, ainsi que les potentiels effets indésirables, lors d'une prise en charge avec repérage échographique d'emblée.

Liste des tables

Table 1. Principales caractéristiques des patients traités pour une dystonie cervicale	39
Table 2. Description des muscles injectés selon la technique de repérage dans la dystonie cervicale	40
Table 3. Fréquence d'injection de chaque muscle selon le type de repérage dans la dystonie cervicale	42
Table 4. Description des doses par muscle selon le type de repérage dans la dystonie cervicale	43
Table 5. Evolution des doses au cours du suivi selon la technique de repérage dans la dystonie cervicale	44
Table 6. Principales caractéristiques des patients traités pour une crampe de l'écrivain.....	48
Table 7. Description des muscles injectés selon la technique de repérage dans la crampe de l'écrivain.....	48
Table 8. Fréquence d'injection de chaque muscle selon le type de repérage dans la crampe de l'écrivain.....	50
Table 9. Description des doses par muscle dans la crampe de l'écrivain selon le type de repérage	50
Table 10. Evolution des doses au cours du suivi selon la technique de repérage dans la crampe de l'écrivain.....	52
Table 11. Caractéristiques des principales études concernant la dystonie cervicale	59
Table 12. Caractéristiques des principales études avec au moins 2 injections de BoNT dans la crampe de l'écrivain	68

Liste des figures

Figure 1. Structures en di-chaîne des neurotoxines botuliques (d'après [1])	16
Figure 2. Chronologie de développement de la BoNT comme agent thérapeutique (d'après [9])	18
Figure 3. Comparaison des différentes formulations de BoNT (d'après [10])	19
Figure 4. Equivalence de doses de BoNT	19
Figure 5. Récapitulatif des indications des différentes BoNT (d'après [11–14]).....	20
Figure 6. Mécanismes physiopathologiques dans la dystonie primaire (d'après [18])	22
Figure 7. Illustrations du Col-Cap concept (d'après [19]).....	24
Figure 8. Muscles les plus fréquemment affectés dans la dystonie cervicale (d'après [21])	24
Figure 9. Modèle de corrélation statistique intra-patient	36
Figure 10. Illustration du codage des temps pour la comparaison de l'évolution des doses.....	37
Figure 11. Evolution des doses au fil du temps en fonction de la technique de repérage pour la dystonie cervicale.....	47
Figure 12. Evolution des doses au fil du temps en fonction de la technique de repérage pour la crampe de l'écrivain.....	54

Références

- [1] Lespargot A. Bref historique de la toxine botulique. *Mot Cérébrale Réadapt Neurol Dév* 2005;26:147–60. [https://doi.org/10.1016/S0245-5919\(05\)81677-2](https://doi.org/10.1016/S0245-5919(05)81677-2).
- [2] Tiwari A, Nagalli S. *Clostridium Botulinum*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- [3] Erbguth F. From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2008;115:559–65. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0728-2>.
- [4] Burgen ASV, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol* 1949;109:10–24.
- [5] Alderson K, Holds JB, Anderson RL. Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 1991;41:1800–5. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.11.1800>.
- [6] Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin* 2004;22:131–3, v. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(03\)00019-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00019-6).
- [7] Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic Weakening of Extraocular Muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:924–7.
- [8] Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044–9. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(80\)35127-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(80)35127-0).
- [9] Pellett S. Learning from the past: historical aspects of bacterial toxins as pharmaceuticals. *Curr Opin Microbiol* 2012;15:292–9. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.05.005>.
- [10] Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2015;107:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.001>.
- [11] Résumé des caractéristiques du produit - BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66330568&typedoc=R> (accessed June 4, 2021).
- [12] Résumé des caractéristiques du produit - DYSPORT 300 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61717276&typedoc=R> (accessed June 4, 2021).
- [13] Résumé des caractéristiques du produit - XEOMIN 50 unités, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67411667&typedoc=R> (accessed June 4, 2021).
- [14] Fiche info - NEUROBLOC 5000 U/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63181966> (accessed June 4, 2021).

- [15] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2013;28:863–73. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
- [16] Stacy M. Epidemiology , clinical presentation , and diagnosis of cervical dystonia. *Neurol Clin* 2008;26:23–42. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(08\)80003-5](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(08)80003-5).
- [17] Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive Epidemiology of Cervical Dystonia. *Tremor Hyperkinetic Mov* 2013;3.
- [18] Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011;10:1074–85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70232-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70232-0).
- [19] Jost WH, Tatu L, Pandey S, Sławek J, Drużdż A, Biering-Sørensen B, et al. Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col-Cap concept. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2020;127:45–50. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02116-7>.
- [20] Reichel G, Stenner A, Jahn A. [The phenomenology of cervical dystonia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:272–7. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109416>.
- [21] Kaymak B, Kara M, Gürçay E, Özçakar L. Sonographic Guide for Botulinum Toxin Injections of the Neck Muscles in Cervical Dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2018;29:105–23. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.08.009>.
- [22] Mordin M, Masaquel C, Abbott C, Copley-Merriman C. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2014;4:e005150. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005150>.
- [23] Bleton J-P. Physiotherapy of focal dystonia: a physiotherapist's personal experience. *Eur J Neurol* 2010;17 Suppl 1:107–12. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03061.x>.
- [24] Goldman JG. Writer's cramp. *Toxicon Off J Int Soc Toxicology* 2015;107:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.09.024>.
- [25] Poore GV. "WRITER'S CRAMP" AND IMPAIRED WRITING POWER. n.d.:40.
- [26] Byl NN. Learning-based animal models: task-specific focal hand dystonia. *ILAR J* 2007;48:411–31. <https://doi.org/10.1093/ilar.48.4.411>.
- [27] Byl NN. Focal hand dystonia: a historical perspective from a clinician scholar. *J Hand Ther Off J Am Soc Hand Ther* 2009;22:105–8. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2008.12.005>.
- [28] Hinkley LBN, Webster RL, Byl NN, Nagarajan SS. Neuroimaging Characteristics of Patients with Focal Hand Dystonia. *J Hand Ther* 2009;22:125–35. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2008.11.002>.
- [29] Bleton JP, Vidailhet M, Bourdain F, Ducorps A, Schwartz D, Delmaire C, et al. Somatosensory cortical remodelling after rehabilitation and clinical benefit of in writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:574–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192476>.
- [30] Spiegel LL, Ostrem JL, Bledsoe IO. FDA Approvals and Consensus Guidelines for Botulinum Toxins in the Treatment of Dystonia. *Toxins* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/toxins12050332>.
- [31] Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy.

- J Neural Transm Vienna Austria 1996 2013;120:487–96.
<https://doi.org/10.1007/s00702-012-0887-7>.
- [32] Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Holler I, Münchau A, Hallett M, et al. How to assess motor impairment in writer’s cramp. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2007;22:1102–9. <https://doi.org/10.1002/mds.21294>.
- [33] Jinnah HA, Comella CL, Perlmutter J, Lungu C, Hallett M. Longitudinal Studies of Botulinum Toxin in Cervical Dystonia: Why Do Patients Discontinue Therapy? *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2018;147:89–95.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.09.004>.
- [34] Lee L-H, Chang W-N, Chang C-S. The finding and evaluation of EMG-guided BOTOX injection in cervical dystonia. *Acta Neurol Taiwanica* 2004;13:71–6.
- [35] Werdelin L, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, Regeur L, Karlsborg M, Korbo L, et al. The utility of EMG interference pattern analysis in botulinum toxin treatment of torticollis: a randomised, controlled and blinded study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2011;122:2305–9.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.012>.
- [36] Nijmeijer SWR, Koelman JHTM, Kamphuis DJ, Tijssen M a. J. Muscle selection for treatment of cervical dystonia with botulinum toxin--a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:731–6.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.005>.
- [37] Wu C, Xue F, Chang W, Lian Y, Zheng Y, Xie N, et al. Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *SpringerPlus* 2016;5:1292. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2967-x>.
- [38] Rodrigues FB, Duarte GS, Marques RE, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD003633.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003633.pub4>.
- [39] Schramm A, Bäumer T, Fietzek U, Heitmann S, Walter U, Jost WH. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. *J Neural Transm* 2015;122:1457–63.
<https://doi.org/10.1007/s00702-014-1356-2>.
- [40] Schramm A, Huber D, Möbius C, Münchau A, Kohl Z, Bäumer T. Involvement of obliquus capitis inferior muscle in dystonic head tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;44:119–23. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.034>.
- [41] Fietzek UM, Nene D, Schramm A, Appel-Cresswell S, Košutká Z, Walter U, et al. The Role of Ultrasound for the Personalized Botulinum Toxin Treatment of Cervical Dystonia. *Toxins* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/toxins13050365>.
- [42] Kreisler A, Simonin C, Degardin A, Mutez E, Defebvre L. Anatomy-guided injections of botulinum neurotoxin in neck muscles: how accurate is needle placement? *Eur J Neurol* 2020;27:2142–6. <https://doi.org/10.1111/ene.14415>.
- [43] Karp BI, Alter K. Muscle Selection for Focal Limb Dystonia. *Toxins* 2017;10. <https://doi.org/10.3390/toxins10010020>.
- [44] Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 2002;58:805–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.805>.
- [45] Picelli A, Roncari L, Baldessarelli S, Berto G, Lobba D, Santamato A, et al. Accuracy of botulinum toxin type A injection into the forearm muscles of chronic stroke patients with spastic flexed wrist and clenched fist: manual

- needle placement evaluated using ultrasonography. *J Rehabil Med* 2014;46:1042–5. <https://doi.org/10.2340/16501977-1871>.
- [46] Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Růzicka E, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005;20:937–44. <https://doi.org/10.1002/mds.20468>.
- [47] Ruiz PJG, Castrillo JCM, Burguera JA, Campos V, Castro A, Cancho E, et al. Evolution of dose and response to botulinum toxin A in cervical dystonia: a multicenter study. *J Neurol* 2011;258:1055–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5880-1>.
- [48] Lungu C, Karp BI, Alter K, Zolbrod R, Hallett M. Long-term follow-up of botulinum toxin therapy for focal hand dystonia: outcome at 10 years or more. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2011;26:750–3. <https://doi.org/10.1002/mds.23504>.
- [49] Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005;20:592–7. <https://doi.org/10.1002/mds.20376>.
- [50] Haussermann P, Marczoch S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2004;19:303–8. <https://doi.org/10.1002/mds.10659>.
- [51] Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999;246:265–74. <https://doi.org/10.1007/s004150050345>.
- [52] Hsiung G-YR, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine A-L, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2002;17:1288–93. <https://doi.org/10.1002/mds.10252>.
- [53] Skogseid IM, Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. *Eur J Neurol* 2005;12:163–70. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x>.
- [54] Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M, CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008;23:1353–60. <https://doi.org/10.1002/mds.22157>.
- [55] Camargo CHF, Teive HAG, Becker N, Baran MHH, Scola RH, Werneck LC. Cervical dystonia: clinical and therapeutic features in 85 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:15–21. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2008000100005>.
- [56] Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, Dengler R, Kollwe K. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res* 2009;31:463–6. <https://doi.org/10.1179/174313209X405137>.
- [57] Maia FM, Kanashiro AK, Chien HF, Gonçalves LR, Barbosa ER. Clinical changes of cervical dystonia pattern in long-term botulinum toxin treated patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:8–11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.06.004>.
- [58] Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E, et al. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical

- dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:316–23.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.03.002>.
- [59] Camargo CHF, Teive HAG, Becker N, Munhoz RP, Werneck LC. Botulinum toxin type A and cervical dystonia: a seven-year follow-up. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:745–50. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000600004>.
- [60] Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res* 2012;22:265–73. <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9314-y>.
- [61] Vivancos-Matellano F, Ybot-Gorriñ I, Diez-Tejedor E. A 17-year experience of abobotulinumtoxinA in cervical dystonia. *Int J Neurosci* 2012;122:354–7. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.665971>.
- [62] Dressler D, Paus S, Seitzinger A, Gebhardt B, Kupsch A. Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in patients with cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1014–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303608>.
- [63] Gill CE, Manus ND, Pelster MW, Cook JA, Title W, Molinari AL, et al. Continuation of long-term care for cervical dystonia at an academic movement disorders clinic. *Toxins* 2013;5:776–83. <https://doi.org/10.3390/toxins5040776>.
- [64] Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: a 20-year follow-up. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2014;90:344–8. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.07.009>.
- [65] Şen A, Soysal A, Arpacı B. Clinical Characteristics and Response to Long-Term Botulinum Toxin Type A Therapy in Patients with Cervical Dystonia at a Neurology Clinic. *Noro Psikiyatri Arsivi* 2014;51:383–8. <https://doi.org/10.5152/npa.2014.7026>.
- [66] Jog M, Wein T, Bhogal M, Dhani S, Miller R, Ismail F, et al. Real-World, Long-Term Quality of Life Following Therapeutic OnabotulinumtoxinA Treatment. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2016;43:687–96. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.262>.
- [67] Bentivoglio AR, Di Stasio E, Mulas D, Cerbarano ML, Ialongo T, Laurienzo A, et al. Long-Term Abobotulinumtoxin A Treatment of Cervical Dystonia. *Neurotox Res* 2017;32:291–300. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9737-6>.
- [68] Misra VP, Colosimo C, Charles D, Chung TM, Maisonobe P, Om S, et al. INTEREST IN CD2, a global patient-centred study of long-term cervical dystonia treatment with botulinum toxin. *J Neurol* 2018;265:402–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8698-2>.
- [69] Moll M, Rosenthal D, Hefter H. Quality of life in long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia: Results of a cross sectional study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;57:63–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.07.019>.
- [70] Colosimo C, Charles D, Misra VP, Maisonobe P, Om S, INTEREST IN CD2 study group. How satisfied are cervical dystonia patients after 3 years of botulinum toxin type A treatment? Results from a prospective, long-term observational study. *J Neurol* 2019;266:3038–46. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09527-2>.
- [71] Jochim A, Meindl T, Mantel T, Zwirner S, Zech M, Castrop F, et al. Treatment of cervical dystonia with abo- and onabotulinumtoxinA: long-term safety and efficacy in daily clinical practice. *J Neurol* 2019;266:1879–86. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09349-2>.

- [72] Hefter H, Brauns R, Ürer B, Rosenthal D, Albrecht P. Effective long-term treatment with incobotulinumtoxin (Xeomin®) without neutralizing antibody induction: a monocentric, cross-sectional study. *J Neurol* 2020;267:1340–7. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09681-7>.
- [73] Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:355–63.
- [74] Wissel J, Kabus C, Wenzel R, Klepsch S, Schwarz U, Nebe A, et al. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:172–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.2.172>.
- [75] Turjanski N, Pirtosek Z, Quirk J, Anderson TJ, Rivest J, Marsden CD, et al. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:314–20. <https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00004>.
- [76] Djebbari R, du Montcel ST, Sangla S, Vidal JS, Gallouedec G, Vidailhet M. Factors predicting improvement in motor disability in writer's cramp treated with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1688–91. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032227>.
- [77] Somma-Mauvais H, Soulayrol S, Duvoelle A, Azulay J-P, Gastaut J-L. Prise en charge de la crampe de l'écrivain : 14 ans d'expérience de la toxine botulique. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:630–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.12.008>.
- [78] Jackman M, Delrobaei M, Rahimi F, Atashzar SF, Shahbazi M, Patel R, et al. Predicting Improvement in Writer's Cramp Symptoms following Botulinum Neurotoxin Injection Therapy. *Tremor Hyperkinetic Mov* 2016;6. <https://doi.org/10.7916/D82Z15Q5>.
- [79] Kruisdijk JJM, Koelman JHTM, Ongerboer de Visser BW, de Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:264–70. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083170>.
- [80] Rivest J, Lees AJ, Marsden CD. Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1991;6:55–9. <https://doi.org/10.1002/mds.870060110>.
- [81] Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. *Eur J Neurol* 2006;13 Suppl 1:55–9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01446.x>.

AUTEUR : Nom : Watel

Prénom : Kaëlig

Date de Soutenance : 28/09/2021

Titre de la Thèse : Impact du guidage échographique sur les doses de toxine botulique et les muscles injectés dans la dystonie cervicale et la crampe de l'écrivain.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : *BoNT, dystonie cervicale, crampe de l'écrivain, échographie*

Contexte : La dystonie cervicale (DC) et la crampe de l'écrivain (CE) sont des mouvements anormaux fréquemment rencontrés. Leur traitement repose sur l'injection de BoNT, réalisée le plus souvent sous repérage anatomique pour la DC et EMG pour la CE. Le repérage échographique se développe avec des avantages de rapidité, disponibilité et acceptabilité. Nous avons voulu décrire l'évolution des doses et des muscles injectés lors du passage au repérage échographique dans ces deux affections.

Matériel et Méthodes : La période de recrutement s'étend de janvier 1995 à mars 2020. Les doses et les muscles injectés à chaque visite ont été recueillis et analysés avec un modèle linéaire mixte.

Résultats : 82 patients avec DC et 34 CE ont été inclus. Lors de la période sans échographie, les doses sont majorées pour les gros muscles (du cou et fléchisseurs du poignets) et diminuées pour les petits muscles (des doigts). Le changement de repérage avec l'échographie permet de cibler des muscles plus profonds, et de répartir de manière plus homogène les doses en plusieurs points d'injection.

Conclusion : Cette étude inédite montre un changement des schémas d'injection après le passage au repérage échographique, qu'il conviendrait de confirmer avec une étude prospective.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Luc Defebvre

Asseseurs : Monsieur le Professeur Xavier Demondion
Madame le Docteur Eugénie Mutez

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Alexandre Kreisler