

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE GENERALE

Evaluation de l'efficacité de la toxine botulique selon les clusters du Pr BOUHASSIRA, dans la population traitée à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest d'Angers.

(Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin in the
different clusters of Professor BOUHASSIRA, in the population
treated at the Institute of Oncology of the West of Angers)

CASTEUBLE Céline

Née le 27 Juin 1996 à La Roche-Sur-Yon

Sous la direction de Mme Docteur JUBIER-HAMON Sabrina

Membres du jury

Mr Professeur VERNY Christophe | Président

Mme Docteure JUBIER-HAMON Sabrina | Directrice

Mr Professeur CONNAN Laurent | Membre

Mr Docteur DELORME Thierry | Membre

Soutenue publiquement le :
15 mai 2025

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) CASTEUBLE Céline, Laure, Emilie
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **03/04/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe VERNY,
Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse. Merci de m'avoir poussé à réaliser le DU de douleur et soins Palliatif et de m'avoir accompagné dans mon projet de FST douleur.

A ma directrice de thèse Madame Docteure Sabrina JUBIER-HAMON,
Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Merci pour ton soutien, ton aide si précieuse dans la réalisation de cette thèse, merci pour ton amitié, merci de m'avoir supporté, et surtout, surtout, merci pour nos discussions et partage autour de no(s) passion(s) commune(s)... Hâte de pouvoir continuer à travailler avec toi !

Au Docteur DELORME Thierry,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour toutes les connaissances que tu as tenté, tant bien que mal, de m'inculquer. Merci pour toutes tes anecdotes frappantes, tes histoires rocambolesques et pour tes conseils toujours très avisés.

Au Professeur CONNAN,
Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir porté un intérêt à mon travail. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon cursus.

A Catherine GUERIN et Manuela GARCIA,
Merci pour votre aide indispensable à mon travail de thèse. Merci d'avoir créé un outil facile d'utilisation et merci d'avoir maintes et maintes fois repris les statistiques après nos demandes itératives.

A ma team douleur, Arthur, Florent, Nathalie, Marie-Lys, Léa, Sylvie, Christine mais aussi Stéphanie,
Merci de m'avoir apporté vos connaissances, de m'avoir écouté et conseillé. Grâce à vous, j'ai pu grandir et devenir le médecin que je suis aujourd'hui. (vous ne pourrez vous en prendre qu'à vous-même)

A ma famille que j'aime,
Merci à mes parents sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci pour votre soutien indéfectible, vos encouragements et votre amour qui m'a toujours rendu plus forte et épanouie.
A Alice, ma sista adorée. Merci d'avoir été mon exemple et mon inspiration, même si ça n'a pas toujours été facile pour toi. Merci de t'être occupé de moi, pour tes conseils, tes petits plats et de m'avoir appris à faire cuire des pâtes ! A nos prochains fous rires !

A ma deuxième famille, mon Cul Jet d'amour, Audeline, Camille, Héloïse, Louise, Marie, Marie, Marine, Mathéo, Milène, Sébastien, Sophie, Suzanne,
Ma vie est bien plus fun à vos côtés. Merci pour tous les moments partagés ensemble, et surtout, merci d'avance pour tous les prochains ! (flemme de faire des remerciements trop longs, vous savez que je vous aime.)

A ma team Saumur, Alex, Alexis, Christophe, Emma, Hélène, Hugo, Léa, Manon, Marie, Marie-Pascaline, Pauline,
Merci pour les apéros, les barbecues, les débats endiablés, le musée de champignons et pour m'avoir permis d'avoir un internat des plus amusants !

A Anthony, mon Senpai qui me manque.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population

1.1 Description de la population globale

- a. Flow Chart
- b. Ages et Sexes
- c. Etiologies des douleurs
- d. Répartitions en cluster

1.2. Description de la population selon chaque cluster

2. Caractéristiques des injections

2.1. Zones corporelles traitées

2.2. Dilution de la toxine

2.3. Traitements antérieurs et concomitants à la première injection

3. Analyses selon les objectifs

3.1. Efficacité selon PGIC

- a. Selon chaque cluster après la première injection
- b. Efficacité globale après les 3 premières injections

3.2. Evolution des NPSI, par symptômes

3.3. Temps d'efficacité

3.4. Effets indésirables

3.5. Comparaison des techniques d'analgésie préventive

DISCUSSION

1. Forces et limites de l'étude

1.1. Forces de l'étude

1.2. Limites de l'étude

2. Modification de la toxine au cours de l'étude

3. Respect du cadre de recommandation

4. Questionnaires NPSI et répartition en cluster

5. Discussion autour des résultats

5.1. Efficacité selon un phénotype clinique

5.2. Efficacité globale de la toxine botulique

5.3. Durée d'efficacité

5.4. Analgésie préventive

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

Les douleurs neuropathiques touchent environ 7% des français (1), avec moins de 50% d'entre eux soulagés, même partiellement, par les traitements essayés (2).

Ces douleurs neuropathiques sont causées par des lésions nerveuses ou par des maladies atteignant le système nerveux somato-sensoriel (qui s'occupe de la perception de la douleur, du toucher, de la pression, de la température, de la position, du mouvement et des vibrations). Celles-ci peuvent provoquer des douleurs importantes et invalidantes pour les patients, avec une qualité de vie souvent impactées significativement (3) . On retrouve fréquemment des symptômes associés comme les troubles du sommeil, une dépression ou des troubles anxieux (3). Tout ceci mène à un recours aux traitements médicamenteux systémiques plus importants que la population générale (4).

Les mécanismes douloureux provoqués par la lésion nerveuse et/ou par l'anomalie du système sensoriel sont multiples, et associent des processus périphériques et centraux.

En périphérie, la lésion du nerf va provoquer une désafférentation primaire provoquant hypoesthésie et anesthésie, souvent retrouvés cliniquement. La lésion nerveuse va également engendrer des activités ectopiques des fibres nerveuses nociceptives touchées et leurs voisines (fibre C et A δ), déclenchant alors les sensations de décharges électriques ou les sensations de brûlures décrites par les patients (5,6).

Toujours en périphérie, plusieurs processus vont mener à l'hyperexcitabilité des fibres nociceptives, par une modification de certains canaux ioniques, comme les canaux NAV. A noter, cette hyperexcitabilité touche également des fibres non nociceptives (comme A β), ce qui explique les sensations de paresthésies. Des changements métaboliques surviennent également au niveau des ganglions rachidiens, provoquant une augmentation de l'exocytose de certains peptides nocicepteurs comme le Glutamate, la Substance P, ou encore le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), mais aussi des modifications de l'expression de certains récepteurs comme TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1) ou SNAP25 (Synaptosomal Associated Protein) (7).

Tous ces remaniements périphériques vont conduire à une sensibilisation centrale et à la modification des systèmes de modulation centraux (au niveau de la moelle et du cortex). Cette sensibilisation centrale va notamment être provoquée par l'activation amplifiée des canaux NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), dû à l'augmentation de la sécrétion de Glutamate et Substance P. Cette activation va déclencher une cascade moléculaire avec notamment l'augmentation de l'excrétion de Calcium, ce qui va modifier l'excitabilité neuronale. Ce mécanisme explique la création de signaux nociceptifs suite à des stimuli non douloureux habituellement (allodynie). De plus, cette cascade moléculaire peut également mener à la destruction d'interneurones inhibiteurs, notamment par l'activation macrophagique microgliale, ce qui joue un rôle de pérennisation des douleurs. (4,5,7)

En 2020, la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) a élaboré de nouvelles recommandations professionnelles concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques (douleurs depuis plus de 3 mois). L'utilisation de la toxine botulique de type A y apparaît pour la première fois, bien qu'elle n'ait pas reçu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans cette indication. On la retrouve donc en deuxième intention, au même titre que les patches de Capsaïcine (2,8). En effet, grâce à de nombreuses études (9-18), la toxine a pu démontrer son utilité, notamment sur les douleurs post zostériennes, post chirurgicales ou encore sur les névralgies faciales. Dans ces études, est montré une réduction d'au moins 30% de la sensation douloureuse, une réduction jusqu'à 50% de l'utilisation des opioïdes et une impression de changement quasi systématique.

Sur le plan physiopathologique, lors de son intégration synaptique, la Botulinum NeuroToxine A (BoNT A), sécrétée par la bactérie *Clostridium Botulinum*, va inhiber la sécrétion de nombreux peptides comme la Substance P, le Glutamate, CGRP, etc. La toxine diminue également l'expression de certains récepteurs comme le TRPV1; eux-mêmes en cause dans les mécanismes de la douleur neuropathique, comme vu précédemment. De plus, une action sur les mécanismes inflammatoires aurait été montrée, en diminuant l'excrétion de certaines molécules pro-inflammatoires, comme certaines cytokines, et en réduisant l'activation de la microglie. (19)

Ceci explique son efficacité en périphérie, et possiblement son action contre la pérennisation de la douleur, en agissant contre les mécanismes de sensibilisation centrale. Le délai d'efficacité est alors souvent retardé, habituellement entre 21 et 28 jours après les injections.

En pratique, le traitement se fait par injection sous-cutanée de toxine diluée dans une solution saline, en plusieurs points sur toute la zone à traiter. A l'ICO (Institut de Cancérologie de l'Ouest) d'Angers, la zone est délimitée puis séparée en carré d'un cm², une injection sous cutanée de 2.5 à 5UI par carré est ensuite réalisée, et au maximum 300UI, conformément aux recommandations de la SFETD. Cette technique semble avoir montré son caractère inoffensif par son absence d'effet indésirable contre placebo, excepté lors de son utilisation faciale où des paralysies transitoires peuvent survenir (14). Cependant, les injections peuvent être douloureuses, il est par conséquent possible, pour lutter contre les douleurs induites, d'avoir recours à l'utilisation de patch d'EMLA® , de MEOPA® ou encore à des techniques d'hypnoses (15,16).

Chaque douleur chronique étant singulière, il serait intéressant de pouvoir identifier des tableaux cliniques, plus précis, répondant notamment à l'utilisation de la toxine botulique.

C'est en partie le travail du Pr BOUHASSIRA et de son équipe, qui ont pu mettre en évidence plusieurs tableaux cliniques de douleurs neuropathiques chroniques appelés cluster, à partir du questionnaire NPSI (Neuropathic Pain Symptoms Inventory) (20,21). De ces 2 études, sont ressortis 3 clusters. Le premier cluster, appelé "Pinpointed pain" (=douleur localisée/précise) rassemble les patients avec plus de paresthésies (sensation anormale non douloureuse) et de dysesthésies (sensation anormale douloureuse), et moins de douleurs provoquées (par le toucher, le froid et/ou la pression). Le 2ème cluster, "evoked pain" (=douleur évoquée), regroupe cette fois-ci des patients avec principalement des douleurs provoquées et des sensations de décharges électriques, mais avec plutôt moins de douleurs profondes ou de paresthésies et dysesthésies. Quant au 3ème cluster, le groupe "Deep Pain" (= douleur profonde), réunit des patients avec essentiellement des douleurs spontanées à type de pression et/ou d'étau, et avec moins de paresthésies et dysesthésies (19,20).

Dans l'étude réalisée en 2020, l'efficacité de la toxine botulique dans chaque groupe a été analysée, et celle-ci tend à montrer une absence d'efficacité du traitement dans le groupe 1 ("pinpointed pain") (21).

A ce jour, l'équipe de l'ICO d'Angers a pu traiter, par injection sous-cutanée de toxine botulique, environ 100 patients souffrants de douleurs neuropathiques périphériques localisées, de janvier 2021 à 2024, avec près de 400 séries d'injection, ce qui constitue une base de données significative. De plus, lors du suivi des patients, des questionnaires NPSI (22) et PGIC (Patient Global Impression of Change (23)) ont été recueillis environ un mois après l'injection, pour tous les patients traités. De même, les traitements mis en place pour limiter les douleurs induites (crème anesthésiante, utilisation de protoxyde d'Azote, hypnoalgésie, casque de réalité virtuelle) ont systématiquement été tracés dans les comptes rendus d'hospitalisation.

Grâce à ces données, nous avons évalué et comparé la satisfaction globale des patients quant à l'efficacité de la toxine botulique en injection sous-cutanée dans chaque cluster.

MÉTHODES

Cette étude de cohorte rétrospective, non-interventionnelle, descriptive et monocentrique, a été conduite à l'ICO d'Angers. L'accord du comité d'éthique du centre a été donné le 14 mai 2024 sous le numéro 2024-102, ayant permis un début de récupération des données en juin 2024 (Annexe I).

1. Patients

Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant été traités par injection de toxine botulique à l'ICO d'Angers de juin 2021 à décembre 2024 et répondant aux critères d'inclusions.

Les patients devaient être majeurs, avoir bénéficié d'un traitement par toxine botulique en sous-cutané dans un contexte de douleur neuropathique périphérique. Avant juin 2024, les patients étaient informés de la possibilité de collecte de leurs informations ainsi que de leurs droits

d'opposition, grâce au Livret d'Accueil de l'ICO d'Angers. Les patients étaient également informés de l'existence du site internet <https://mesdonnees.unicancer.fr/>, où sont enregistrées toutes les données collectées des projets de recherches de l'ICO. Pour les patients ayant eu une injection après juin 2024, une non opposition a été tracée dans leur dossier médical après avoir reçu une note d'information (cf. annexe II).

La taille de l'échantillon s'élevait alors à 114 patients et 385 injections.

2. Recueil et gestion des données

Dans un premier temps, les critères d'éligibilité des patients puis la non opposition à la réutilisation de leurs données ont été vérifiés.

Le dossier patient informatisé sur le logiciel DxCare a permis la récupération de différentes données. Il s'agissait de données démographiques (*les initiales des patients, leurs sexes, leurs âges lors des injections*), ou de données médicales (*la douleur évaluée par l'EN (échelle numérique) la semaine avant le geste, le diagnostic étiologique des douleurs, les traitements des douleurs neuropathiques essayés et en cours, la présence ou non d'anticoagulants*). Par ailleurs, il s'agissait de données en lien avec les injections (*la dilution, le nombre d'unités injectées, le type d'analésie préventive, l'évaluation par l'EN de la douleur induite puis la durée d'efficacité*). Concernant la durée d'efficacité, celle-ci a été calculée au maximum jusqu'au 31 décembre 2025, date de fermeture de l'étude.

Pour finir, les questionnaires NPSI et PGIC (Annexe II), ont été récupérés soit dans les comptes rendus de consultations soit via les auto questionnaires remis en systématique au patient après l'injection. Les patients ont par la suite été partagés dans chaque cluster de symptômes grâce à l'algorithme créé par le Dr BOUHASSIRA et al (https://juliocesar9999apps.shinyapps.io/npsi_mobile/) (21).

Conformément au Code de la Santé Publique, les intervenants appelés à collaborer à l'étude ont été tenus au Secret Professionnel.

Les informations ont été stockées dans une base de données, via le logiciel REDCap, créée pour l'étude.

Une fois récupérées, celles-ci ont bénéficié d'une deuxième lecture par le Dr JUBIER-HAMON, et des modifications ont été apportées.

3. Objectifs et critères de jugements

L'objectif principal était d'évaluer et de comparer la satisfaction globale des patients quant à l'efficacité de la toxine botulique en injection sous-cutanée dans chaque cluster mis en évidence par le Pr BOUHASSIRA, dans la population traitée à l'ICO d'Angers. La satisfaction globale a été évaluée à l'aide du questionnaire "Patient Global Impression of Change", un à trois mois après les injections. La séparation des patients dans chaque cluster de douleur a été réalisée après analyse de leurs résultats au questionnaire NPSI.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité globale de la toxine, toujours grâce à l'analyse des PGIC, mais indépendamment des clusters. La durée d'efficacité en nombre de semaines a été évaluée suite à la récolte d'informations dans les courriers et à la comparaison des EVN la semaine précédant chaque injection.

Un autre objectif secondaire était de rechercher un ou des symptômes douloureux plus sensibles à la toxine botulique. Les réponses aux questionnaires NPSI avant et après injection ont alors été analysées, afin d'isoler les symptômes diminués de plus de 30% comparé au questionnaire NPSI initial.

La sécurité d'utilisation a également pu être analysée grâce au recueil des effets indésirables directement imputables à celle-ci avec l'aide de la classification NCI CTCAE.

Les techniques d'analgésie préventive ont été identifiées (crème lidocaïne/Prilocaine : EMLA ®, protoxyde d'azote (MEOPA ®) ou hypnose via séance ou casque de réalité virtuelle (HypnoVR

®) et leurs efficacités ont été évaluées grâce aux EVN (Échelle Visuelle Numérique) des patients pendant les injections, puis comparées entre-elles.

A noter que, devant des mécanismes d'altération neuronale encore mal élucidés, mêlant mécanismes inflammatoires, altération somatosensorielle et emballement du système nerveux autonome, (24-26) les patients atteints de Syndrome Douloureux Régional Chroniques ont été écartés afin d'être sûr d'interpréter correctement l'efficacité de la toxine botulique sur les douleurs purement neuropathiques. Ce d'autant que dans la classification ICD11 (international classification of diseases 11th revision), l'item douleur chronique sépare le SDRC (MG 30.04) de la douleur neuropathique chronique (MG 30.5). (27)

4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane, le minimum, le maximum, la moyenne et l'écart-type et comparées à l'aide d'un test de Welch ou de Kruskal-Wallis, selon ce qui était approprié. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité de la variable et comparées à l'aide d'un test de Chi-2 ou de Fisher, selon ce qui était approprié.

L'évolution, au fil des injections, des résultats des PGIC et de la douleur à l'injection a été illustrée par des swimmer plot. L'évolution des réponses aux questionnaires NPSI a été illustrée par des diagrammes de Sankey.

Les différences entre les réponses aux items du questionnaire NPSI entre les différentes injections et le niveau basal ont été comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon apparié.

Pour les tests comparatifs, le seuil de significativité était fixé à 5%.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population

1.1. Description de la population globale

a) Flow Chart

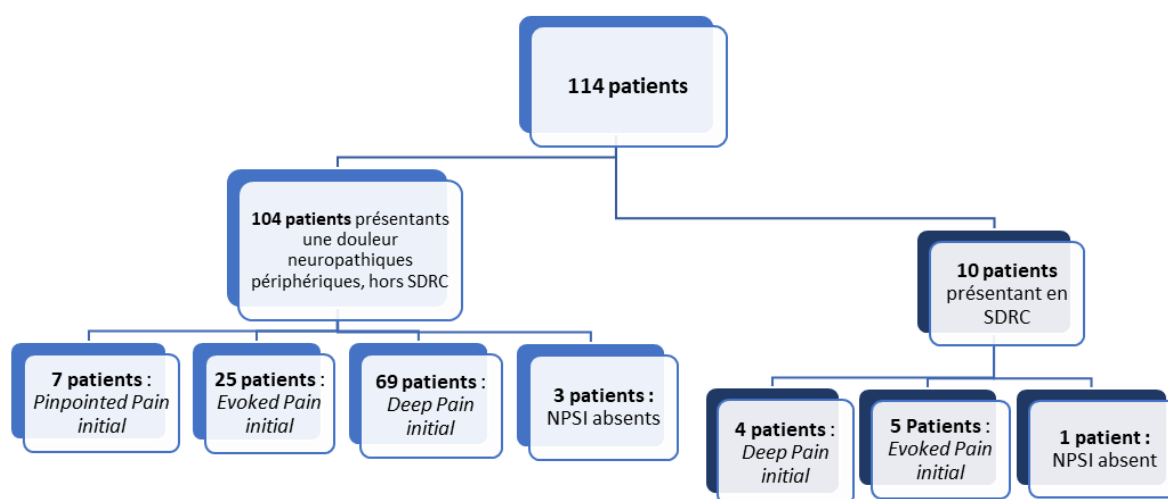


Figure 1 : Flow Chart

L'échantillon était initialement composé de 114 patients. Les 10 patients traités pour SDRC ont été séparés. 4 patients au total n'ont pas pu être départagés en cluster par manque d'informations précises sur leurs symptômes. 3 de ces patients étaient traités pour douleurs neuropathiques et 1 patient pour SDRC. Ces patients n'ont donc pas pu être analysés dans les clusters, mais ont pu être utilisés pour l'analyse globale des PGIC.

b) Ages et Sexes

La population était essentiellement féminine (74,6%), expliqué notamment par une prise en charge importante des cancers du sein à l'ICO d'Angers. L'échantillon était donc composé de 85 femmes pour 29 hommes. Le groupe de patients traités pour SDRC était composé de 5 hommes et 5 femmes, et les 4 patients manquant pour l'analyse selon les clusters étaient 3 femmes et 1 homme. (cf Tableau I.I)

En termes d'âge, la population était homogène.

Parameter	All (n=114)
Age	
Mean (sd)	57,8 (14,7)
Median (min-max)	58,5 (19,7-95,0)
Sexe	
Homme	29 (25,4%)
Femme	85 (74,6%)

Tableau I.I : âges et sexes de la population globale (suite Annexe IV)

c) Etiologies des douleurs

Parameter	All (n=114)
Etiologie	
Cancer	50 (43.9%)
Post chirurgie	42 (84.0%)
Evolution locale du cancer	6 (12.0%)
Post chimiothérapie	1 (2.0%)
Post radiothérapie	1 (2.0%)
Autre	64 (56.1%)
Post chirurgie	40 (62.5%)
Zona	10 (15,6%)
SDRC	10 (12,5%)
Lomboradiculalgie	2 (3,1%)
Neuropathie petites fibres sur Gougerot Sjogren	1 (1,6%)
Névrалgie faciale	1 (1,6%)
Parsonage turner	1 (1,6%)
Etiologie non retrouvée	1 (1,6%)

Tableau I.II : Etiologies douloureuse de la population globale (suite Annexe IV)

Concernant les étiologies des douleurs (cf Tableau I.II), la population était plutôt uniforme, avec environ 50% des étiologies en lien avec le cancer et 50% non en lien avec le cancer. Les étiologies post-chirurgicales étaient également réparties de manière homogène entre ces deux groupes.

De manière globale, il existe une part plus importante de douleurs traitées en lien avec une prise en charge chirurgicale.

d) Répartitions en cluster

Parameter	All (n=114)
Cluster	
Evoked pain	30 (27.3%)
Pinpointed pain	7 (6.4%)
Deep pain	73 (66.4%)
Nb. NA	4 (-)

Tableau n°I.III : répartition de la population globale en cluster (suite Annexe IV)

Les répartitions en cluster étaient inégales, avec une grande majorité de patients faisant partie du groupe Deep Pain (66,4%). (Cf Tableau n°1.3)

1.2. Description de la population selon chaque cluster

La répartition des étiologies dans chaque cluster était homogène. (cf Tableau II)

En moyenne, les patients ont été suivis 16 mois, sans différence significative dans les différents clusters : 17 mois en moyenne pour le cluster Deep Pain, 16,9 mois pour le cluster Evoked Pain et 14,9 mois pour le cluster Pinpointed Pain.

La répartition des étiologies dans chaque cluster était homogène. (cf Tableau II)

Lors de cette étude, les 114 patients ont reçu plusieurs injections avec une médiane à 2 (min 1- à max 12) (cf Tableau II).

Parameter	Deep (n=73)	pain Pinpointed (n=7)	pain Evoked (n=30)	pain
Etiologies				
Cancer	37 (74%)	4 (8%)	9 (18%)	
Post chirurgie	32 (86.5%)	3 (75.0%)	7 (77.8%)	
Evolution locale	4 (10.8%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	
Post chimiothérapie	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Post radiothérapie	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
Non Cancer	36 (60%)	3 (5%)	21 (35%)	
Post chirurgie	27 (75%)	1 (33.3%)	9 (42,8%)	
Zona	3 (8,3%)	1 (33.3%)	4 (19%)	
SDRC	4 (11,1%)	0 (0.0%)	5 (23,9%)	
Lomboradiculalgie	1 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (4,7%)	
Neuropathie petites fibres	0 (0 %)	0 (0,0%)	1 (4,7%)	
Nevralgie trigéminal	1 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0.0%)	
Parsonage turner	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	
Etiologie non retrouvée	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,7%)	
Nb. Injections				
mean (sd)	3.4 (2.5)	3.3 (2.6)	3.4 (2.6)	
median (min - max)	2.0 (1.0 - 12.0)	2.0 (1.0 - 8.0)	2.0 (1.0 - 10.0)	
Suivi depuis la 1e injection (mois)				
mean (sd)	17.0 (10.7)	16.9 (9.6)	14.9 (11.5)	
median (min - max)	16.1 (1.0 - 36.6)	20.0 (0.5 - 29.3)	12.3 (0.0 - 36.1)	

Tableau II : Suite Description de la population en cluster.

2. Caractéristiques des injections

2.1. Zones corporelles traitées

Lors de cette étude, les 114 patients ont reçu plusieurs injections avec une médiane à 2 (min 1- à max 12) (cf Tableau II).

Au total 385 injections ont été réalisées.

Comme le montre la Figure 2, les zones corporelles injectées étaient hétérogènes et larges. La majorité des zones traitées concernaient les seins, les zones axillaires et sous-axillaires ainsi que les cicatrices des lambeaux grand dorsaux, en lien avec la chirurgie du cancer.

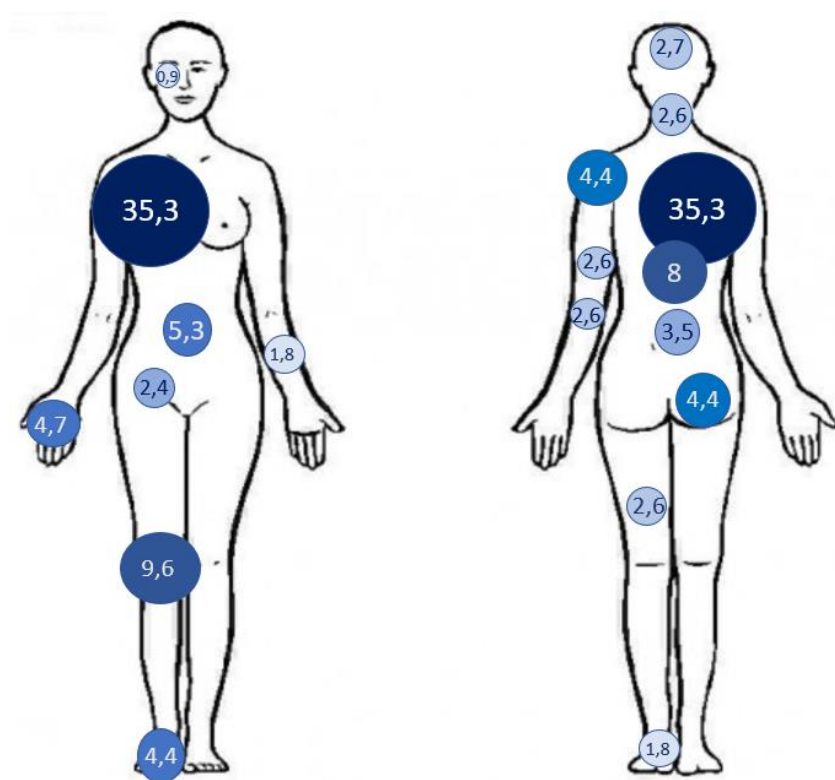


Figure 2 : Zones d'injections corporelles de la toxine, en pourcentage.

35,3% : mammaire/axillaire/grand-dorsale (chirurgie cancer du sein), 9,6% : genou, 8% : dos, 5,3% : abdomen, 4,7% : mains, 4,4% : épaule, 4,4% : fesses et zone coccygienne, 4,4% : pied, 3,5% : lombaire, 2,7% : crâne, 2,6% : cuisse, 2,6% : cervicale, 2,6% : bras, 2,6% : coude, 2,4% : inguinal, 1,8% : talon et cheville, 1,8% : avant-bras, 0,9% : visage

2.2. Dilution de la toxine

A partir de juillet 2024, les dilutions ont été pour la plupart modifiées, passant de 50 UI/ml (pour 77,9% des injections) à 25 UI/ml (pour 21,6%). Un patient aurait reçu 1 injection avec une dilution à 100 UI/ml, probablement une erreur, mais notée comme tel dans le dossier.

2.3. Traitements antérieurs et traitements en cours à la première injection

Traitements à visée neuropathique	Antérieur	En cours
Non	0 (0%)	25 (21,9%)
Oui	114 (100%)	89 (78,1%)
Antidépresseurs		
Non	20 (17.5%)	44 (49.4%)
Oui	94 (82.5%)	45 (50.6%)
Antiépileptiques		
Non	24 (21.1%)	54 (60.7%)
Oui	90 (78.9%)	35 (39.3%)
TENS		
Non	48 (42.1%)	66 (74.2%)
Oui	66 (57.9%)	23 (25.8%)
RTMS		
Non	98 (86.0%)	81 (91.0%)
Oui	16 (14.0%)	8 (9.0%)
Patch de Capsaïcine		
Non	4 (3.5%)	48 (53.9%)
Oui	110 (96.5%)	41 (46.1%)
Versatis		
Non	1 (0.9%)	52 (58.4%)
Oui	113 (99.1%)	37 (41.6%)
Traitements non médicamenteux		
Non	20 (17.5%)	50 (56.2%)
Oui	94 (82.5%)	39 (43.8%)

Tableau III: traitements antérieurs et concomitants à la première injection. (suite Annexe IV)

Tous les patients, sans exception, avaient eu des traitements pour leurs douleurs neuropathiques, avant l'essai de toxine botulique (cf. Tableau III).

Pour une majorité de patients (78%), des traitements à visée neuropathique étaient également en cours pendant le traitement. En effet, 46,1% étaient traités par QUTENZA en concomitance, 50,6% prenaient au moins un antidépresseur, 39,3% un antiépileptique, 25,8% utilisaient un appareil de NeuroStimulation Electriques Transcutanée (TENS), 41,6% utilisaient des patchs de VERSATIS et 9% de la population avaient un traitement concomitant par Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS).

Il existait seulement 4 patients n'ayant pas eu de traitement par Qutenza, soit parce que la zone ne pouvait être traitée, si le patient était allergique à la capsaïcine ou si le patient avait refusé ce traitement, principalement devant les effets indésirables potentiels de celui-ci (cf. Tableau III).

3. Analyses selon les objectifs

3.1. Efficacité selon les PGIC

a) Selon chaque cluster après la première injection

En regardant les impressions de changement dans chaque cluster, il a été observé un PGIC > 33% (changement jugé notable ou plus pas le patient) chez 34,7% des patients Deep pain, 32% des patients Evoked Pain et 57,1% des patients Pinpointed Pain après la première injection, sans différence significative entre chaque groupe.

Concernant les PGIC >50% (amélioration jugée significative par le patient), ceux-ci ont été rapporté par 21,7% des patients Deep Pain, 24% des patients Evoked Pain et 14,3% des patients du groupe Pinpointed Pain. Toujours sans différence significative.

Parameter	Deep pain (n=69)	Evoked pain (n=25)	Pinpointed pain (n=7)	P- value
PGIC				NS
No change (or condition has got worse)	11 (15.9%)	6 (24.0%)	1 (14,3%)	
Almost the same, hardly any change at all	10 (14.5%)	3 (12%)	1 (14,3%)	
A little better, but no noticeable change	8 (11.6%)	4 (16%)	0 (0.0%)	
Somewhat better, but the change has not made any real difference	11 (15.9%)	3 (12%)	0 (0.0%)	
Moderately better, and a slight but ,noticeable change	9 (13.0%)	2 (8%)	3 (42,8%)	-
Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference	11 (15.9%)	5 (20%)	1 (14,3%)	-
A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference	4 (5.8%)	1 (4%)	0 (0.0%)	-
Unknown	5(7.2%)	1 (4%)	1 (14,3%)	

Tableau IV : PGIC selon les clusters après la première injection (3 NPSI non connu)

b) Efficacité globale après les trois premières injections

Des PGIC > 33% ont été retrouvés chez 35,5 % des patients après la première injection, 42,1% des patients après la deuxième et 36,7% des patients après la 3ème injection. Concernant les taux de PGIC >50%, ceux-là concernaient 22,1% des patients à la première injection, 31,3% à la deuxième et 26,5% à la troisième. (cf Tableau V)

A l'inverse, le taux de PGIC<33% tend à diminuer avec la répétition des injections (57.4%, 36.1% puis 26.5% à la troisième).

A noter, 5 patients (4,8%) ont eu une efficacité jugée importante (PGIC à 76-100%) voire une disparition de leur douleur dès la première injection, 8 patients (9,6%) ont rapporté cette efficacité dès la deuxième injection et 5 (10,2%) après la troisième.

Parameter	1ère injection (N=104)	2ème injection (N=83)	3ème injection (N=49)
No change (or condition has got worse)	19 (18,2%)	12 (14,5%)	2 (4.1%)
Almost the same, hardly any change at all	14 (13,4%)	6 (7,2%)	5 (10.2%)
A little better, but no noticeable change	13 (12,4%)	4 (4,8%)	3 (6,1%)
Somewhat better, but the change has not made any real difference	14 (13,4%)	8 (9,6%)	3 (6,1%)
Moderately better, and a slight but ,noticeable change	14 (13,4%)	9 (10,8%)	5 (10.2%)
Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference	18 (17,3%)	18 (21,7%)	8 (16.3%)
A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference	5 (4,8%)	8 (9,6%)	5 (10.2%)
Unknown	7 (6,7%)	18 (21,7%)	18(36.7%)

Tableau V : PGIC selon les injections. (Diagramme de Flux en Annexe IV)

La figure 3 illustre les modifications de PGIC suite aux différentes injections chez tous les patients, y compris ceux suivis sur 3 ans. Une tendance à l'augmentation de l'impression de changement sur la durée totale de l'étude est alors visible.

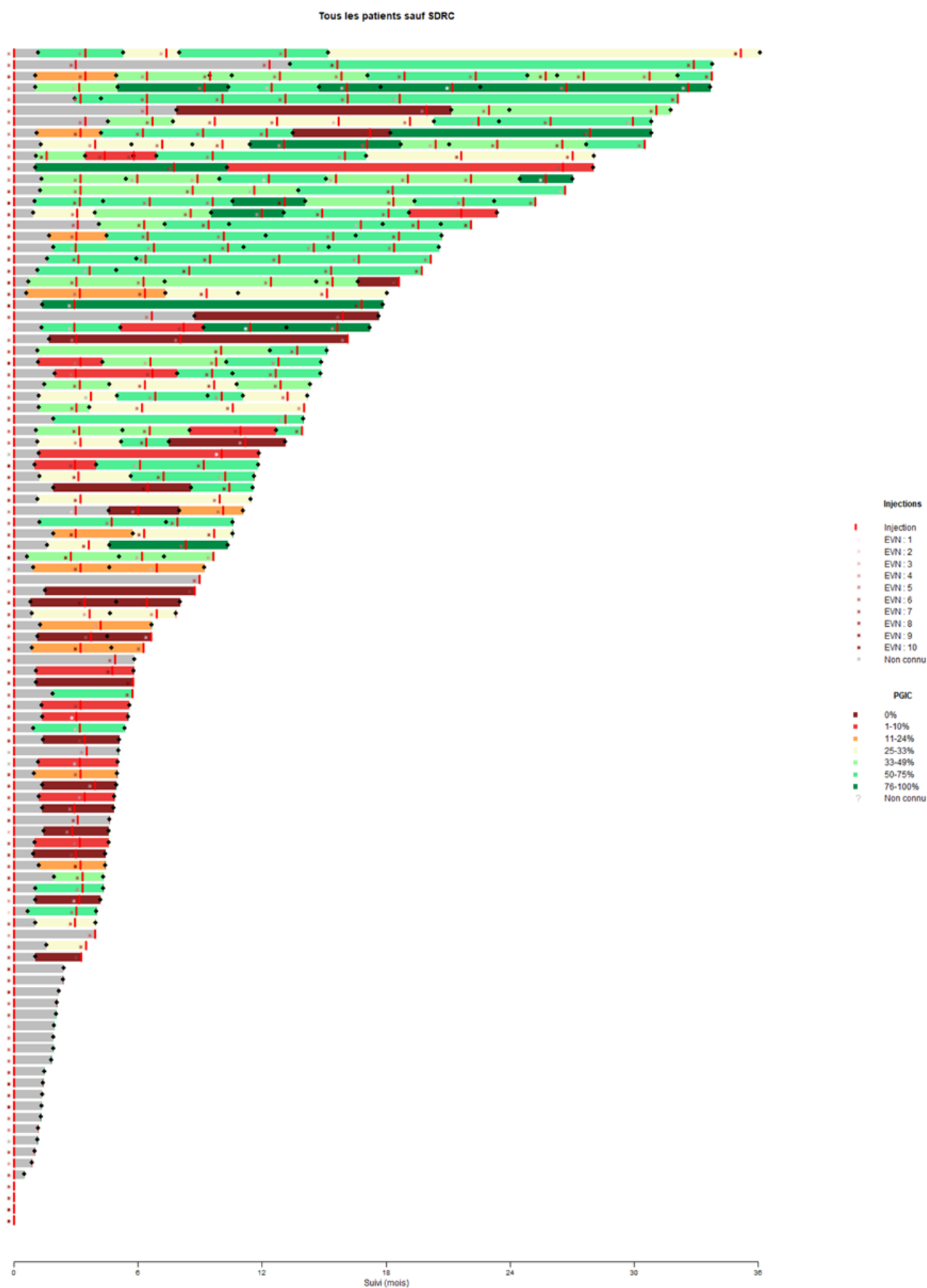


Figure 3 : Swimmer Plot de l'évolution globale des PGIC sur l'ensemble de l'étude, hors SDRC

3.2. Evolution des NPSI, par symptôme.

Lors de la comparaison des intensités de chaque symptôme composant le NPSI par rapport au NPSI initial des patients (Annexe V), il est retrouvé une différence significative dans la diminution des impressions d'étau (p value : 0,03), de compression (p value : 0,02), de brûlure (p value : 0,005) et de picotement (p value : 0,01) à la première injection. A la deuxième injection, l'effet sur les picotements n'est plus retrouvé, par contre, l'effet sur les sensations d'étau, de compression et de brûlure persiste (p values respectives à 0,03, 0,02 et 0,02), et une diminution significative des décharges électriques apparaît (p value : 0,05). Après la 3ème injection, comparé au NPSI basal, la diminution des sensations d'étau et de compression ne sont plus significatives, par contre, la diminution des sensations de brûlure est toujours présente de façon hautement significative (p value à 0,001) et il est également retrouvé une diminution des sensations de coups de couteau (p value : 0,01) et de picotement (p value : 0,01). De plus, il est observé une diminution persistante du temps où la douleur spontanée est présente dans la journée (p value à 0,08 à la première injection, 0,02 à la deuxième 0,007 à la troisième) et une diminution du nombre de crises douloureuses à partir de la deuxième injection (tendance significative à la deuxième injection (p value à 0,06) et diminution significative à la troisième injection (p value à 0,02)).

A noter, aucun soulagement de l'allodynie au frottement ou au froid n'a été observé.

En se focalisant sur les symptômes prépondérants des clusters du Pr Bouhassira, il existe une diminution significative des symptômes étau et compression (Deep Pain) qui se maintient à la répétition des injections. Concernant ceux des clusters Evoked Pain, il est observé une tendance à la diminution des sensations de décharges électrique à la première injection, qui devient significative à partir de la deuxième injection, ainsi qu'une tendance significative à la diminution de l'allodynie à la pression (p value à 0,06) et une diminution des sensations de coups de couteau à partir de la troisième injection. Pour finir, en ce qui concerne les symptômes Pinpointed Pain, il est constaté une diminution significative des symptômes de picotement (p value à 0,01), qui

ne persiste pas à la deuxième injection mais qui est de nouveau retrouvée à la troisième injection (p value : 0,01), et plutôt une stabilité des symptômes de fourmillements.

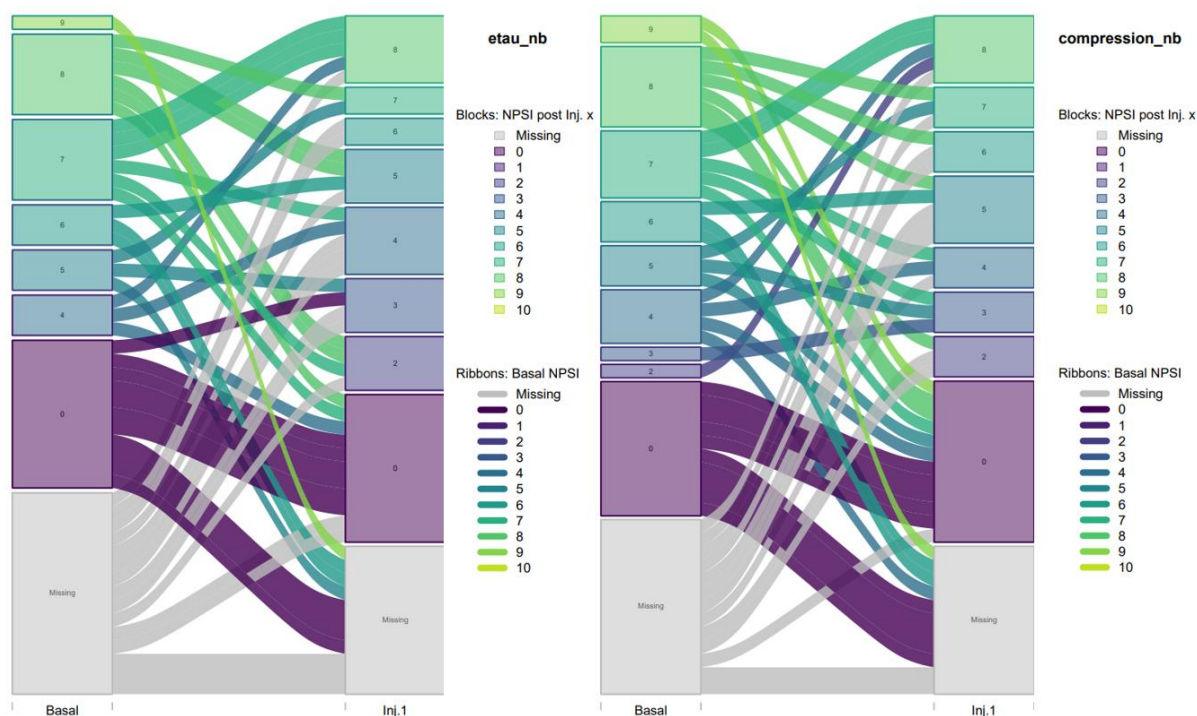


Figure 4 : Diagramme de Flux des sensations d'étau et de compressions (symptômes principaux des clusters Deep Pain) entre le NPSI basal et celui après la première injection. (suite en Annexe V)

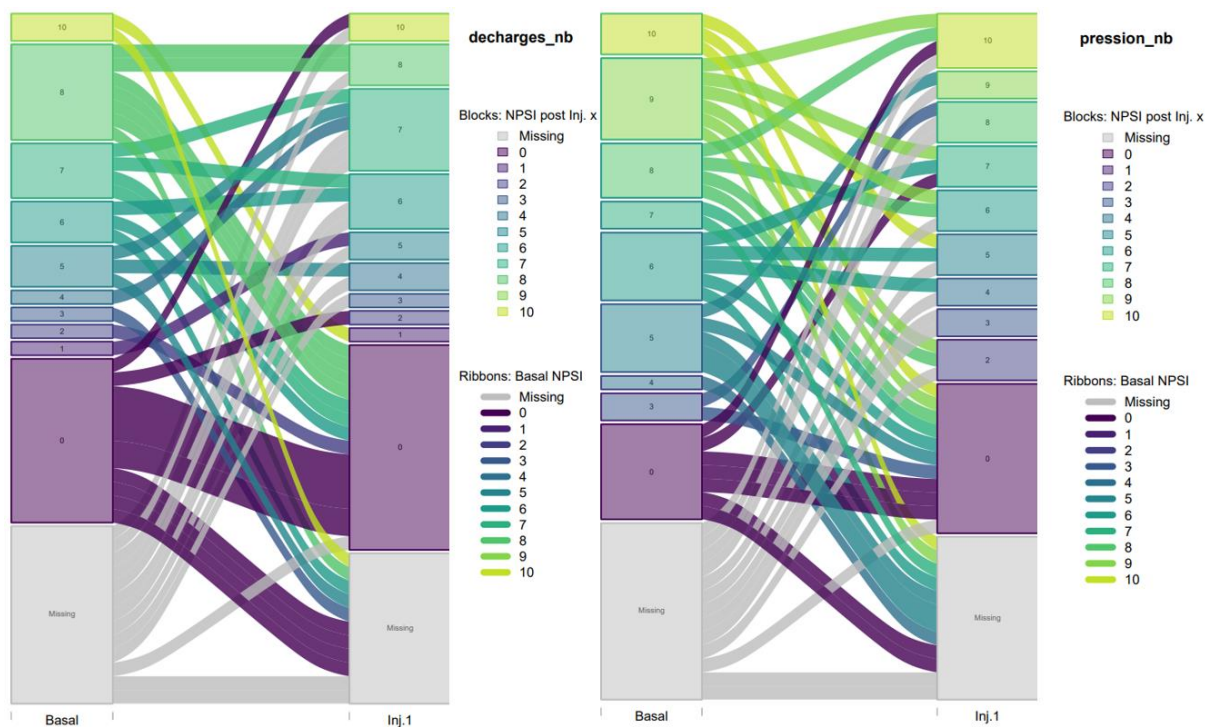


Figure 5 : Diagramme de Flux des sensations de décharge électrique et d'allodynie à la pression (symptômes principaux des clusters Evoked Pain) entre le NPSI basal et celui après la première injection. (suite en Annexe V)

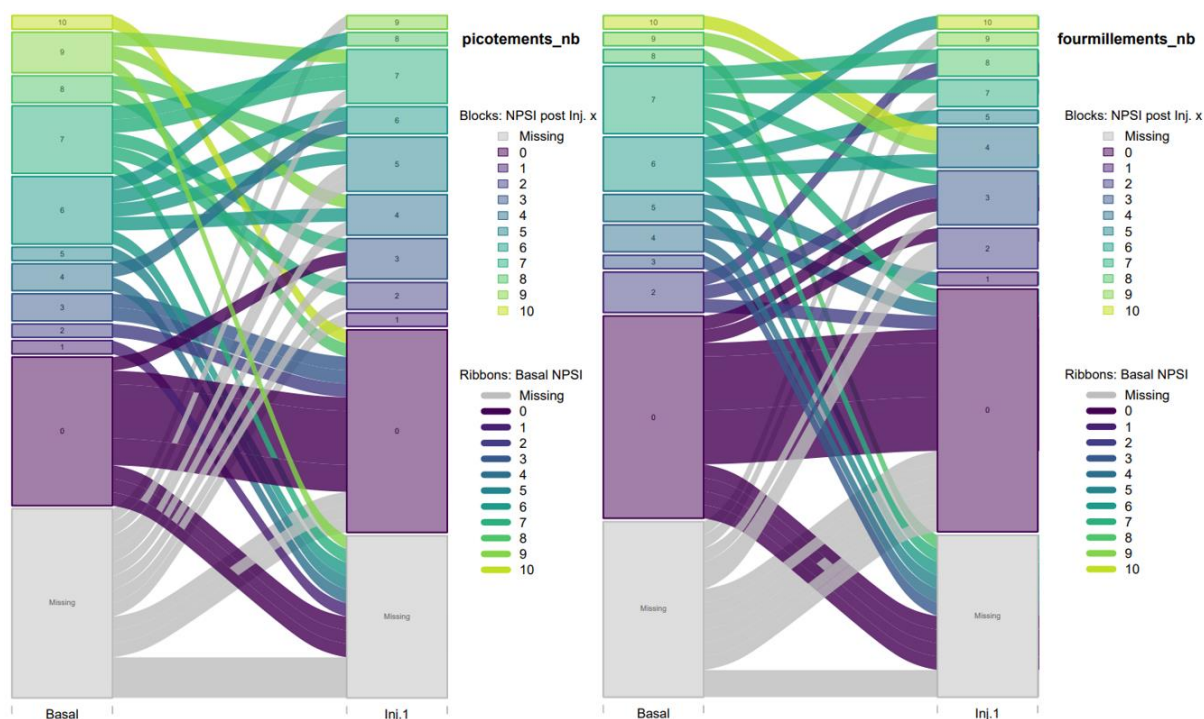


Figure 6 : Diagramme de Flux des sensations de picotements et de paresthésies (symptômes principaux des clusters Pinpointed Pain) entre le NPSI basal et celui après la première injection. (suite en Annexe V)

3.3. Temps d'efficacité

<i>Durée d'efficacité du traitement (semaines)</i>	
mean (sd)	13.5 (23.8)
median (min - max)	8.0 (0.0 - 208.0)

Tableau VI: Durée d'efficacité

La durée moyenne d'efficacité retrouvée dans l'étude était de 13 semaines (Tableau VI) avec une durée d'efficacité minimale de 0 et une durée maximale de 208 semaines.

Pour 8 patients, l'efficacité a perduré au moins jusqu'au 31 décembre 2024. Correspondant à une efficacité de plus de 2 ans pour 4 d'entre eux, de plus de 3 ans pour 2 d'entre eux et de plus de 4 ans pour le dernier (un des premiers patients à avoir été traité par toxine botulique à l'ICO d'Angers).

3.4. Effets indésirables

En dehors de la douleur, présente chez tous les patients (seulement 9 injections chez 6 patients différents n'ont provoqué aucune douleur), peu d'effets indésirables ont été mis en évidence dans cette étude (Tableau VII). En effet, il a été répertorié une sensation d'engourdissement pendant plusieurs semaines chez un patient, un déficit moteur transitoire chez 2 patients, des contractures musculaires paradoxales et transitoires chez 1 patient, une allodynie chez 1 patient et des troubles proprioceptifs chez 1 autre patient. De manière plus fréquente, il a été rapporté une asthénie prononcée de quelques jours après 7 des injections, chez 6 patients différents.

Effet indésirable rapporté	Nombre d'injections
Douleur	376
Fatigue	7 (6 patients)
Déficit moteur	4 (2 patients)
Contracture	1
Trouble proprioceptif	1
Allodynie 3 jours	1

Tableau n°VII : Effets indésirables retrouvés.

3.5. Comparaison des techniques d'analgésie préventive

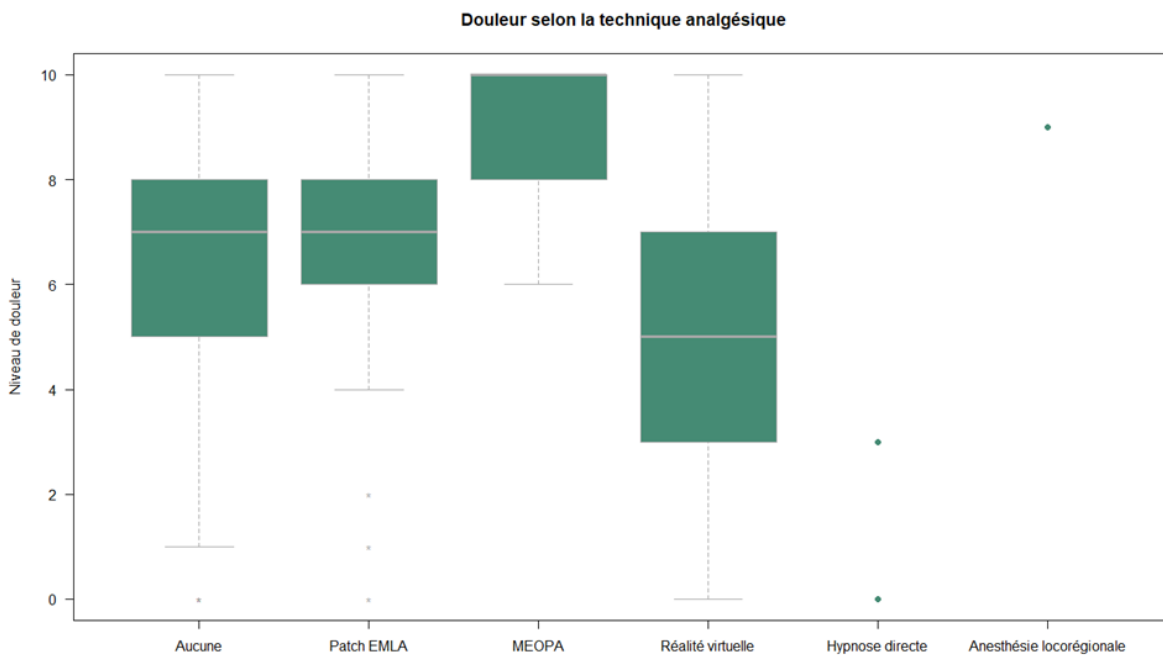


Figure 7: Douleur à l'injection selon les techniques d'analgésie utilisées

Comme le montre la figure 7, en comparant les différentes techniques d'analgésie préventive il a été montré une meilleure efficacité antalgique du casque de réalité virtuelle. En effet, il existe une différence significative, avec une douleur à l'injection diminuée comparativement aux autres techniques, mais également en comparaison avec l'absence de technique d'analgésie.

L'utilisation de la crème lidocaïne/Prilocaine (EMLA®) n'a pas montré une diminution significative de la douleur selon l'EVN, comparé à une absence d'analgésie préventive.

Il semble exister une douleur significativement plus importante après l'utilisation de protoxyde d'Azote (MEOPA®) en tant que technique d'analgésie.

DISCUSSION

1. Forces et limites de l'étude

1.1. Forces de l'étude

Une des principales forces de cette étude repose sur le nombre de patients étudiés, 114 au total et 385 injections. Il y avait peu de données manquantes avec de nombreux questionnaires remplis (334 PGIC, 382 NPSI), et récupérés.

L'analyse principale s'appuyait sur des données quantitatives, donc objectives.

Une double lecture par le Dr JUBIER-HAMON a permis de minimiser les erreurs de reports de données ainsi que de réduire le risque de subjectivité.

Les injections ont toutes été réalisées avec la même méthode, ce qui assure leur reproductibilité.

Toutes les injections ont été réalisées conformément aux recommandations SFETD à partir de 2020, bien que hors AMM, puis dans un second, selon le protocole CPC (Cadre de prescription compassionnelle) (28) après sa mise en vigueur à partir du 25 avril 2024 .

Le choix de l'utilisation des PGIC pour l'analyse de l'efficacité du traitement a été fait afin d'inclure le facteur multidimensionnel présent dans les douleurs chroniques, facteur que l'on ne retrouve pas avec l'analyse des douleurs par EVN.

De plus, les critères d'intégration à l'étude étaient très inclusifs, ce qui a permis d'analyser tous les patients traités à l'ICO. Notamment, les patients dont les douleurs étaient causées par des rechutes néoplasiques, patients souvent exclus des études (12,21).

Les statistiques ont été réalisées par une statisticienne de l'ICO d'Angers avec la base de données REDcap.

1.2. Limites de l'études

Malheureusement, cette étude regroupe de nombreux biais.

L'étude a été menée en partie de manière rétrospective sur 4 ans, et donc regroupait les limites spécifiques à ce type d'étude. En effet, il existait des données manquantes dans certains dossiers et une hétérogénéité dans la tenue de certains items.

Bien que limitée par la double lecture des récupérations de données, il existe une part d'interprétations de ces dernières sur lecture des courriers, concernant la durée d'efficacité mais aussi certains PGIC (<1% des PGIC concernés).

Les questionnaires étaient pour la plupart remplis en totalité, néanmoins, il existe chez certains patients des confusions possibles entre la douleur traitée et leur douleur globale lors du remplissage. Il a plusieurs fois été retrouvé des réponses paradoxales entre le remplissage des questionnaires et les réponses du patient dans les comptes-rendus de consultations.

Les NPSI initiaux recueillis dans cette étude, étaient les NPSI avant la première injection de toxine botulique, et non les NPSI initiaux des patients vierges de tout traitement. Pour rappel, ces données sont difficiles à obtenir chez les patients suivis en structures douleurs, puisqu'étant des structures de niveau 2, impliquant d'avoir déjà eu recours à des traitements lors de leur prise en charge en niveau 1. (29)

Comme dit précédemment, le choix de prendre en compte le PGIC en tant qu'évaluation de l'efficacité semble être un point fort, néanmoins limite la comparabilité aux autres études, se basant plutôt sur l'EVN des patients.

La population possède des caractéristiques non homogènes. Il est notamment retrouvé une majorité de femmes traitées, dans un contexte de douleurs neuropathiques post-chirurgicales. De plus, la répartition dans les clusters montre une grande majorité de patients dans le cluster Deep pain, et seulement 7 patients étaient dans le groupe pinpointed pain, groupe plutôt résistant à la toxine selon l'étude du Dr BOUHASSIRA de 2021 (21).

A été pris en compte l'utilisation précédente ou concomitante des traitements locaux des douleurs neuropathiques, la rTMS, ainsi que les traitements médicamenteux systémiques par

antidépresseurs et antiépileptiques. Néanmoins, il n'a pas été spécifiquement isolé des dossiers la prise d'opiacés et notamment du Tramadol, utilisé dans ce type de douleur (30). Cependant cette précision n'aurait pas modifié les résultats de l'étude.

2. Modification de la toxine en cours d'étude

En l'absence d'AMM pour les douleurs neuropathique sur toutes les toxines botuliques de type A, et pour des raisons de praticité de conservation, il a été utilisé, jusqu'à mi 2024, la toxine botulique du laboratoire MERTZ, avec une dilution de 50 UI/mL. Par la suite, le protocole CPC (28) imposait l'utilisation de la toxine du laboratoire ABBVIE, avec une dilution de 25 UI/mL, déjà utilisée pour le traitement de la dyshidrose, en nappage sous-cutané. Cela explique donc les différences de dilutions retrouvées dans l'étude.

3. Respect du cadre des recommandations.

Pour rappel, le traitement des douleurs neuropathiques périphériques par toxine botulique s'intègre dans un cadre de Prescription Compassionnelle, régulée par l'ANSM depuis avril 2024 (28), et créée à partir des recommandations françaises de la SFETD de 2020 (2).

Selon ce cadre, le traitement est possible si les douleurs sont chroniques (plus de 6 mois), si la surface à traiter est $<$ ou $=$ à 240 cm² et si les douleurs sont insuffisamment soulagées ou réfractaires aux autres traitements des douleurs neuropathiques.

Les critères globaux ont été respectés et tous les patients ont précédemment été traités par au moins 2 lignes de traitements.

4. Questionnaire NPSI et formation des clusters

4.1. Questionnaire NPSI

Le questionnaire NPSI a été créé en 2003 (31) en tant qu'outil d'aide pour évaluer l'efficacité des traitements en fonction des tableaux sensitifs des patients, rappelant ainsi la palette symptomatique hétérogène des patients souffrants de douleurs neuropathiques. Ce questionnaire a été initialement pensé pour améliorer les prises en charge thérapeutiques dans le cadre d'une médecine personnalisée.

Après avoir listé un certain nombre de symptômes, des médecins français et belges ont présenté cette liste à un groupe de patient, leur demandant de coter l'intensité de chaque symptôme de 0 à 10. Ils ont par la suite demandé à chaque patient quels étaient les symptômes qui leur semblaient les moins pertinents. En retirant les symptômes en question, il a été retenu une liste de 10 symptômes (brûlure, étai, compression, décharges électriques, coups de couteau, allodynie à la pression, allodynie au frottement, allodynie au froid, picotement et fourmillement) ainsi que 2 questions sur le nombre et la temporalité des crises douloureuses. (Annexe II)

La validité du NPSI a été montrée par comparaison avec un examen clinique rapporté par un médecin qui n'avait pas connaissance du NPSI du patient et qui retrouvait des résultats jugés significativement similaires.

La sensibilité au changement a également été démontrée dans cette même étude.

Son utilisation au fil du temps permet alors de suivre et d'observer des modifications précises de chaque symptôme après traitement. Néanmoins, il n'a pas été retrouvé d'étude prouvant que son résultat numérique global serait d'un intérêt particulier pour le suivi des douleurs.

4.2. Formation des Clusters

La mise en évidence de sous-groupe de patients basés sur l'identification de combinaisons spécifiques de symptômes a été montrée puis prouvée par des études conduites par le Pr BOUHASSIRA et son équipe, respectivement en 2014 et 2021 (20,21).

A été mis en évidence 3 groupes distincts. Le premier groupe, cluster 1, regroupe les "douleurs précises" (pinpointed pain) caractérisées par des scores importants de paresthésies et dysesthésies. Le deuxième groupe, le cluster 2, appelé "douleurs évoqués" regroupe les patients avec des scores de douleurs provoquées et paroxystiques importantes (décharges électriques, coups de couteau et les douleurs provoquées). Pour finir, le 3ème cluster est appelé "douleurs profondes" et correspond à des scores élevés de sensation d'étau et/ou de compression.

5. Discussion autour des résultats et comparaison à la littérature

5.1. Efficacité selon un phénotype clinique

L'hypothèse d'une efficacité de la toxine dépendante d'un phénotype sensoriel s'est avancée dans certaines études (21). Le Pr BOUHASSIRA et son équipe avaient plus particulièrement mis en évidence que le groupe clinique Pinpointed pain était moins réceptif au traitement par toxine (21).

Malheureusement, dans cette étude, il n'a pas été possible de conclure à une efficacité supérieure de la toxine botulique pour un phénotype douloureux particulier puisque 66% de la population avait un phénotype "Deep Pain" et seulement 6% était dans le cluster "Pinpointed Pain". Une des hypothèses pouvant expliquer cette tendance, est l'utilisation de la toxine en tant que dernière ligne de traitement, et notamment après un traitement par Patch de capsaïcine. Il est en effet possible que les patients non répondeurs ou de manière partielle à la capsaïcine aient un phénotype douloureux plutôt Deep Pain, avec des douleurs initiales principalement à type d'étau et de compression, ou bien que le traitement par patch de capsaïcine soit moins efficient sur ce type de symptômes. Certaines études soulèvent en effet une efficacité significative des patches de capsaïcine sur l'hyperalgésie à la piqure ou au froid, symptômes plutôt retrouvés dans le cluster clinique "Evoked Pain" (44).

En analysant les différents symptômes constituant nos NPSI suite aux injections, il a été mis en évidence une diminution hautement significative des sensations de brûlure, retrouvé dans les trois clusters, et qui se maintenait à la répétition des injections.

De manière également significative, les sensations d'étau et de compression étaient soulagées dès la première injection, et ce soulagement persistait à la répétition des injections. Bien évidemment, ces symptômes étant plus présents dans les groupes cliniques "Deep Pain", majoritaire dans la population de cette étude, ces résultats sont à prendre avec prudence.

Néanmoins, en analysant les symptômes principaux du cluster "Evoked Pain", à savoir les sensations de coups de couteau, les sensations de décharges électriques et l'allodynie à la pression ; une tendance à la diminution des décharges électrique à la première injection devenait significative à partir de la deuxième injection, et il a été remarqué une tendance significative à la diminution de l'allodynie à la pression. Les sensations de coups de couteau, elles, n'étaient soulagées qu'à partir de la troisième injection.

En s'intéressant aux symptômes principaux des clusters "Pinpointed Pain", de manière inconstante (seulement à la première et troisième injection), les sensations de picotement étaient soulagées, comparé au NPSI initial. Quant aux paresthésies, celles-ci ne semblaient pas évoluer.

A la première injection donc, l'efficacité retrouvée sur les symptômes composant majoritairement les clusters "Deep Pain" et "Evoked Pain" pourraient se rapprocher des résultats de l'étude du Pr BOUHASSIRA et son équipe de 2020 (21).

Ces résultats se rapprochent également de ceux d'autres études, qui retrouvaient un effet significatif sur les douleurs paroxystiques comme les sensations de décharges électriques et l'allodynie au toucher ou au frottement (11,12). Ceux-là avaient par ailleurs mis en évidence un effet moindre sur l'allodynie au froid, également retrouvée dans notre étude.

Ces données nous amènent à penser que certains profils douloureux seraient plus répondeurs à la toxine botulique, possiblement en lien avec une atteinte préférentielle de certaines fibres neuronales ou aux mécanismes lésionnels. Pour rappel, il existe plusieurs types de fibres neuronales sensibles : les grosses fibres, myélinisées et d'influx plus rapides (fibres I et II), les

fibres nerveuses de moyen calibres, myélinisées (fibres A β), les fibres de petits calibres peu myélinisées (A δ) et les fibres non myélinisées, de petits calibres (fibre C). Alors que les grosses fibres intègrent plutôt la sensibilité profonde proprioceptive, les fibres de moyens calibres vont plutôt s'occuper de la sensibilité mécanique, c'est-à-dire la sensibilité au toucher, à la pression et aux vibrations. Quant aux petites fibres, celles-ci vont véhiculer des informations nociceptives et thermique (6,45,46). Plus précisément, les fibres A δ , véhiculerait des informations thermiques des températures <25°C et >45°C, ainsi que les informations nociceptives mécanique ; et les fibres C permettrait l'intégration des informations thermiques >35°C et <5°C, ainsi que des informations nociceptives polymodales (mécanique, thermique et chimiques) (45). Il a été avancé par certaines études (12) que la préservation des petites fibres, avec notamment des profils cliniques ayant gardé une sensibilité thermique intègre, était corrélée à une meilleure efficacité de la toxine botulique. Pour étayer cette idée, des biopsies cutanées avaient été réalisées et montraient une préservation des petites fibres. Néanmoins, ces résultats sont à prendre avec précaution car les biopsies avaient été réalisées uniquement sur les zones douloureuses des patients, sans comparatifs sur zone saine (12).

Bien que l'hypothèse de profils cliniques mieux répondeurs (Evoked et Deep Pain) soit avancée ; l'efficacité sur un panel large de symptômes, et notamment sur les picotements, plutôt retrouvés dans les clusters Pinpointed Pain, nous laisse penser qu'il ne faut pas être trop obtus dans la stratégie thérapeutique de nos patients, et donc s'autoriser à proposer cette thérapeutique en cas d'échec des premières lignes recommandées

5.2. Efficacité globale des injections sous-cutanées de toxine botulique

Dans cette étude, l'impression de changement était notable dès la première injection (plus de 35% de patients rapportaient un PGIC>33%) et était amplifiée par la seconde (42,1%). Tous les patients n'ont pas reçu de troisième injection. En effet, dès lors qu'ils étaient complètement soulagés à la première ou la seconde injection, il n'y a pas eu lieu de réaliser cette troisième.

Certains patients ont reçu leur première ou deuxième injection à partir d'octobre 2024, expliquant qu'ils n'avaient donc pas reçu d'injections suivantes lors de la fin de l'étude. Enfin, conformément au protocole de prescription compassionnelle, le traitement a été arrêté chez les patients n'ayant pas eu plus de 30% d'amélioration après deux injections.

Cela explique les variations de taille des échantillons, ce qui peut influencer dans l'interprétation des résultats. En effet, en regardant les pourcentages, on observe une impression de diminution d'efficacité entre la 2ème et 3ème injection. Néanmoins, sur les 31 patients traités par une 3ème injection, 18 (58%) ont évalué un PGIC > 33% dont 13 un PGIC > 50%. De plus, à la 3ème injection, la réduction du nombre de crises et du temps de douleur spontanée persiste, ce qui nous fait penser que la 3ème injection garde un intérêt manifeste dans l'amélioration ou le maintien du soulagement.

Certains patients de l'étude ont également été soulagés de manière pérenne dès la 1ère ou 2ème injection, sans nécessité de répéter le geste.

En prenant également le fait que très peu d'effets indésirables ont été mis en évidence, montrant la sécurité d'emploi du traitement ; l'utilisation de la toxine botulique dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques semble alors être un outil intéressant.

Ces résultats sont superposables aux études retrouvées dans la littérature. Effectivement, bien que la toxine botulique ait depuis longtemps été utilisée pour le traitement de la spasticité (32-34), de par son action de blocage de l'exocytose de l'Acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires (10), il a rapidement été remarqué un effet antalgique précédant cette action de relâchement musculaire (35). Depuis, de nombreuses études ont été menées (17) et ont conduit à démontrer l'efficacité de l'utilisation de la toxine en injection sous-cutanée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques d'étiologies diverses (post-herpétiques, post-chirurgicale, diabétique ou autre étiologie toxique, traumatique, etc) (9-16,36). Malgré quelques études non concluantes (17).

La majorité des études existantes comparent les efficacités grâce aux EVN des patients (9-16) (37). Cependant, une revue de la littérature, menée en 2022 sur 12 études (38), évaluait l'efficacité de la toxine, non seulement sur les EVN mais également sur de nombreux autres questionnaires de douleurs plus multidimensionnels, comme le West Haven-Yale

Multidimensional Pain Inventory, qui évalue l'impact de la douleur dans l'environnement, notamment social, du patient. Dans cette revue de littérature, excepté les questionnaires d'anxiété et de sommeil où aucun impact n'avait été détecté, les résultats étaient positifs.

Par ailleurs, bien que rares, quelques études s'intéressant aux PGIC (39,40), montraient qu'une majorité de patients rapportaient un PGIC $\geq$ 50% à 3 mois. Leurs résultats étaient encore plus explicites, puisque concernaient 66-75% des patients (39). Toutefois, elles traitaient plus spécifiquement une étiologie particulière des douleurs, principalement les Névralgies Trigéminales. Notre étude étant plus diversifiée et ayant limité les critères d'exclusion, les résultats en ressortent plus lissés. Toutefois, celle-ci semble corroborer les résultats.

Pour finir, dans cette étude, une grande majorité de patients traités (70%) l'étaient pour douleurs en lien avec une prise en charge chirurgicale, dont des chirurgies avec reconstruction à l'aide des muscles grand-dorsaux. Ces interventions chirurgicales peuvent avoir un impact sur toutes les structures environnantes, que ce soit nerveuse mais également musculaires. Elles peuvent ainsi créer de la fibrose, des amyotrophies mais aussi des contractures musculaires, pourvoyeuses de douleurs (41-43). Dans ce contexte, l'effet myorelaxant de la toxine pourrait donc avoir eu un intérêt non négligeable. (43)

5.3. Durée d'efficacité

Dans cette étude, les effets de la toxine botulique duraient en moyenne 13 semaines. Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature (10,12). Cependant, il est important de noter qu'il existe des cas où la sensation douloureuse a été totalement éliminée ou que sa diminution a été jugée suffisante par le patient pendant plus de 2, 3 et 4 ans. Ceci nous laisse penser que l'effet en périphérie mais également sur la sensibilisation centrale peut être majeur chez certains patients. Cette action a d'ailleurs été évoquée par d'autres études. En effet, en 2016 a été observé un soulagement significatif des douleurs sous-lésionnelles chez des patients atteints de lésions médullaires (16). D'autres, conduites en 2010 puis 2025 (47,48)

avaient constaté une amélioration des douleurs en ipsilatéral mais également en controlatéral de l'injection, suggérant un transport rétrograde trans-synaptique de la toxine botulique dans le système nerveux central.

5.4. Analgésie préventive

En prévention d'un geste que nous savons douloureux, il est important d'utiliser des techniques d'analgésie préventive, afin de minimiser cet effet.

Depuis 2024, l'ICO s'est procuré un casque de réalité virtuelle, ce qui a permis de l'utiliser pour 51 injections dans notre population. En est ressorti une meilleure efficacité de son effet analgésique comparé aux autres techniques. De plus, aucun des effets indésirables connus de cette technique (49), à savoir des nausées, vomissements, vertiges, céphalées et hyperventilation, n'ont été retrouvés dans cette étude.

L'efficacité et la sécurité d'emplois démontrée dans notre étude est en accord avec les résultats retrouvés dans la littérature (49–55). Son utilisation ou proposition d'utilisation pourrait alors s'avérer intéressante dans ce type de contexte.

A noter, l'effet paradoxal d'une augmentation de la douleur avec l'utilisation du MEOPA lors de cette étude qui peut s'expliquer par l'utilisation de cette technique pour le traitement de zones sensibles comme la plante des pieds.

CONCLUSION

Cette étude confirme l'efficacité et la sécurité d'emplois de la répétition d'injection sous cutanée de toxine botulique dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Il n'a pas été mis en évidence des clusters mieux répondeurs dans cette étude du fait de l'hétérogénéité de la taille des échantillons. La toxine botulique pourrait être un outil efficace pour le traitement des

douleurs neuropathiques périphériques et notamment dans le traitement des sensations de brûlures, d'étau, de compression, de coups de couteau et dans une certaine mesure des décharges électriques et allodynie au toucher, retrouvés dans les clusters « Evoked » et « Deep Pain ». Bien que la toxine botulique présenterait un intérêt à être utilisée plus tôt dans la stratégie de prise en charge de ces patients, elle ne devrait pas être exclue pour les patients « Pinpointed pain » qui semblent également répondeurs, avec des soulagements significatifs apportés aux sensations de picotements.

De manière parallèle, il pourrait être intéressant d'étudier de manière prospective la réponse selon les clusters du Pr BOUHASSIRA au traitement par patchs de Capsaïcine 8%. Confirmerait-elle la tendance à une moins bonne réponse en cas de Deep Pain de notre étude ?

La personnalisation des soins est une volonté d'avenir dans le monde de la santé. De nombreuses recherches sont effectuées dans ce sens, que ce soit en se basant sur des caractéristiques génétiques ou bien en recherchant des critères cliniques à modifier (44). Continuer les recherches, de manière prospective, dans cette démarche semble donc intéressante, et l'outil des questionnaires NPSI reste un moyen simple et facilement analysable d'étudier les changements cliniques sous traitement. Un outil questionnaire plus facilement accessible à tout moment pour le patient, pourrait permettre un suivi optimisé et rapproché. Le numérique, dans notre société actuelle, pourrait alors être une aide intéressante pour le suivi de ces données.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN*. juin 2008;136(3):380.
2. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur Analgésie*. juin 2020;33(2):101-12.
3. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*. déc 2011;152(12):2836-43.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer*. 16 févr 2017;3(1):17002.
5. H. Vranken J. Elucidation of Pathophysiology and Treatment of Neuropathic Pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 1 oct 2012;12(4):304-14.
6. Lefaucheur JP. Neuropathie des petites fibres : diagnostic et prise en charge. *Prat Neurol - FMC*. mai 2021;12(2):138-48.
7. Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A. Peripheral Mechanisms of Neuropathic Pain—The Role of Neuronal and Non-Neuronal Interactions and Their Implications for Topical Treatment of Neuropathic Pain. *Pharmaceuticals*. 20 janv 2021;14(2):77.
8. Société Française d'étude et Traitement de la Douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'étude et de Traitement de la Douleur. *Douleur Analgésie*. mars 2010;23(1):51-66.
9. Park J, Chung M. Botulinum Toxin for Central Neuropathic Pain. *Toxins*. 1 juin 2018;10(6):224.
10. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: A randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 28 avr 2009;72(17):1473-8.
11. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type a induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 28 sept 2008;64(3):274-83.
12. Attal N, De Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. mai 2016;15(6):555-65.
13. Wei J, Zhu X, Yang G, Shen J, Xie P, Zuo X, et al. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav*. oct 2019;9(10):e01409.

14. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous Injection of Botulinum Toxin A Is Beneficial in Postherpetic Neuralgia. *Pain Med.* déc 2010;11(12):1827-33.
15. Ghasemi M, Ansari M, Basiri K, Shaigannejad V. The effects of intradermal botulinum toxin type a injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* févr 2014;19(2):106-11.
16. Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol.* avr 2016;79(4):569-78.
17. Spagna A, Attal N. Botulinum toxin A and neuropathic pain: An update. *Toxicon.* août 2023;232:107208.
18. Jabbari B, Tohidian A. An update on botulinum toxin treatment of painful diabetic neuropathy, post-traumatic painful neuropathy/neuralgia, post-herpetic neuralgia and occipital neuralgia. *Toxicon.* févr 2025;255:108237.
19. Matak, Bölskei, Bach-Rojecky, Helyes. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins.* 5 août 2019;11(8):459.
20. Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain.* févr 2014;155(2):367-76.
21. Bouhassira D, Branders S, Attal N, Fernandes AM, Demolle D, Barbour J, et al. Stratification of patients based on the Neuropathic Pain Symptom Inventory: development and validation of a new algorithm. *Pain.* 1 avr 2021;162(4):1038-46.
22. image_npsi.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/image_npsi.pdf
23. Patients_Global_Impression_of_Change.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: https://chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf
24. van der Spek DPC, Dirckx M, Mangnus TJP, Cohen SP, Huygen FJPM. 10. Complex regional pain syndrome. *Pain Pract.* janv 2025;25(1):e13413.
25. Abd-Elsayed A, Stark CW, Topoluk N, Isaamullah M, Uzodinma P, Viswanath O, et al. A brief review of complex regional pain syndrome and current management. *Ann Med.* 56(1):2334398.
26. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome-up-to-date. *Pain Rep.* 5 oct 2017;2(6):e624.
27. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/fr#1834504950>
28. ANSM [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Botox. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/botox>
29. Isabelle LP. Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique. 2023;

30. Spagna A, Attal N. Pharmacotherapy and noninvasive neurostimulation for neuropathic pain. *Presse Médicale*. juin 2024;53(2):104233.
31. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. avr 2004;108(3):248-57.
32. Elston JS, Russell RW. Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *BMJ*. 22 juin 1985;290(6485):1857-9.
33. Use of botulinum toxin injections for spasmodic torticollis of tardive dystonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1 févr 1994;6(1):50-3.
34. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology*. févr 1990;40(2):277-277.
35. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *PAIN*. janv 2004;107(1):125.
36. Hary V, Schitter S, Martinez V. Efficacy and safety of botulinum A toxin for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2022;26(5):980-90.
37. Song J, Choi SS, Choi SJ, Lee CH. Efficacy of Botulinum Type A Injection for the Treatment of Postherpetic Neuralgia and Pruritus Persisting for More Than Four Years—A Case Report. *Medicina (Mex)*. 14 août 2024;60(8):1317.
38. Lippi L, de Sire A, Folli A, D'Abrosca F, Grana E, Baricich A, et al. Multidimensional Effectiveness of Botulinum Toxin in Neuropathic Pain: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Toxins*. 27 avr 2022;14(5):308.
39. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014;15(1):65.
40. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 1 avr 2012;32(6):443-50.
41. Rostami R, Mittal S, Radmand R, Jabbari B. Incobotulinum Toxin-A Improves Post-Surgical and Post-Radiation Pain in Cancer Patients. *Toxins*. 13 janv 2016;8(1):22.
42. Yacoub S, Ons G, Khemiss M. Efficacy of botulinum toxin type A in bruxism management: A systematic review. *Dent Med Probl*. 28 févr 2025;(1):145-60.
43. Murugappan A, Khanna A. Interventional Treatment Options for Post-mastectomy Pain. *Curr Oncol Rep*. 1 oct 2023;25(10):1175-9.
44. Bouhassira D, Attal N. Personalized treatment of neuropathic pain: Where are we now? *Eur J Pain*. 2023;27(9):1084-98.

45. Furia A, Liguori R, Donadio V. Small-Fiber Neuropathy: An Etiology-Oriented Review. *Brain Sci.* 6 févr 2025;15(2):158.
46. Gendre T, Lefaucheur JP, Nordine T, Baba-Amer Y, Authier FJ, Devaux J, et al. Characterizing Acute-Onset Small Fiber Neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 3 janv 2024;11(2):e200195.
47. Bach-Rojecky L, Šalković-Petrišić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: Bilateral effect after unilateral injection. *Eur J Pharmacol.* mai 2010;633(1-3):10-4.
48. Nemanić D, Šošarić P, Meglić P, Matak I, Bach-Rojecky L. Botulinum Toxin Type A Exerts Direct Trans-Synaptic Action at Bilateral Spinal Nociceptive Circuits. *Toxins.* 14 mars 2025;17(3):140.
49. Scherer C, Lanz LA, Liebs TR, Kaiser N, Zindel M, Berger SM. A randomized controlled trial comparing immersive virtual reality games versus nitrous oxide for pain reduction in common outpatient procedures in pediatric surgery. *Trials.* 20 janv 2025;26(1):21.
50. Demir E, Doğan G, Kiraz M, Akdağlı Ekici A, Kayir S, Ekici M, et al. Current trends in pain management: A bibliometric analysis for the 1980-to-2023 period. *Medicine (Baltimore).* 17 janv 2025;104(3):e41319.
51. Bracken O, Woodsmith A, Newell M. Pharmacological and non-pharmacological interventions for pain control in outpatient hysteroscopy: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2025;306:35-46.
52. Ma B, Zhang L, Ji Y, Huang X, Yao L, Cheng W, et al. The benefits and safety of a virtual reality intervention in patients suffering from acute and chronic pain: A pilot study. *Digit Health.* janv 2025;11:20552076241308703.
53. Bukola IM, Paula D. The Effectiveness of Distraction as Procedural Pain Management Technique in Pediatric Oncology Patients: A Meta-analysis and Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* oct 2017;54(4):589-600.e1.
54. Gürcan M, Karataş N, Turan SA, Özer Z. The Effectiveness of Nonpharmacological Interventions to Reduce Procedural Pain of Pediatric Oncology Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Nurs [Internet].* 28 janv 2025 [cité 29 janv 2025]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/NCC.0000000000001437>
55. Zako J, Daccache N, Morisson L, Richebé P, Laferrière-Langlois P. Virtual reality for reduction of intraprocedural pharmacological sedation and analgesia in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* janv 2025;101483.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow Chart	9
Figure 2 : Zones corporelles d'injections de la toxine	13
Figure 3 : Sximmer Plot de l'évolution globale des PGIC sur l'ensemble de l'étude	18
Figure 4 : Diagramme de Flux des sensations d'étau et de compression avant et après la première injection	20
Figure 5 : Diagramme de Flux des sensations de décharges électriques et d'allodynie à la pression avant et après la première injection.....	20
Figure 6 : Diagramme de Flux des sensations de picotements et paresthésies avant et après la première injection.....	21
Figure 7 : Douleur à l'injection selon les techniques d'analgésie préventives utilisées.....	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.I : Age et sexes de la population globale	10
Tableau I.II : Etiologies douloureuses de la population globale	10
Tableau I.III : Répartition de la population globale en cluster	11
Tableau II : Description de la population en cluster	12
Tableau III : Traitements antérieurs et concomitants à la première injection	14
Tableau IV : PGIC selon les clusters après la première injection.....	16
Tableau V : PGIC après les 3 premières injections	17
Tableau VI : Durée d'efficacité.....	21
Tableau VII : Effets indésirables	22

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	II
INTRODUCTION	2
MÉTHODES	5
RÉSULTATS	9
1. Caractéristiques de la population	9
1.1. Description de la population globale.....	9
a. Flow Chart.....	9
b. Age et Sexes	9
c. Étiologie des douleurs	10
d. Répartition en cluster.....	11
1.2. Description de la population selon chaque cluster	12
2. Caractéristiques des injections	13
2.1. Zones corporelles traitées.....	13
2.2. Dilution de la toxine	13
2.3. Traitements antérieurs et concomitants à la première injection	14
3. Analyse selon les objectifs	15
3.1. Efficacité selon le PGIC	15
a. Efficacité selon chaque cluster	15
b. Efficacité globale après les 3 premières injection	16
3.2. Evolution des NPSI, par symptômes	19
3.3. Temps d'efficacité	21
3.4. Effets indésirables.....	22
3.5. Comparaison des techniques d'analgésie préventives	23
DISCUSSION	24
1. Forces et limites de l'étude	24
1.1. Forces de l'étude.....	24
1.2. Limites de l'étude.....	24
2. Modification de la toxine au cours de l'étude.....	26
3. Respect du cadre de recommandation.....	26
4. Questionnaires NPSI et répartition en cluster.....	27
5. Discussion autour des résultats.....	28
5.1. Efficacité selon un phénotype clinique	28
5.2. Efficacité globale de la toxine botulique	30
5.3. Durée d'efficacité.....	32
5.4. Analgésie préventive.....	33
CONCLUSION	33
BIBLIOGRAPHIE.....	35
LISTE DES FIGURES	39
LISTE DES TABLEAUX.....	40
TABLE DES MATIERES	40
ANNEXES.....	I

ANNEXE I : LETTRE D'AVIS DU COMITE D'ETHIQUE.....	I
ANNEXE II : FICHES NPSI ET PGIC.....	II
ANNEXE III : FICHE INFORMATION PATIENTS.....	III
ANNEXE IV : DESCRIPTION COMPLETE DE LA POPULATION.....	V
ANNEXE V : DIAGRAMMES DE FLUX DES SYMPTOMES DU NPSI.....	VIII

ANNEXES

ANNEXE I :

LETTRE D'AVIS DU COMITE D'ETHIQUE :



Comité d'Ethique
CHU d'Angers

comite-ethique@chu-angers.fr

COMITE D'ETHIQUE

Angers, Le 21 mai 2024

Présidente :
Aurore Armand

Céline CASTEUBLE
Dr Sabrina JUBIER HAMON

Vice-Présidente :
Astrid Darsonval

Chères Collègues,

Membres du Comité d'Ethique

Recherche Local restreint :

Alexis D'Escatha
Carole Haubertin
Christelle Ledroit
Pascale May-Panloup
Frédéric Noublanche
Clotilde Rouge-Maillart

Membres du Comité d'Ethique :

Françoise Ballereau
Anne Barrio
Aude Baudouin-Caillaud
William Bellanger
Laurence Boivin
Mathilde Charpentier
Victor Couratier
Emmanuelle Courtillie
Jacques Delatouche
Charlotte Dupré
Pascale Dupuis
Michèle Favreau
Aurore Gaudin (Boudeau)
Catherine Guillet
Hélène Joseph-Henri-Fargue
Marie Kempf
Annette Larode
Dorothee Laurent
Dewi Le Gal
Jérôme Maître
Agnès Marot
Jean-Marc Moullie
Myliène Piron
Pétronella Rachieru
Stéphanie Rouleau
Pascale Savin
Céline Schnebelen

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné en séance le 14/05/2024 votre étude « *Efficacité de la toxine botulique dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées, analyse de l'expérience angevine_Etude TOX-ICO* », enregistrée sous le numéro 2024-102.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Il est à noter que cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquitter des obligations réglementaires dans le cadre de cette recherche.

Je vous prie de croire, Chères Collègues, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Pour le comité d'éthique
Dr Astrid DARSONVAL
Vice-présidente du Comité d'éthique

CHU Angers
4, rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9

ANNEXE II :

FICHE NPSI et PGIC DONNEE AUX PATIENTS :

1 SI : NEUROPATHIC PAIN SYMPTOM INVENTORY

Nous voudrions savoir :

- si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation
- si vous avez des crises douloureuses brèves.
- si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse.
- si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse

Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs spontanées, de vos crises douloureuses, de vos douleurs provoquées ou de vos sensations anormales en moyenne, au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Votre douleur est-elle comme une brûlure ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Votre douleur est-elle comme un étau ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Votre douleur est-elle comme une compression ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des crises douleurs comme des décharges électriques ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des picotements ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Avez-vous des fourmillements ?	Pas de douleur	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	douleur maxi
Au cours des dernières 24h, vos douleurs spontanées ont été présentes :	En permanence Entre 4 et 7h/jour Moins d'1h/jour		Entre 8 et 12h/jour Entre 1 et 3h/jour
Au cours des dernières 24h, combien de crises douloureuse avez-vous présenté ?	Plus de 20 Entre 6 et 10 Pas de crise douloureuse		Entre 11 et 20 Entre 1 et 5

2 PGIC : PATIENT GLOBAL IMPRESSION OF CHANGE

2.1 Efficacité ou non que vous attribuez au traitement, entourez ce qui vous correspond :

	% d'amélioration
Pas de changement ou pire	0 %
Quasi pareil, presque aucun changement du tout	1-10 %
Un tout petit peu mieux, mais pas de changement significatif	11-24 %
Un peu mieux, mais le changement ne fait pas grande différence	25-33 %
Moyennement mieux, léger mais significatif changement	33-49 %
Mieux, réelle et vraiment significative différence	50-75 %
Nettement mieux, amélioration qui a fait toute la différence	76-100 %

ANNEXE III :

FICHE D'INFORMATION PATIENTS :



Nom patient :

Adresse :

.....

Objet : Courrier d'information – Réutilisation de vos données médicales pour la recherche

Madame, Monsieur,

Ce courrier est informatif et vous est adressé/remis en raison des nouvelles obligations légales.

Lors de votre prise en charge dans un établissement de santé, l'ensemble de vos informations (médicales et administratives) est enregistré dans votre dossier médical informatisé. Ces informations s'appellent des données.

Dans le cadre de ses missions de soin, de recherche et d'enseignement, l'Institut de Cancérologie de l'ouest (ICO) participe légitimement à des recherches scientifiques dans un but d'amélioration de la prévention, du dépistage et du soin, dans l'intérêt public dans le domaine de la santé.

Il réalise actuellement une recherche dont l'objectif principal est d'évaluer et de comparer la satisfaction globale des patients quant à l'efficacité de la toxine botulique en injection sous-cutanée afin de contribuer à l'amélioration des prises en charge proposées.

Il souhaite réutiliser des données collectées et générées lors de votre prise en charge ou de votre suivi. Les informations recueillies dans votre dossier concernent les éléments suivants : antécédents personnels, données relatives aux caractéristiques de la douleur neuropathique traitée et les différents traitements reçus (nombre d'injection, dose, efficacité, effets indésirables rapportés, zone traitée...).

Le recueil de ces informations n'a aucune incidence sur la prise en charge médicale ou sur la surveillance de votre pathologie. Cette recherche ne donne lieu à aucun examen particulier ou consultation supplémentaire par rapport à votre prise en charge standard et ne remet pas en cause les traitements/soins que vous avez reçus ou allez recevoir.

Les données seront utilisées de manière confidentielle et dans le respect de la réglementation en vigueur, notamment le Règlement (UE) n° 2016/679 relatif à la protection des données personnelles (RGPD) et la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 dite « Loi Informatique et Libertés » modifiée.

Ces données ne feront pas apparaître votre identité qui sera remplacée par un numéro. Les informations concernant votre identité ne seront connues que par l'équipe médicale vous prenant habituellement en charge.

Le fichier informatique des données relatives à cette recherche a été enregistré sur le registre des traitements de données tenu à disposition de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés sous le N°482.

Ce projet de recherche a été soumis pour examen au Comité d'Ethique du CHU d'Angers.

Les données seront conservées pendant 2 ans après publication des résultats de la recherche ; puis archivées, avec un accès très restreint, pendant une durée conforme à la réglementation.

Vous disposez de droits sur vos données : droit d'accès, droit de les rectifier lorsqu'elles sont inexactes ou incomplètes, droit de limiter le traitement de vos données le temps de leur rectification, droit d'obtenir et réutiliser une copie de vos données pour un usage personnel ou pour les transmettre à un tiers de votre choix.



Vous disposez également d'un **droit d'opposition**, empêchant toute utilisation ultérieure de vos données pour des recherches en cancérologie. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données de l'ICO. Si malgré l'engagement de l'ICO à respecter vos droits et à protéger les données vous concernant, vous restez insatisfait, il vous est possible d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (<https://www.cnil.fr/fr/plaintes>).

Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données pour cette recherche ou pour les recherches ultérieures en cancérologie, vous devez contacter, dans les 15 jours, le Délégué à la Protection des Données (DPO) de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest par courrier postal : 15, rue André Boquel- CS 10059- 49055 Angers Cedex 02 – France ou par courriel : delegue.protection.donnees@ico.unicancer.fr.

En revanche, **aucune réponse n'est attendue à ce courrier** si vous êtes d'accord pour que vos données soient utilisées pour cette recherche.

Si vous souhaitez connaître les projets de recherche menés par l'ICO dans lesquels les données sont utilisées, connectez-vous à : <https://mesdonnees.unicancer.fr>

Recevez, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération.

Date :

Dr JUBIER HAMON

Signature

IDENTIFICATION PROJET DE RECHERCHE	TOX-ICO – N° ICO-2024-01 – N° DPO 482 <i>Efficacité de la toxine botulique dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées, analyse de l'expérience angevine</i>
RESPONSABLE DU TRAITEMENT DES DONNEES	Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) 15 rue André Boquel 49055 ANGERS
REFERENT MEDICAL PROJET	Dr JUBIER HAMON Sabrina – Médecin Spécialiste de la Douleur ICO et CETD du CHU Céline CASTEUBLE , Interne, Doctorant

ANNEXE IV :

DESCRIPTION COMPLETE DE LA POPULATION

Parameter	All (n=114)
Age	
mean (sd)	57.8 (14.7)
median (min - max)	58.5 (19.7 - 95.0)
Sexe	
Homme	29 (25.4%)
Femme	85 (74.6%)
Etiologie	
Cancer	50 (43.9%)
Post chirurgie	42 (84.0%)
Evolution locale du cancer	6 (12.0%)
Post chimiothérapie	1 (2.0%)
Post radiothérapie	1 (2.0%)
Autre	64 (56.1%)
Post chirurgie	40 (62.3%)
Zona	10 (16.4%)
SDRC	10 (13.1%)
Autre	5 (8.2%)
Hernie discale	1 (20.0%)
Lomboradiculalgie	1 (20.0%)
Neuropathie petites fibres gougerot sjogren	1 (20.0%)
Nevralgie trijeminale	1 (20.0%)
Parsonage turner	1 (20.0%)
Cluster	
Evoked pain	30 (27.3%)
Pinpointed pain	7 (6.4%)
Deep pain	73 (66.4%)
Nb. NA	4 (-)
Nb. Injections	
mean (sd)	3.4 (2.5)
median (min - max)	2.0 (1.0 - 12.0)

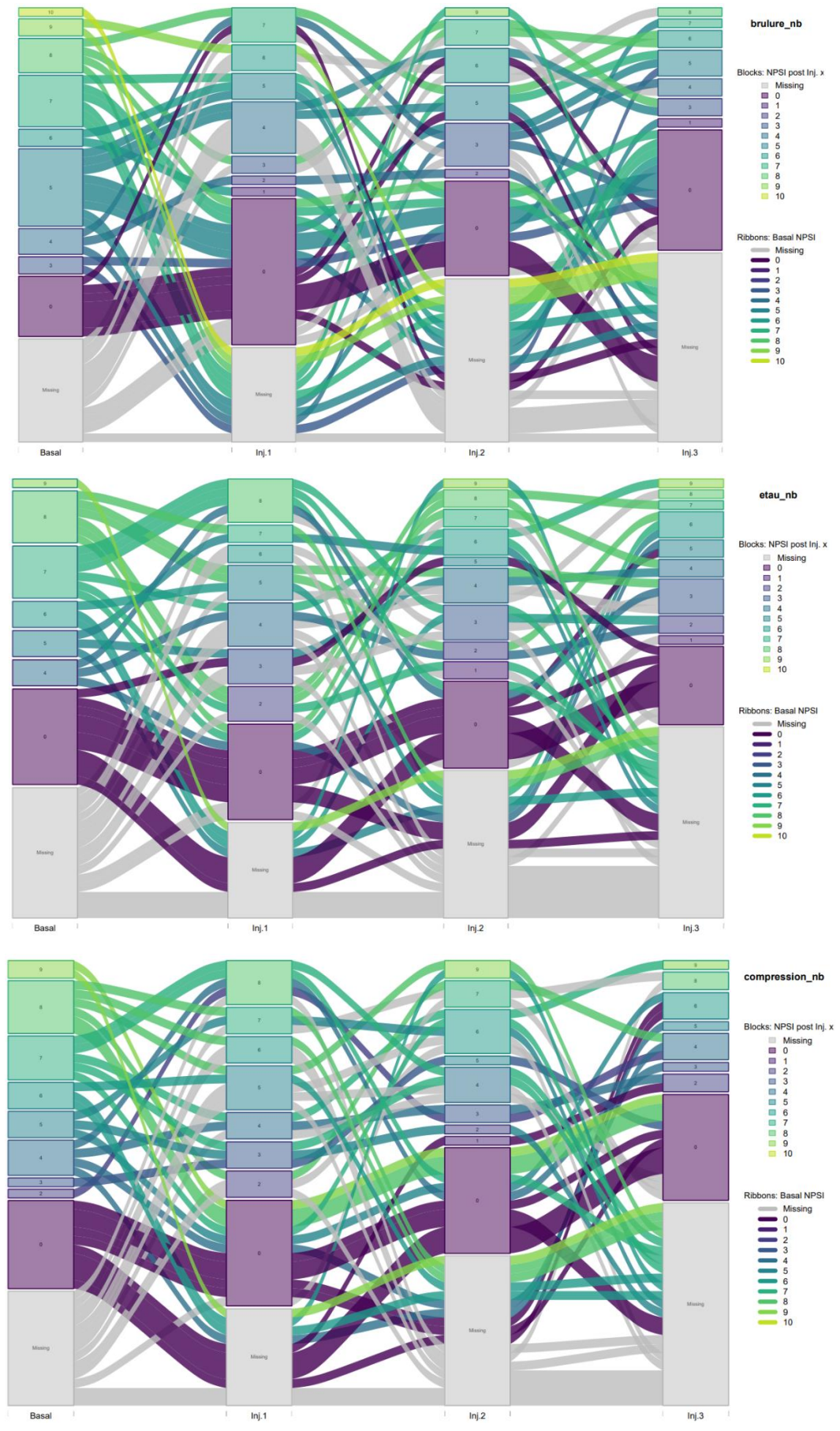
Parameter	All (n=114)
Nb. Injections	
1	23 (20.2%)
2	38 (33.3%)
3	14 (12.3%)
4	7 (6.1%)
5	12 (10.5%)
6	5 (4.4%)
7	4 (3.5%)
8	6 (5.3%)
9	1 (0.9%)
10	3 (2.6%)
12	1 (0.9%)
Suivi depuis la 1e injection (mois)	
mean (sd)	16.1 (10.8)
median (min - max)	15.1 (0.0 - 36.6)

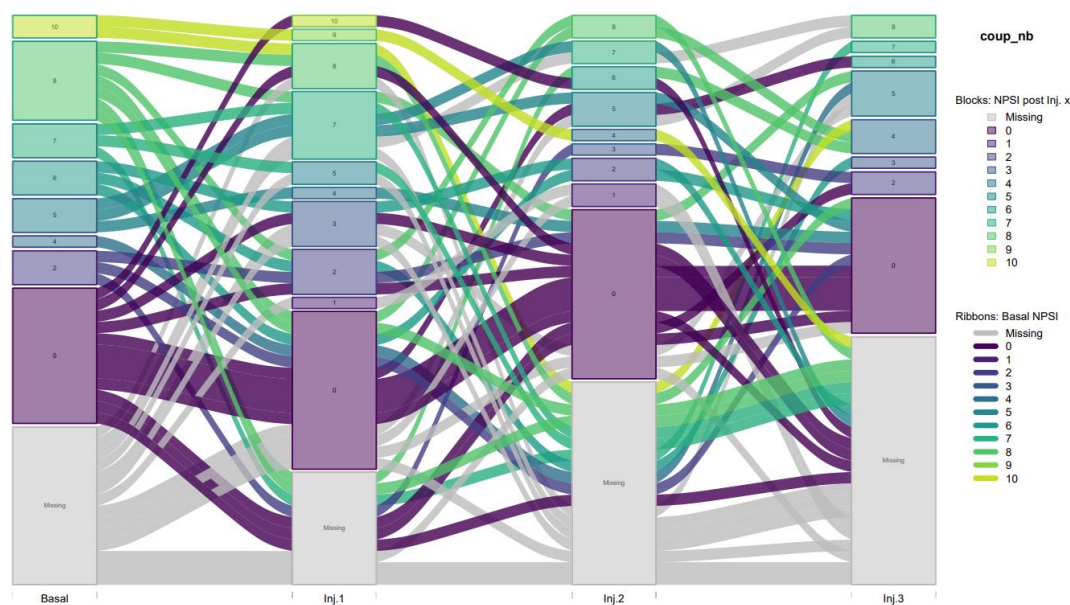
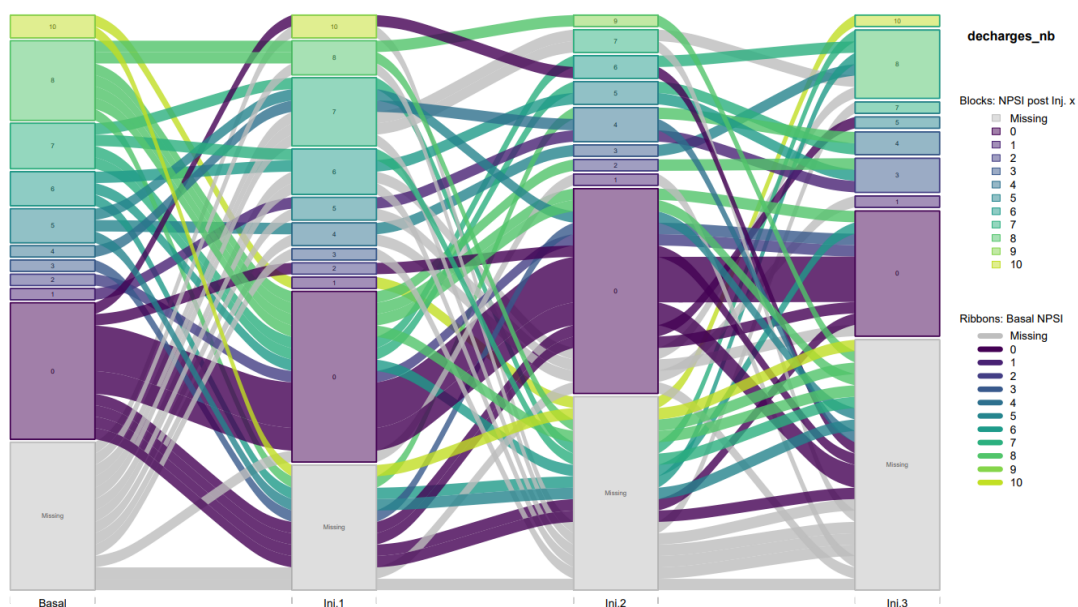
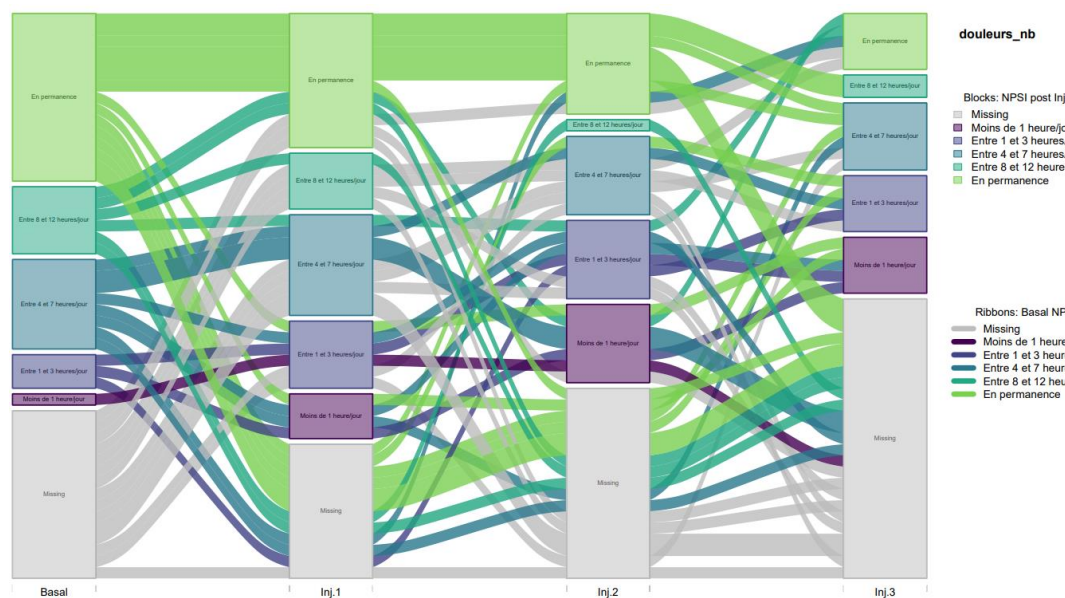
Parameter	Deep pain (n=73)	Pinpointed pain (n=7)	Evoked pain (n=30)
Age			
mean (sd)	56.9 (13.8)	56.2 (8.6)	58.6 (16.9)
median (min - max)	58.2 (20.8 - 84.4)	54.8 (43.0 - 67.7)	59.0 (19.7 - 84.6)
Sexe			
Homme	10 (13.7%)	1 (14.3%)	17 (56.7%)
Femme	63 (86.3%)	6 (85.7%)	13 (43.3%)
Etiologie			
Cancer	37 (50.7%)	4 (57.1%)	9 (30.0%)
Post chirurgie	32 (86.5%)	7 (77.8%)	3 (75.0%)
Evolution locale du cancer	4 (10.8%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)
Post chimiothérapie	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Post radiothérapie	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Autre	36 (60%)	3 (5%)	21 (35%)
Post chirurgie	27 (75%)	1 (33,3%)	9 (42,8%)
Zona	3 (8,3%)	1 (33,3%)	4 (19%)
SDRC	4 (11,1%)	0 (0,0%)	5 (23.9%)

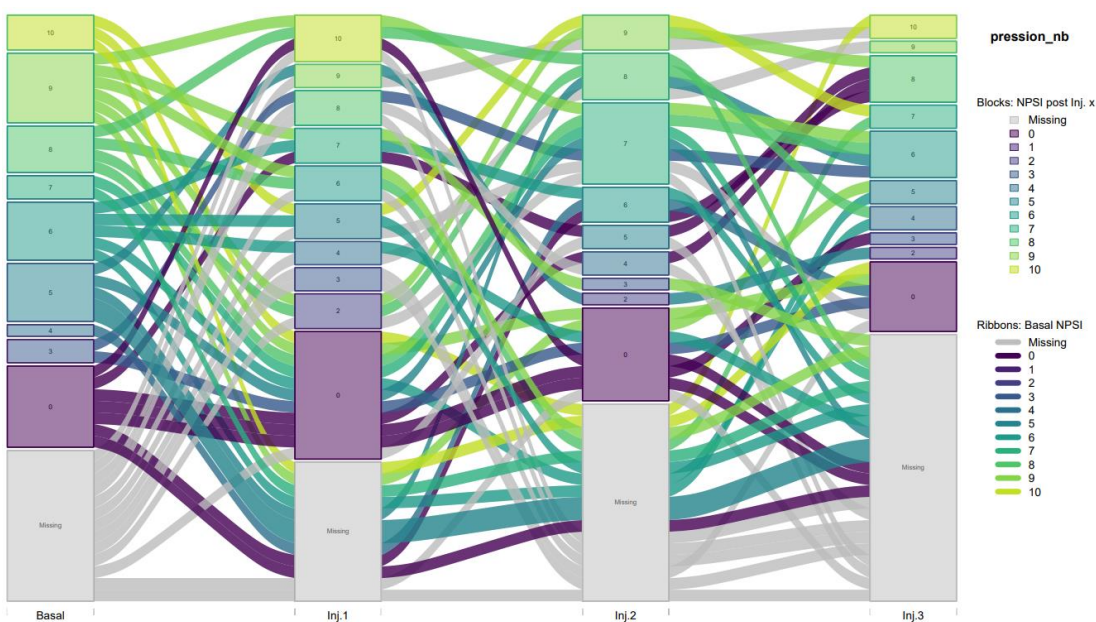
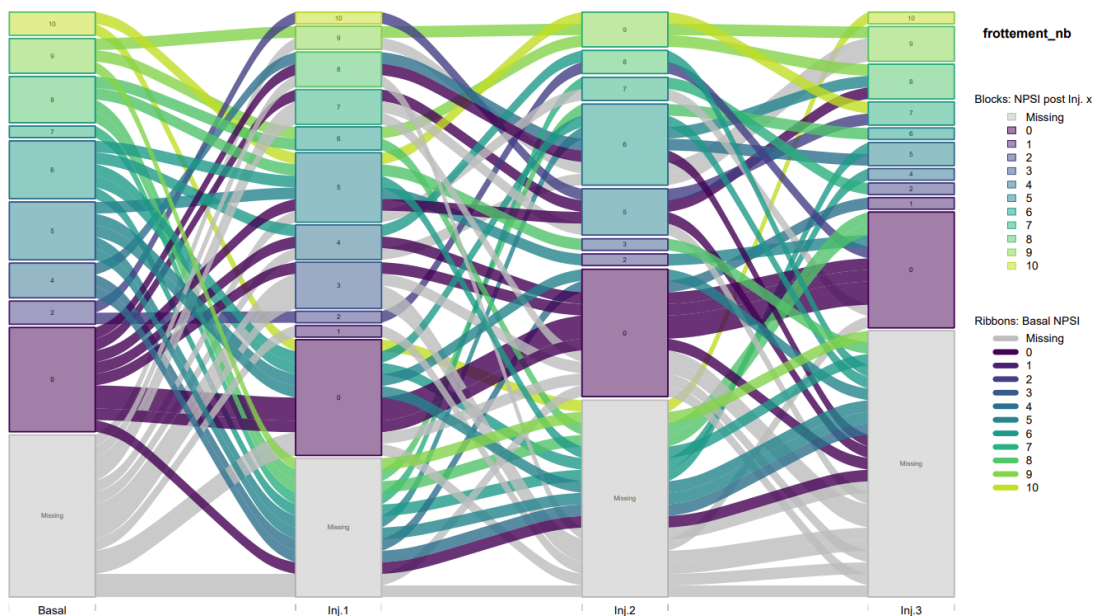
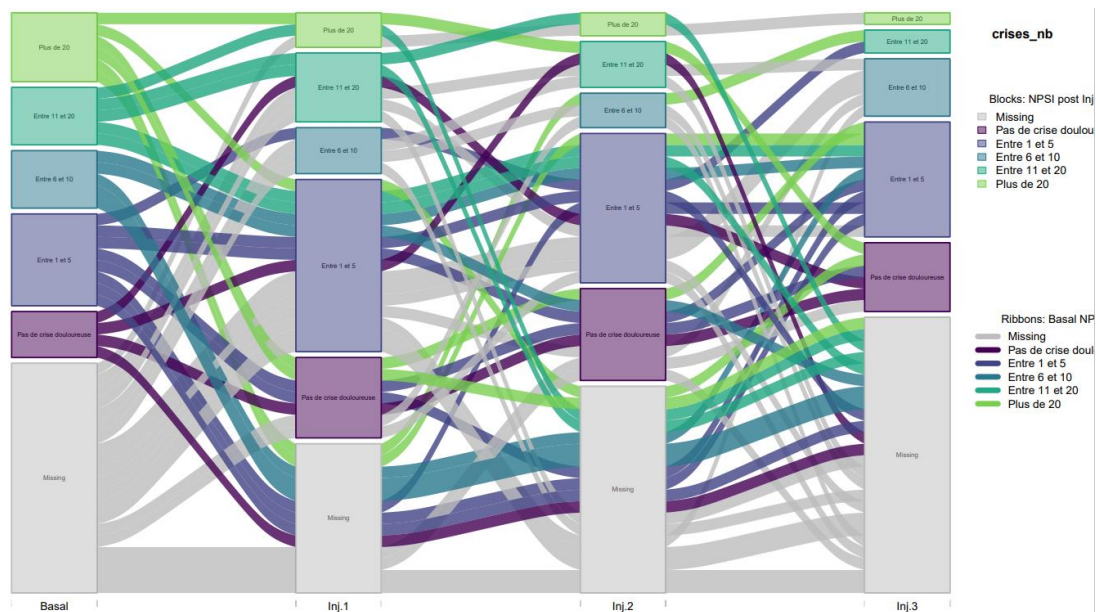
Parameter	Deep pain (n=73)	Pinpointed pain (n=7)	Evoked pain (n=30)
Lomboradiculalgie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,7%)
Neuropathie petites fibres	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nevralgie trijeminale	1 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0.0%)
Parsonage turner	0 (0.0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)
Etiologie non retrouvée	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,7%)
Nb. Injections			
mean (sd)	3.4 (2.5)	3.3 (2.6)	3.5 (2.6)
median (min - max)	2.0 (1.0 - 12.0)	2.0 (1.0 - 8.0)	2.0 (1.0 - 10.0)
No. Injections			
1	16 (21.9%)	1 (14.3%)	5 (16.7%)
2	21 (28.8%)	4 (57.1%)	11 (36.7%)
3	9 (12.3%)	0 (0.0%)	4 (13.3%)
4	6 (8.2%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
5	8 (11.0%)	0 (0.0%)	4 (13.3%)
6	3 (4.1%)	1 (14.3%)	1 (3.3%)
7	3 (4.1%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
8	4 (5.5%)	1 (14.3%)	1 (3.3%)
9	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
10	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
12	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Suivi depuis la 1e injection (mois)			
mean (sd)	17.0 (10.7)	16.9 (9.6)	14.9 (11.5)
median (min - max)	16.1 (1.0 - 36.6)	20.0 (0.5 - 29.3)	12.3 (0.0 - 36.1)

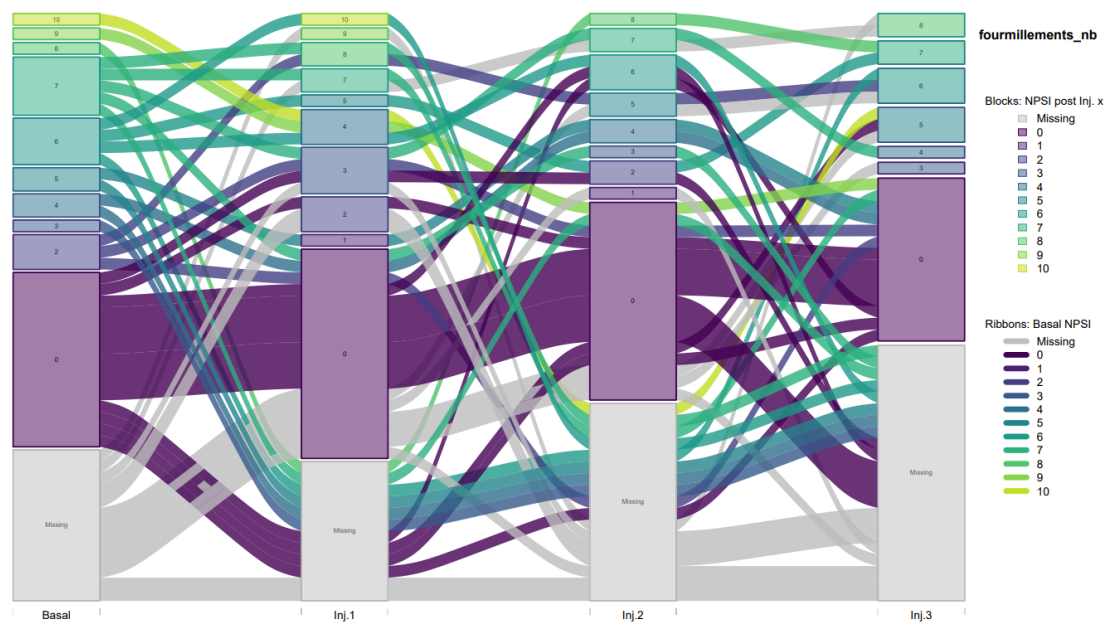
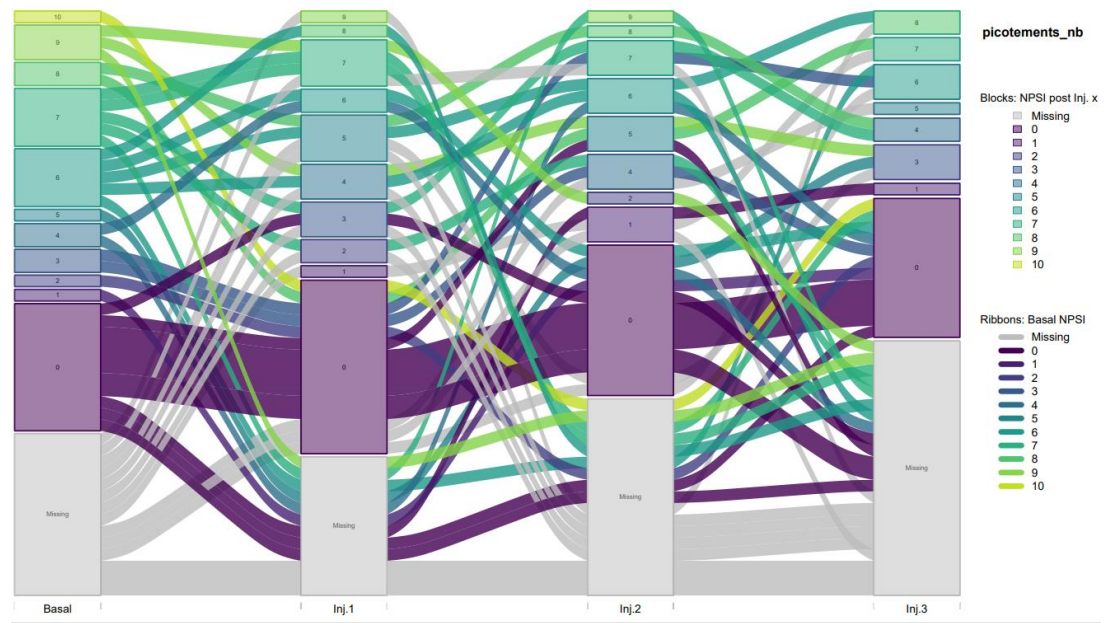
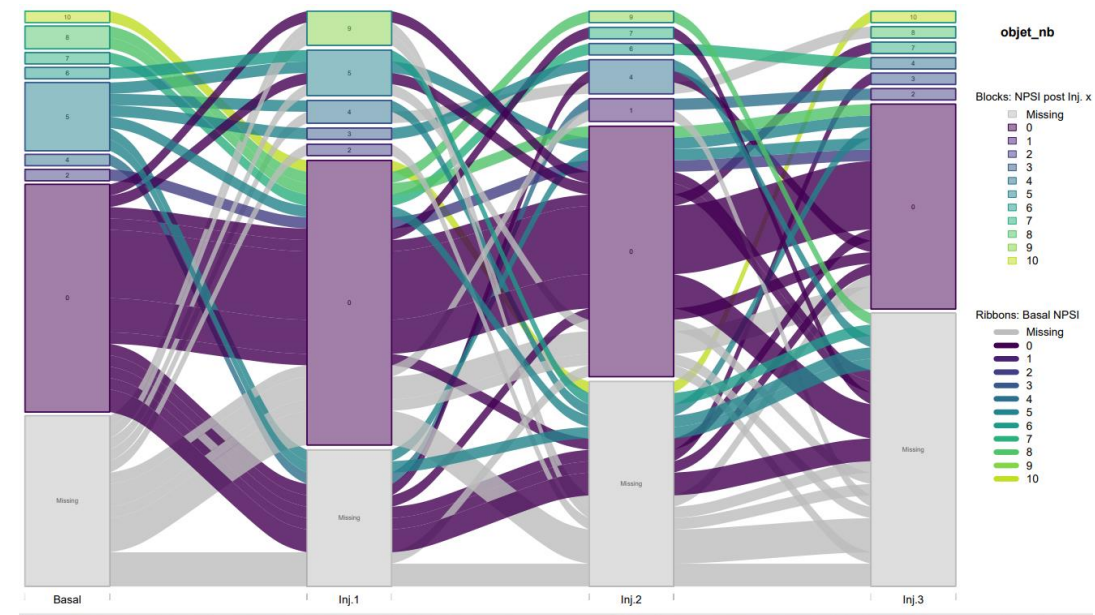
ANNEXE V :

DIAGRAMME DE FLUX DES ITEMS DU NPSI SUITE AUX INJECTIONS (Hors SDRC)



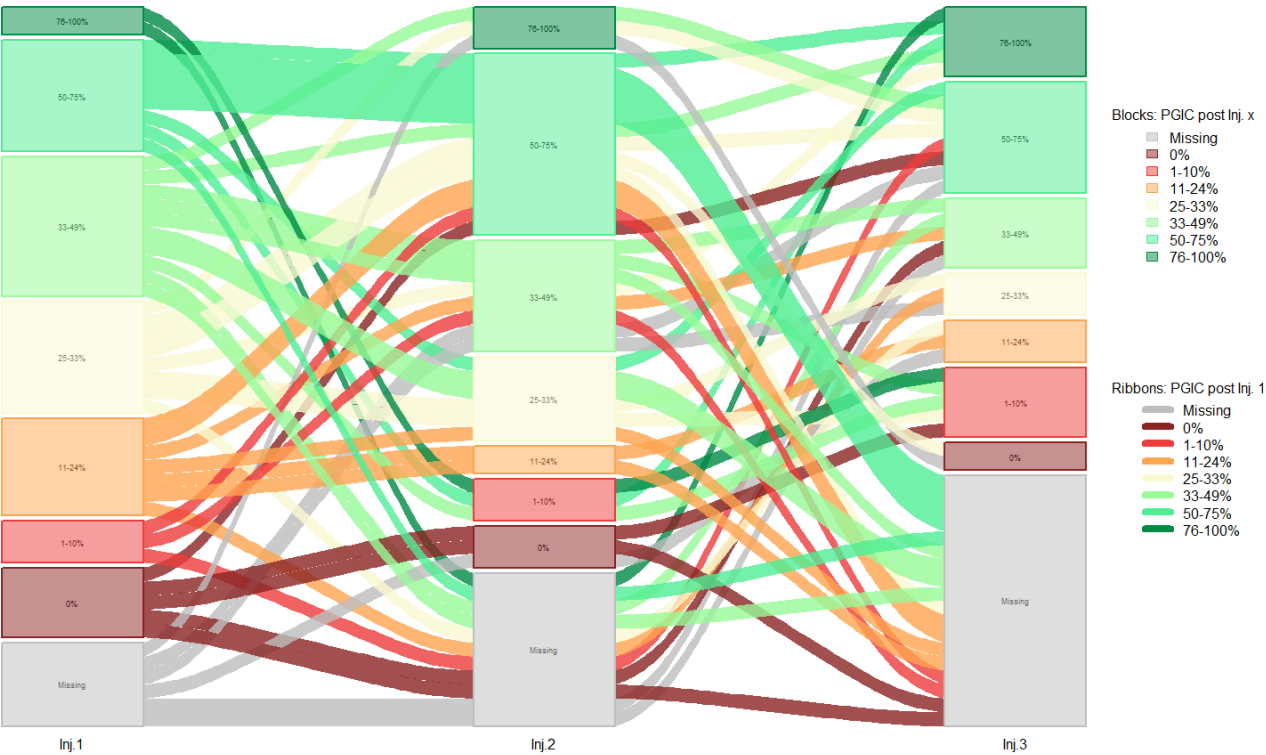






ANNEXE VI :

DIAGRAMME DE FLUX DES PGIC SELON LES INJECTIONS (hors SDRC)



CASTEUBLE Céline

Evaluation de l'efficacité de la toxine botulique selon les clusters du Pr BOUHASSIRA dans la population traitée à l'ICO d'Angers

RÉSUMÉ

Introduction : Les douleurs neuropathiques sont aussi fréquentes que leurs symptômes sont hétérogènes. Cette variabilité symptomatique a permis de créer un outil, le NPSI, utilisé par le Pr BOUHASSIRA pour mettre en évidence 3 groupes cliniques particuliers, en 2014. Depuis 2020, la toxine est recommandée en France en 2^{de} ligne pour les douleurs neuropathiques périphériques localisées. L'objectif de cette étude est alors d'évaluer et comparer la satisfaction globale des patients quant à l'efficacité de la toxine botulique en injection sous-cutanée dans chacun des clusters.

Méthode: Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur l'ICO site d'Angers portant sur tous les patients traités par toxine botulique de type A, pour des douleurs neuropathiques périphériques, jusqu'en décembre 2024. Tous les NPSI disponibles ont été étudiés puis séparés dans chaque cluster. Chaque patient a reçu au moins une injection de toxine botulique en sous-cutané et leurs impressions de changement, interprétées grâce au PGIC, ont été analysées environ 1 mois après les injections. Cette étude a reçu l'approbation du Comité d'Ethique du CHU d'Angers le 14 mai 2024, sous le numéro 2024-102.

Résultats : De juin 2021 à décembre 2024 a été récupéré les données de 385 injections chez 114 patients, tous diagnostiqués atteints de douleurs neuropathiques. 10 patients atteints de SDRC ont été séparés afin de ne pas biaiser l'analyse. Des PGIC > 33% ont été rapportés par 35,5% des patients après la première injection, 42,1% après la deuxième injection et 36,7% après la troisième injection (mais correspondant à 18/31 patients dont 13 rapportaient un PGIC >50%). Une persistance de diminution du nombre de crises et du temps de douleur spontanée à la troisième injection a été montré. En moyenne l'effet persistait 13 semaines. Aucuns clusters plus répondeurs n'a été mis en évidence dans l'étude devant une inégalité de taille d'échantillon (66% de cluster Deep Pain). L'analyse des modifications de symptômes du NPSI montrait un effet significatif sur les sensations d'étau, de compression, de brûlure mais aussi de picotement, ainsi qu'une tendance à la diminution pour les sensations de décharge électrique et allodynie à la pression, et une stabilisation des sensations de paresthésies dès la première injection. A la troisième, persistait un effet sur les sensations de coups de couteau, de brûlures et de picotement.

Conclusion : Cette étude a confirmé l'efficacité et la sécurité d'emplois de la répétition d'injection cutanée de toxine botulique dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Des effets sur les symptômes principaux des clusters Evoked et Deep Pain ont été observés. Néanmoins, la persistance d'un effet sur les picotements, nous laisse penser que ce traitement ne doit pas être exclu des stratégies thérapeutiques chez les patients aux profils Pinpointed Pain.

Mots-clés : Toxine botulique, douleur neuropathique périphériques, NPSI, étude rétrospective

Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin in the different clusters of Professor BOUHASSIRA, in the population treated at the Institute of Oncology of the West of Angers

ABSTRACT

Introduction: Neuropathic pain is as common as its symptoms are heterogeneous. This symptom variability led to the development of a tool, the NPSI, used by Professor Bouhassira to identify three distinct clinical groups in 2014. Since 2020, botulinum toxin has been recommended in France as a second-line treatment for localized peripheral neuropathic pain. The aim of this study is therefore to evaluate and compare overall patient satisfaction regarding the effectiveness of subcutaneous botulinum toxin injections within each cluster.

Method: This is a retrospective, single-center study conducted at the ICO site in Angers, involving all patients treated with type A botulinum toxin for peripheral neuropathic pain, up to December 2024. All available NPSI questionnaires were analyzed and assigned to their respective clusters. Each patient received at least one subcutaneous botulinum toxin injection, and their impressions of change, interpreted using the PGIC scale, were assessed approximately one month after the injections. This study received approval from the Ethics Committee of Angers University Hospital on May 14, 2024, under reference number 2024-102.

Results: From June 2021 to December 2024, data from 385 injections in 114 patients, all diagnosed with neuropathic pain, were collected. Ten patients with CRPS were analyzed separately to avoid bias. PGIC scores >33% were reported by 35.5% of patients after the first injection, 42.1% after the second, and 36.7% after the third (corresponding to 18 out of 31 patients, 13 of whom reported PGIC >50%). A persistent reduction in the number of pain episodes and the duration of spontaneous pain was observed by the third injection. The effect lasted for about 13 weeks. No specific cluster showed a significantly better response, likely due to unequal sample sizes (66% in the Deep Pain cluster). Analysis of NPSI symptom changes showed a significant effect on sensations of squeezing, pressure, burning, but also tingling, as well as a trend toward reduction in electric shock and pressure-induced allodynia, and stabilization of paresthesia after the first injection. By the third injection, effects on stabbing pain, burning, and tingling sensations persisted.

Conclusion: This study confirmed the efficacy and safety of repeated subcutaneous botulinum toxin injections in the treatment of peripheral neuropathic pain. Effects on the main symptoms of the Evoked and Deep Pain clusters were observed. Nevertheless, the persistence of improvements in tingling sensations suggests that botulinum toxin should also be considered as a treatment option for patients with Pinpointed Pain profiles.

Keywords : Botulinum toxin, peripheral neuropathic pain, NPSI, retrospective study



FACULTÉ
DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS