



HAL
open science

Toxine botulinique A et douleurs neuropathiques

N. Attal

► **To cite this version:**

N. Attal. Toxine botulinique A et douleurs neuropathiques. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.379 - 385. 10.1016/j.banm.2020.01.023 . hal-03490315

HAL Id: hal-03490315

<https://hal.science/hal-03490315>

Submitted on 20 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Toxine botulinique a et douleurs neuropathiques*

Botulinum toxin a and neuropathic pain

Nadine ATTAL
INSERM U 987 et CETD
Hôpital Ambroise Paré, APHP
9 avenue Charles de Gaulle
92100 Boulogne Billancourt
Email : nadine.attal@aphp.fr

*Séance du 28 janvier 2020

RESUME

La toxine botulique de type A est une neurotoxine puissante, largement utilisée pour le traitement des hyperactivités musculaires telles que la dystonie et la spasticité. Plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo ont fait état de son efficacité par voie sous cutanée dans les douleurs neuropathiques périphériques et ce traitement est désormais recommandé par plusieurs sociétés savantes en dernière ligne dans ces douleurs. Des études monocentriques en double aveugle contre placebo ont aussi retrouvé une efficacité de ce traitement dans la névralgie faciale essentielle, mais ce traitement n'est pas encore recommandé officiellement dans cette indication. Cette revue narrative fait le point sur les mécanismes d'action, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la toxine botulinique de type A ainsi que sa place dans l'arsenal thérapeutique de ses douleurs.

SUMMARY

Botulinum toxin A, a potent neurotoxin, is largely used for the treatment of muscle hyperactivity, particularly dystonia and spasticity. Several recent double blind placebo controlled clinical trials have established the efficacy of SC injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain where this treatment is now recommended last choice by several medical associations. Single center placebo controlled trials have also suggested its efficacy in classical trigeminal neuralgia, where this treatment is not yet recommended. The present narrative review emphasizes the mechanisms of botulinum toxin A in neuropathic pain, its efficacy, safety and place in the therapeutic arsenal of neuropathic pains including trigeminal neuralgia.

Mots-clés : toxine botulinique A – douleur neuropathique –névralgie du trujumeau - revue narrative – mécanismes d'action

Key-words : Botulinum toxin A - neuropathic pain - trigeminal neuralgia - narrative review - mechanisms of action

1. INTRODUCTION

La toxine botulique de type A (BTX-A) est une neurotoxine puissante, largement utilisée pour le traitement des hyperactivités musculaires telles que la dystonie et la spasticité [1, 2]. Les effets bénéfiques de la toxine botulinique A sont liés à sa capacité de bloquer l'exocytose de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM) et des terminaisons cholinergiques libres cutanées en hydrolysant la synaptosomal-associated protein 25 kDa (SNAP-25), l'un des composants du système d'amarrage des vésicules d'exocytose [3]. Elle empêche ainsi la fusion de la vésicule synaptique avec la membrane pré-synaptique et la libération du neurotransmetteur.

De façon intéressante, dès les premières observations cliniques de l'efficacité de la toxine botulinique sur la dystonie, certains auteurs avaient constaté que le soulagement douloureux précédait généralement l'effet sur la décontraction musculaire et était supérieur à ce que l'on attendrait exclusivement d'un effet sur la relaxation musculaire [3]. Ces données ont suggéré que la toxine botulinique pourrait avoir des propriétés analgésiques indépendantes de son effet myorelaxant notamment dans les douleurs neuropathiques, incluant la névralgie faciale essentielle [4].

Cette revue narrative fait le point sur les mécanismes d'action, l'efficacité et la sécurité d'emploi et de la toxine botulinique de type A dans les douleurs neuropathiques. La névralgie du trijumeau essentielle étant une douleur neuropathique particulière, du fait de sa symptomatologie et de ses mécanismes spécifiques, sera abordée séparément.

2. MECANISMES D'ACTION DE LA TOXINE BOTULINIQUE A EN ANALGESIE

Les premiers travaux expérimentaux chez l'animal ont indiqué que la toxine botulinique de type A réduisait l'allodynie expérimentale induite par des lésions nerveuses périphériques [5] via un effet sur l'inflammation neurogène, résultant de la sensibilisation des nocicepteurs C. En effet elle bloque l'exocytose de plusieurs neuropeptides, en particulier la SP et le CGRP, le glutamate et inhibe l'activité des récepteurs vanilloïdes [6-10]. Des études réalisées sur des modèles expérimentaux d'inflammation neurogène induite par la capsaïcine chez les sujets sains vont dans le même sens, même si des résultats discordants ont été rapportés [11-18]. Cependant une étude thérapeutique ayant mesuré les concentrations de substance P et CGRP avant et un mois après administration de toxine botulinique A sur des biopsies cutanées dans les douleurs neuropathiques périphériques n'a pas retrouvé de modifications de ces neuropeptides ni de relation entre leur concentration et l'efficacité de la toxine botulinique [19]. Une autre hypothèse est que cette efficacité est liée à un effet central. En faveur de cette hypothèse des études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence d'une part des effets bilatéraux de la toxine après administration unilatérale [20, 21]. D'autres études chez l'animal ont mis en évidence un transport rétrograde de la toxine botulinique vers les centres médullaires après administration périphérique [22]. Enfin la toxine botulinique pourrait aussi agir préférentiellement sur les mécanismes impliqués dans la transduction mécanique [23].

3. TOXINE BOTULINIQUE A ET DOULEURS NEUROPATHIQUES

Les douleurs neuropathiques sont définies comme des douleurs associées à une lésion ou une maladie du système somatosensoriel [24]. Leur prévalence en population générale est estimée à 5 à 10 % selon les études épidémiologiques [25, 26] et leur impact sur la qualité de vie et le sommeil est supérieur à celui des douleurs non neuropathiques [27]. Les traitements de référence reposent sur certains antidépresseurs (tricycliques, duloxétine), antiépileptiques (prégabaline, gabapentine) et topiques locaux (patches de haute concentration de capsaïcine, emplâtres de lidocaine), à moindre degré les opiacés [4]. Ces traitements ont une efficacité généralement similaire quelle que soit l'étiologie douloureuse, dans la mesure où les mécanismes des douleurs neuropathiques dépendent peu de l'étiologie douloureuse mais plutôt des phénotypes douloureux communs à plusieurs entités [4].

3.1. Douleurs neuropathiques périphériques

En 2008, a été réalisé la première étude contrôlée randomisée contre placebo de l'efficacité de la toxine botulinique de type A chez 29 patients (doses maximales de 200 unités adaptées à la zone douloureuse) présentant une mononeuropathie douloureuse liée à une douleur post-zostérienne ou à une lésion nerveuse post-traumatique, associée à une allodynie [28]. Cette étude a mis en évidence une efficacité à long terme (3 mois) de la toxine botulinique A sur la douleur spontanée, mais aussi l'allodynie mécanique au frottement, mécanique à la pression et au froid. Cette efficacité était notée à partir de la première semaine du traitement. Dans cette étude, un tiers des patients étaient répondeurs par rapport au placebo à 12 semaines.

Des résultats similaires ont été rapportés dans 3 études monocentriques en double aveugle contre placebo dans la douleur post-zostérienne pour deux études et dans la polyneuropathie douloureuse du diabète pour une étude [29-31]. Ces études ont toutes en commun d'avoir retrouvé une efficacité durable (3 mois) d'une injection unique sous-cutanée de toxine botulinique de type A (doses fixes ou adaptées à l'aire douloureuse, allant de 50 à 200 unités) dans la zone douloureuse. Cependant ces études avaient des échantillons faibles et leurs méthodes d'analyse et de randomisation n'étaient pas optimales, d'où une qualité considérée comme faible [4].

Plus récemment une étude randomisée contrôlée multicentrique de bonne qualité méthodologique a évalué pour la première fois en double aveugle versus placebo l'efficacité de deux administrations répétées de toxine botulinique de type A (jusqu'à 300 unités selon l'étendue de la zone douloureuse, à 3 mois d'intervalle) chez 66 patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques liée à une lésion traumatique, à une douleur post-zostérienne ou à une polyneuropathie sensitive (notamment polyneuropathie à petites fibres). Cette étude a confirmé le bénéfice antalgique de deux administrations de toxine botulinique A tout au long de l'étude (6 mois), bénéfice qui était majoré par la seconde administration [19].

Contrastant avec ces résultats très positifs, une étude multicentrique soutenue par le laboratoire Allergan portant sur 117 patients souffrant de douleurs post-zostériennes, mais jamais publiée n'a pas retrouvé de supériorité de la toxine botulinique A par rapport au placebo [32]. Une raison possible de ces résultats négatifs pourrait être liée au fait que les critères d'inclusion dans cette étude étaient la présence d'une douleur depuis au moins 3 mois. La douleur post-zostérienne s'améliorant généralement après 3 mois, on ne peut pas exclure une amélioration

spontanée de la douleur dans le groupe placebo.

Une méta-analyse des études publiées jusqu'en 2014 avec la toxine botulinique A dans les douleurs neuropathiques périphériques fait état d'un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 1.9 (95 % CI : 1.3-3.6) pour ce traitement (le NNT correspond au nombre de patients à traiter pour obtenir un répondeur au produit actif et non au placebo, la réponse thérapeutique étant définie comme une amélioration de la douleur d'au moins 50 %) [4]. Ce résultat très positif, supérieur à celui d'autres traitements des douleurs neuropathiques (leur NNT est plutôt compris entre 5 et 8), doit cependant être pondéré: il repose sur des études de petite taille et de qualité variable (ce qui tend à surestimer l'efficacité), l'étude négative du laboratoire Allergan n'est pas prise en compte (du fait de l'impossibilité d'extraire ces résultats de cette étude), et une étude multicentrique récente de meilleure qualité a un NNT bien plus élevé (de 7,3) [20].

3.2. Douleurs neuropathiques centrales

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo a rapporté pour la première fois l'efficacité d'une série d'injections de toxine botulinique A (200 unités sous cutanée) dans les douleurs centrales d'origine médullaire (notamment lésions médullaires traumatiques) [33]. L'efficacité était modérée ; en effet seuls 20 % des patients présentaient une amélioration significative de leur douleur (au moins 50 %) à 2 mois contre 10 % pour le placebo. Cette efficacité était supérieure chez les patients présentant une relative préservation de leur fonction motrice ou sensorielle et n'était observée que chez les patients souffrant de douleurs sous lésionnelles dont les mécanismes sont considérés comme uniquement centraux (douleurs des membres inférieurs) et pas chez ceux présentant des douleurs lésionnelles (ou douleurs au niveau de la lésion). Cette étude unique mérite cependant d'être confirmée.

4. TOXINE BOTULINIQUE A ET NEURALGIE ESSENTIELLE DU TRIJUMEAU

La névralgie essentielle du trijumeau répond généralement bien aux antiépileptiques bloqueurs des canaux sodiques tels que la carbamazépine ou l'oxcarbazépine mais il existe de nombreux cas de névralgies réfractaires à ces traitements nécessitant un traitement plus invasif [34].

Trois études mono-centriques en double aveugle contre placebo de faible qualité méthodologique ont rapporté l'efficacité de la toxine botulinique de type A sur la névralgie essentielle du trijumeau [35-37]. Dans ces études la toxine était administrée par voie intradermique ou muqueuse dans l'aire douloureuse faciale ou au sein des zones gâchettes. L'efficacité a été constatée sur la proportion de répondeurs, l'intensité et la fréquence des paroxysmes douloureux.

Une méta-analyse de ces études incluant en outre une étude en simple aveugle a retrouvé un effet global positif de la toxine botulinique A par rapport au placebo sur la proportion de répondeurs, avec une différence de 29.8 (95 % CI : -38.5 -21.08), ainsi que sur la fréquence des paroxysmes douloureux [38].

5. QUELS SONT LES BONS REPONDEURS AU TRAITEMENT PAR TOXINE BOTULINIQUE A?

Deux études contrôlées ont évalué l'efficacité de la toxine botulinique A sur les symptômes neuropathiques [19, 28] évalués par un questionnaire spécifique de douleur neuropathique, le questionnaire NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) [39]. Dans ces deux études, l'efficacité de la toxine botulinique était surtout observée sur la douleur paroxystique (notamment les décharges électriques), ce qui est à rapprocher des données obtenues sur la névralgie faciale essentielle [38].

Ces deux études ont aussi retrouvé une efficacité de la toxine sur l'allodynie au frottement et à la pression fine, mesurée par des tests quantifiés sensoriels (l'allodynie étant une douleur en réponse à une stimulation normalement non douloureuse) et indiqué que la présence d'une telle allodynie avant le traitement était associée à une meilleure réponse au traitement. Elles ont observé une corrélation entre l'efficacité de la toxine botulinique et la préservation de la sensibilité thermique: plus la sensibilité thermique était préservée, plus la réponse au traitement était bonne. La seconde étude a aussi mis en évidence que la préservation de la densité en fibres intra-épidermiques au sein de l'aire douloureuse (évaluée par une biopsie cutanée avant le traitement) était associée à une meilleure réponse au traitement par toxine botulinique [19].

L'ensemble de ces données permettent d'indiquer qu'il existe un profil particulier de répondeurs à la toxine botulinique A. Les bons répondeurs semblent caractérisés par une préservation relative de la sensibilité thermique et/ou une allodynie mécanique dans la zone douloureuse. De façon intéressante il a été montré que les patients présentant ce type de profil étaient aussi de bons répondeurs aux bloqueurs des canaux sodiques tels que l'oxcarbazépine [40].

6 SECURITE D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES

L'ensemble des études thérapeutiques a confirmé l'absence de risques systémiques de la toxine botulinique injectée par voie sous cutanée ou intradermique, de même que des effets moteurs négligeables ou absents. On ne notait pas non plus d'effet significatif sur l'aspect cutané [19]. En revanche la majorité des études réalisées dans les douleurs neuropathiques ont rapporté des douleurs parfois sévères liées à l'injection notamment au niveau des doigts, mais dans une même proportion entre la toxine botulinique et le placebo. Pour ces raisons dans certaines études, des procédures visant à minimiser le risque de douleurs à l'injection, ont été réalisées, comportant notamment l'application d'anesthésiques topiques avant l'injection et l'utilisation d'oxyde nitreux pendant les injections [19, 28].

Dans la névralgie faciale, les principaux effets indésirables étaient une asymétrie faciale et un oedème transitoires.

7. PLACE DE LA TOXINE BOTULINIQUE A DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ET DE LA NEVRALGIE FACIALE ESSENTIELLE

A ce jour la toxine botulinique A ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des douleurs neuropathiques ou de la névralgie faciale essentielle dans le monde.

Les recommandations internationales fondées sur les preuves les plus récentes en matière de douleur neuropathique proposent la toxine botulinique de type A en troisième intention pour les douleurs neuropathiques périphériques, après échec des traitements conventionnels tels que la prégabaline, la gabapentine, certains antidépresseurs, les topiques locaux (anesthésiques, capsaïcine haute concentration) et le tramadol [4]. De nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge de la douleur neuropathique sont en cours de finalisation. L'usage de la toxine botulinique A est réservé aux spécialistes et ce traitement de la réserve hospitalière doit être administré en milieu hospitalier en France.

Dans la névralgie faciale essentielle, la toxine botulinique de type A n'est pas encore officiellement recommandée compte tenu des incertitudes persistantes sur la dose, les modalités d'utilisation et de l'absence de données à long terme [41].

8. CONCLUSION

La toxine botulinique de type A présente un intérêt thérapeutique dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques réfractaires ou de la névralgie faciale essentielle, du fait de son effet thérapeutique persistant 3 mois après son administration et de sa bonne tolérance. Cependant les patients sont loin d'être tous soulagés de la même façon, et ceux qui présentent des douleurs paroxystiques (décharges électriques), une préservation de leur sensibilité thermique dans l'aire douloureuse et une allodynie mécanique semblent être de meilleurs répondeurs à ce traitement.

REFERENCES

- [1] Colosimo C, Tiple D, Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res.* 2012 ;22 :265-73.
- [2] Ward AB, Molenaers G, Colosimo C, Berardelli A. Clinical value of botulinum toxin in neurological indications. *Eur J Neurol.* 2006;13 Suppl 4:20-6.
- [3] Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005 ;26 :785-93.
- [4] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SR, Rice ASC, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith B, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015;14 :162-73.
- [5] Luvisetto S, Marinelli S, Cobianchi S, Pavone F. Anti-allodynic efficacy of botulinum neurotoxin A in a model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2007; 145: 1-4.
- [6] Durham PL, Cady Rand R. Cady, Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy, *Headache* 2004; 44: 35–42.
- [7] Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K *et al.* Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44:106-9
- [8] Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chemistry* 2004; 279: 25665-25672.
- [9] Meunier FA, Colasante C, Faille L, Gastard M, Molgo J. Upregulation of calcitonin gene related peptide at mouse motor nerve terminals poisoned with botulinum type-A toxin. *Pflugers Arch* 1996 ; 431 (suppl 2): R 297-8.
- [10] Kitamura Y, Matsuka Y, Spigelman I, Ishihara Y, Yamamoto Y, Sonoyama W, Kamioka H, Yamashiro T, Kuboki T, Oguma K. Botulinum toxin type a (150 kDa) decreases exaggerated neurotransmitter release from trigeminal ganglion neurons and relieves neuropathy behaviors induced by infraorbital nerve constriction. *Neuroscience.* 2009 ;159 :1422-9.
- [11] Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Subcutaneous botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain.* 2009;141 :60-9.
- [12] Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of botulinum toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006; 122: 315-25.
- [13] Krämer HH, Angerer C, Erbguth F, Schmelz M, Birklein F. Botulinum toxin A reduces neurogenic flare but has almost no effect on pain and hyperalgesia in human skin. *J Neurol* 2003; 250: 188-193.
- [14] Blersch W, Schulte-Mattler WJ, Przywara S, May A *et al* Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study, *J Neurol Sci* 2002; 205: 59–63.

- [15] Schulte-Mattler WJ, Opatz O, Blersch W, May A *et al.* Botulinum toxin A does not alter capsaicin-induced pain perception in human skin. *J Neurol Sci* 2007;260: 38-42.
- [16] Sycha T, Samal D, Chizh B, Lehr S *et al.* A lack of antinociceptive or antiinflammatory effect of botulinum toxin A in an inflammatory human pain model. *Anesth Analg* 2006; 102: 509-16.
- [17] Tugnoli V, Capone JG, Eleopra R, Quatralo R *et al.* Botulinum toxin type A reduces capsaicin-evoked pain and neurogenic vasodilatation in human skin. *Pain* 2007; 130: 76-83.
- [18] Voller B, Sycha T, Gustorff B, Schmetterer L *et al.* A randomized, double-blind, placebo controlled study on analgesic effects of botulinum toxin A, *Neurology* 2003; 61: 940–944
- [19] Attal N, de Andrade DC, Adam F *et al.* Efficacy and safety of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain and predictors of treatment response: a randomised double blind placebo controlled study. *Lancet Neurol.* 2016 ;15 :555-65.
- [20] Bach-Rojecky L, Salković-Petrisić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect after unilateral injection. *Eur J Pharmacol.* 2010 ;633 :10-4.
- [21] Favre-Guilmard C, Chabrier PE, Kalinichev M. Bilateral analgesic effects of abobotulinumtoxinA (Dysport®) following unilateral administration in the rat. *Eur J Pain.* 2017 May;21(5):927-937.
- [22] Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, Ugenti C, Tata AM, Luvisetto S, Pavone F. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One.* 2012;7 :e47977.
- [23] Paterson K, Lolignier S, Wood JN, McMahon SB, Bennett DL. Botulinum toxin-A treatment reduces human mechanical pain sensitivity and mechanotransduction. *Ann Neurol.* 2014;75 :591-6.
- [24] Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016 ;157 :1599-606.
- [25] Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018;17 :456-466.
- [26] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Feb 16;3:17002.
- [27] 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.* 2011 ;152 :2836-43.
- [28] Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D *et al.* Botulinum toxin type a A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain: a double blind placebo controlled study. *Ann Neurol* 2008;64 :274–283.
- [29] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, *et al.* Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72 :1473–1478.

- [30] 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.* 2010;11:1827-33.
- [31] Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum Toxin A in Postherpetic Neuralgia: A Parallel, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-controlled Trial. *Clin J Pain.* 2013 ; 29 :857-64.
- [32] Allergan 19152-066 : a multicenter double blind randomized placebo controlled parallel study of the safety and efficacy of BOTOX purified neurotoxin complex in postherpetic neuralgia. http://www.allerganclinicals.com/pdfs/neuroscience/Results.Web_Posting191622-066.pdf (accessed Feb 16, 2016).
- [33] Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol.* 2016 79 :569-78.
- [34] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM; American Academy of Neurology Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008 ;15 :1013-28.
- [35] Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, Wang LJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2012 ;32 :443-50
- [36] Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol.* 2013 ;36 :146-50
- [37] Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, Wu C. 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 27;15:65.
- [38] Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, Mostafa MR, Huy NT, Hirayama K. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2016 ;17 :63.
- [39] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Al-Chaar M *et al.* Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004 ; 108 : 248-57.
- [40] Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain.* 2014 ; 155 :2263-73.
- [41] Donnet A, Simon E, Cuny E, Demarquay G, Ducros A, De Gaalon S, Giraud P, Massardier EG, Lanteri-Minet M, Leclercq D, Lucas C, Navez M, Roos C, Valade D, Mertens P. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173:131-151.

Tableau 1 : Études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle contre placebo de la toxine botulinique de type A dans les douleurs neuropathiques autres que la névralgie faciale essentielle

<i>Auteurs</i>	<i>Indication</i>	<i>Doses et modalités</i>	<i>Placebo</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Méthodologie</i>	<i>Durée de l'essai</i>	<i>Résultats critère primaire</i>	<i>NNT (50 % amélioration douleur)</i>	<i>Autres résultats d'efficacité</i>
Ranoux et al 2008 [28]	Douleur neuropathique périphérique avec allodynie (trauma, zona)	Injections SC de 50 à 200 U selon l'aire douloureuse	Sérum physiologique	29	Groupes parallèles	24 semaines	Positif sur douleur moyenne/24 h	3.0 (1.6-22)	Effets sur brûlure, allodynie, douleur paroxystique. Effet supérieur si déficit thermique faible
Yuan et al 2009 [29]	Neuropathie douloureuse du diabète	Injections intradermiques pieds ; dose fixe 50 U	Sérum physiologique	20	Cross over	12 semaines	Positif sur douleur moyenne/24 h	2.3 (1.5-4.7)	Effets sur la qualité du sommeil
Xiao et al 2010 [30]	Douleur post-zostérienne	Injections SC dose unique 5 U/ml	Sérum physiologique et 0.5 % lidocaine	40/60	Groupes parallèles	12 semaines	Positif sur douleur moyenne/24 h	NA	Effet sur la durée du sommeil
Apalla et al 2013 [31]	Douleur post-zostérienne	Injections SC dose	Sérum physiologique	30	Groupes parallèles	16 semaines	Positif sur la proportion de répondeurs (50 %)	1.2 (1.0-1.4)	Effet sur l'intensité douleur (EVA), qualité du sommeil
Attal et al 2016 [19]	Douleur neuropathique périphérique (trauma, zona, neuropathie douloureuse)	2 séries d'injections SC de 50 à 300 U selon aire douloureuse à 3 mois	Sérum physiologique	66	Groupes parallèles	24 semaines	Positif sur douleur moyenne/24 h	7.3 (3.0-16)	Renforcement effet par 2 ^{de} injection. Effets sur allodynie, brûlure, douleur paroxystique. Effet supérieur chez patients présentant préservation fonction nociceptive ou allodynie mécanique.
Han et al 2016 [33]	Douleur neuropathique liée à lésion médullaire	Injection SC dose fixe de 200 U dans l'aire de douleur max	Sérum physiologique	40	Groupes parallèles	8 semaines	Positif sur douleur moyenne/24 H (EVA)	9.9	Effet sur composante sensorielle/affektive de la douleur, douleurs sous lésionnelles, meilleur si lésion médullaire incomplète

Abbréviation : NNT : Nombre Nécessaire à Traiter pour obtenir un répondeur au traitement actif et non au placebo ; SC : sous cutanée

Tableau 2 : Études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle contre placebo de la toxine botulinique de type A la névralgie essentielle du trijumeau

<i>Auteurs</i>	<i>Doses et modalités</i>	<i>Placebo</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Méthodologie</i>	<i>Durée de l'essai</i>	<i>Résultats critère primaire</i>	<i>NNT (50 % amélioration douleur)</i>	<i>Autres résultats d'efficacité</i>
Wu et al 2012 [35]	75 U, voie intradermique ou muqueuse, zones gâchettes	Sérum physiologique	42	Groupes parallèles	13 semaines	Effet sur l'intensité douloureuse (EVA) et la fréquence des paroxysmes	1.9 (1.3-3.6)	Effet sur l'impression clinique globale, réponse au traitement (50 % d'amélioration)
Zuniga et al 2013 [36]	50 U, injections sous cutanées + injection IM de 10 U pour douleur massétérine	Sérum physiologique	36	Groupes parallèles	12 semaines	Effet positif sur l'intensité douloureuse (EVA) à 3 mois mais pas à 2 mois	NA	Effet positif sur la fréquence des paroxysmes
Zhang et al 2014 [37]	25 et 75 Unités, injections intradermiques et/ou muqueuses	Sérum physiologique	84	Groupes parallèles, 3 bras	8 semaines	Effet positif sur la réponse au traitement	2.61 pour 25 U 1.84 pour 75 U	Pas de différence entre les doses faibles et fortes ; amélioration de l'impression clinique globale

Abbréviation : NNT : Nombre Nécessaire à Traiter pour obtenir un répondeur au traitement actif et non au placebo