



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

TOXINE BOTULINIQUE DE TYPE A (BOTOX^{MD}) Indications pédiatriques

Évaluation complète



AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	5
SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT	6
SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	7
3.1 Mécanisme d'action	7
3.2 Posologie et administration.....	7
3.2.1 Doses adultes.....	7
3.2.2 Doses pédiatriques	8
SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES	9
4.1 Paramètres pharmacocinétiques.....	9
4.2 Interactions majeures reconnues et mécanisme impliqué	9
SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE	10
5.1 Spasticité associée à la paralysie cérébrale en pédiatrie	10
5.1.1 État de la littérature	10
5.1.2 Évaluation de l'efficacité	10
5.2 Sialorrhée	19
5.2.1 État de la littérature	19
5.2.2 Efficacité clinique.....	20
5.3 Strabisme, ésoptropie infantile et acquise.....	24
5.3.1 État de la littérature	24
5.4 Autres indications	27
SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ	28
6.1 Effets indésirables sérieux	28
6.2 Précautions et contre-indications	28
6.2.1 Précautions :	28
6.2.2 Contre-indications	29
SECTION 7. DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	30
7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux :	30
SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	31
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	32
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	33
ANNEXE 1 MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE ET RÉFÉRENCES	35
ANNEXE 2 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	36
ANNEXE 3 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES	37

RÉSUMÉ

Au Canada, la toxine botulinique de type A (Botox^{md}) est approuvée pour deux indications en pédiatrie : l'équinisme dynamique chez les infirmes moteurs cérébraux pédiatriques de 2 ans et plus et le strabisme chez les enfants de 12 ans et plus. Cependant, en pratique, elle est employée pour diverses autres indications. Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) désire donc revoir les évidences pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A en pédiatrie pour les indications de spasticité des membres inférieurs et supérieurs, le strabisme et l'ésotropie, la sialorrhée, l'hyperéflexie du détrusor et le torticolis congénital.

La toxine botulinique de type A bloque de façon spécifique et réversible la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire où elle est injectée, entraînant de cette façon une paralysie du muscle ciblé.

La toxine botulinique est généralement bien tolérée. Les effets secondaires les plus fréquents sont dus à une faiblesse musculaire des muscles adjacents au muscle injecté en raison d'une diffusion de la toxine au pourtour du site d'injection. Cette faiblesse musculaire se manifeste de différentes façons en fonction de la localisation du muscle injecté.

La toxine botulinique a un effet local et ne devrait pas être retrouvée à des concentrations mesurables dans le sang aux doses recommandées. Les propriétés pharmacocinétiques d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination ne sont donc pas décrites dans la littérature.

Plusieurs études portant sur la toxine botulinique dans différentes indications ont été publiées. Par contre, seulement quelques-unes sont de devis randomisé permettant d'évaluer les avantages et les inconvénients par rapport aux traitements usuels. Beaucoup de questions demeurent en suspens, notamment en raison du manque d'études comparant la toxine botuliniques aux traitements standards pour chacune des utilisations.

Recommandations PGTM :

Dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs, quelques études nous permettent de recommander l'utilisation de la toxine botulinique. L'emploi doit se faire dans un cadre précis : inefficacité ou intolérance aux traitements conventionnels, spasticité localisée et l'utilisation doit se faire en concomitance avec d'autres traitements (ex : physiothérapie). Pour la spasticité des membres supérieurs des données additionnelles sont nécessaires avant d'en recommander l'utilisation régulière. Pour la sialorrhée, en attendant de nouvelles études, l'usage de la toxine botulinique devrait être réservée aux enfants chez qui les premiers traitements ne peuvent être poursuivis en raison des effets secondaires. Pour le strabisme et l'ésotropie, il semble raisonnable d'utiliser en deuxième intention la toxine botulinique lorsqu'une première chirurgie a échoué. Il est par contre difficile de recommander l'utilisation de la toxine botulinique en première intention pour la correction du strabisme car aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

La toxine botulinique de type A est l'une des sept toxines produites de façon anaérobique par la bactérie *clostridium botulinum*. Elle bloque de façon spécifique et réversible la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire où elle est injectée, entraînant de cette façon une paralysie musculaire du muscle ciblé. Elle est indiquée au Canada pour diverses indications chez l'adulte. Chez l'enfant elle n'est indiquée que pour le traitement de l'équinisme dynamique causé par la spasticité chez les infirmes moteurs cérébraux de 2 ans et plus, pour le blépharospasme et pour le strabisme chez les patients de 12 ans et plus ⁽¹⁾. Cependant, en pratique, elle est utilisée également pour le traitement de la spasticité focale, de la sialorrhée, du torticolis congénital, de l'hyperréflexie du sphincter détrusor et du strabisme chez les patients de moins de 12 ans (indications cosmétiques ne sont pas revues). Le PGTM désire revoir les évidences pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A en pédiatrie pour les indications de spasticité des membres inférieurs et supérieurs, le strabisme et l'ésotropie chez les enfants de moins de 12 ans, la sialorrhée, l'hyperéflexie du détrusor et le torticolis congénital.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ^(1,2)

Nom générique, nom commercial	Toxine botulinique de type A
Nom commercial	BOTOX^{MD}
Forme(s) pharmaceutique(s) disponible(s)	Fiole de 100 unités de toxine botulinique de type A lyophilisée
Nom du manufacturier	Allergan
Classe pharmacologique	Autres médicaments 92 : 00.00

Statut auprès des agences régulatrices :

Indication	Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada ⁽¹⁾ (www.hc-sc.gc.ca)	Food and Drug Administration (FDA, États-unis) ⁽³⁾ (www.fda.gov.cder)	Communauté européenne (CE) (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)
Dystonie cervicale chez l'adulte (torticolis spasmodique)	X	X	
Blépharospasme et strabisme	X (patients ≥ 12 ans)	X (patients ≥ 12 ans)	X (blépharospasme, hémispasme facial et dystonies associées)
Équinisme dynamique chez les infirmes moteurs cérébraux pédiatriques de ≥ 2 ans	X		X
Hyperhidrose axillaire	X	X (primaire sévère)	X (primaire sévère persistante)
Spasticité focale chez l'adulte	X		X (du pied et de la main, suite à un AVC)

Statut à la Liste des médicaments du régime général de la RAMQ (Québec) : médicament d'exception.

Indications reconnues par la RAMQ :

- ◆ Traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité.
- ◆ Pour le traitement des adultes qui souffrent d'hyperhidrose axillaire grave causant une atteinte importante sur les plans fonctionnel et psychosocial, lorsque l'usage, pendant un moi ou plus, d'une préparation de chlorure d'aluminium à au moins 20%, utilisée selon les recommandations pour en maximiser l'effet et la tolérance, s'est avéré inefficace.

Statut à la Liste des médicaments - établissement de la RAMQ (www.cdm.gouv.qc.ca) : classé « autres O.R.L.O. » (52 : 36.00).

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

3.1 Mécanisme d'action^(1,3)

L'activation des récepteurs musculaires de l'acétylcholine entraîne la contraction musculaire. La toxine botulinique agit en inhibant la libération de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire.

Avant d'être libérée, l'acétylcholine est emmagasinée dans les vésicules pré-synaptiques de la terminaison nerveuse. Suite au passage de l'influx nerveux, il y a formation d'un complexe de fusion (SNARE), nécessaire au relâchement de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire. La toxine botulinique clive la protéine SNAP-25, l'une des protéines du complexe SNARE, empêchant ainsi la formation du complexe de fusion, et donc, la libération d'acétylcholine.

3.2 Posologie et administration

Il existe deux préparations commerciales de toxine botulinique du type A : Botox^{md} et Dysport^{md}. Seul le Botox^{md} est disponible au Canada. Il est important de référer aux noms commerciaux des deux médicaments parce que le potentiel par unité n'est pas équivalent pour les deux formulations. Les doses présentées ici sont pour le BOTOX^{MD}.

Les doses et le nombre de sites à injecter varient selon les indications.

3.2.1 Doses adultes⁽¹⁾

Dystonie cervicale :

- ◆ Les doses varient beaucoup en fonction de la classification de la dystonie (position de la tête et du cou, localisation de la douleur, hypertrophie musculaire, poids corporel et réponse aux traitements précédents)
- ◆ Dose initiale : 25 à 200 U I.M., divisées en 1 à 8 sites, selon la classification de la dystonie (type I à IV)
- ◆ Maximum : 6 U/kg (total) par séance (espacées d'au moins 2 mois)

Blépharospasme :

- ◆ Dose initiale : 1.25 à 2.5 U I.M.
- ◆ Doses suivantes : La dose initiale peut être jusqu'à doublée (maximum 5 U/injection ou 200 U cumulatives par période de 2 mois).

Hyperhidrose focale des aisselles :

- ◆ 50 U intra-dermique divisées en plusieurs sites

Spasticité focale :

- ◆ La dose et le nombre d'injection sont déterminés sur une base individuelle, en fonction de la taille et de l'emplacement des muscles touchés, de leur nombre, de la gravité de la spasticité, de la présence de faiblesse musculaire locale et de la réaction aux traitements antérieurs.
- ◆ Maximum : 360 U (total par séance) I.M. aux 12 à 16 semaines

Strabisme :

- ◆ Dose initiale : 1,25 à 5 U I.M. selon le type de strabisme
- ◆ Doses suivantes : la dose peut être jusqu'à doublée par rapport à la dose administrée lors de la séance précédente (maximum : 25 U /injection). Période de 2 mois entre chaque injection (ne pas administrer d'injection avant que l'effet de la dose précédente ne se soit dissipé).

3.2.2 Doses pédiatriques ⁽⁴⁾

Spasticité des membres inférieurs et supérieurs associée à la paralysie cérébrale :

La dose varie selon plusieurs facteurs : masse musculaire, nombre de muscles à injecter, taille et force musculaires, degré de déformation de l'articulation, état général et âge du patient.

Enfants âgés de plus de 18 mois : 1-6 U/kg/site d'injection I.M. (maximum 50 U/injection ou 12 U/kg cumulatives par session ad 400 U cumulatives par session et par période de 3 mois)

Strabisme :

Enfants âgés de 2 mois à 12 ans : 1-2.5 U/injection I.M. (selon l'indication)

Enfants âgés de plus de 12 ans : 1.25-5 U/injection I.M. (selon l'indication)

Doses suivantes : la dose peut être jusqu'à doublée par rapport à la dose administrée lors de la séance précédente (maximum : 25 U /injection pour les > 12 ans). Période de 2 mois entre chaque injection (ne pas administrer d'injection avant que l'effet de la dose précédente ne se soit dissipé).

SECTION 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

4.1 Paramètres pharmacocinétiques ⁽¹⁾

La toxine botulinique a un effet local et ne devrait pas être retrouvée à des concentrations mesurables dans le sang aux doses recommandées. Les propriétés pharmacocinétiques d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination ne sont donc pas décrites dans la littérature.

Les données pharmacodynamiques d'intérêt sont les suivantes :

Réponse initiale	Blépharospasme : 1-3 jours Dystonie cervicale : 1-2 semaines Hémispasme facial : 2-4 jours Strabisme : 1-2 semaines
Durée d'action (dose unique)	Blépharospasme : 3 mois Dystonie cervicale : 3 mois Hémispasme facial : 15-17 semaines Strabisme : 2-8 semaines

4.2 Interactions majeures reconnues et mécanisme impliqué

Très peu d'interactions sont rapportées dans la littérature :

Chloroquine : antagonise la paralysie induite par la toxine botulinique de type A en empêchant la liaison à la membrane cellulaire et l'internalisation de la toxine.
Sévérité non spécifiée, documentation faible.

Le fabricant recommande d'administrer avec précaution la toxine botulinique à des patients traités avec des médicaments pouvant interférer avec la transmission neuromusculaire (ex. relaxants musculaires de type curare, antibiotiques aminosides, tétracyclines etc.) ⁽³⁾

SECTION 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

5.1 Spasticité associée à la paralysie cérébrale en pédiatrie

5.1.1 État de la littérature

La paralysie cérébrale survient dans environ 2 naissances sur 1000. C'est une condition avec une étiologie et une présentation hétérogènes. 80-90% des cas présentent un certain degré de spasticité, qui affecte généralement au moins un membre inférieur, et entrave le mouvement normal (incluant la marche) ⁽⁵⁾. La croissance moins rapide du muscle spastique par rapport aux structures environnantes peut entraîner des contractures et le développement de déformations.

Le traitement de la spasticité associée à la paralysie cérébrale inclut notamment la physiothérapie, les agents anti-spasmodiques oraux (baclofène, dantrolène, tizanidine, clonidine, gabapentine, benzodiazépines), l'utilisation de matériel orthopédique (plâtres, orthèses etc.) et la chirurgie orthopédique ⁽⁵⁾. Certains agents injectables de façon intra-musculaire comme l'éthanol, le phénol et la toxine botulinique peuvent aussi être utilisés, de même que le baclofène par voie intra-thécale ⁽⁵⁻⁷⁾.

L'intérêt de la toxine botulinique de type A dans le traitement de la spasticité réside dans le peu d'effets indésirables observés comparativement aux autres agents pharmacologiques ^(7, 8). En effet, la toxine botulinique produit un effet local tandis que les médicaments oraux agissent de façon systémique. Les effets indésirables (sédation, faiblesse musculaire) de même que la tolérance à long terme observés avec les médicaments oraux peuvent limiter leur utilisation. Dans certaines situations, il faut procéder à une anesthésie générale pour l'administration de la toxine botulinique. La sédation n'est pas effectuée de routine; elle est faite chez des patients ne pouvant rester immobiles durant l'administration et lorsque la toxine botulinique est administrée dans certains endroits délicats ne laissant aucune marge de manœuvre et nécessitant une immobilité complète du patient. Le besoin d'anesthésie générale est évalué cas par cas.

5.1.2 Évaluation de l'efficacité

Les études sur le sujet se concentrent soit sur la spasticité des membres inférieurs, soit sur celle des membres supérieurs. L'analyse est donc séparée de la même façon.

Spasticité des membres inférieurs

Description des outils de mesure employés pour mesurer la spasticité des membres inférieurs et évaluer la démarche ⁽⁷⁾

Démarche

- ◆ Physician Rating Scale (PRS) : Échelle sur 14 points (6 items) utilisée pour mesurer la démarche et l'amplitude du mouvement.
- ◆ Gross Motor Function Measurements (GMFM): Outil d'observation standardisé, validé pour mesurer les variations dans la fonction motrice grossière sur une certaine période de temps chez les enfants atteints de paralysie cérébrale.
- ◆ Video Gait Analysis Scoring (VGA): Outil analytique visuel utilisé pour évaluer les mouvements du corps dans son ensemble durant la marche.

Spasticité

- ◆ Ashworth Scale: Échelle sur 5 points mesurant le tonus musculaire (mécanique et neurologique) .
- ◆ Modified Ashworth Scale (MAS) : Contient un item de plus que le Ashworth Scale.

Mouvements

- ◆ Active range of motion (AROM): Mouvement des articulations produit entièrement par un individu lors d'un exercice.
- ◆ Passive range of motion (PROM): Mouvement d'une articulation provoqué par une autre personne que l'individu.

Tableau 1: Études évaluant l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
<p>Koman LA et al, 1994 (9)</p> <p>Inclus dans la revue Cochrane 2000</p>	12	Randomisée, en double-aveugle	<p>4 hémiplegiques (1 jambe injectée) 8 diplégiques (2 jambes injectées)</p> <p>Âge : 4 à 11 ans</p> <p>Autres traitements durant l'étude : non mentionnés</p>	<p>Botox^{md} : 2 injections sur une période de 4 à 6 semaines. 1^{ere} dose : 1 U/kg par jambe 2^e dose : 2 U/kg par jambe Dose moyenne : 50 U</p> <p>ou</p> <p>Contrôle : 2 injections de NaCl</p>	<p>Évaluations : état de base et post-traitement (4 à 6 semaines après la 1^{ere} injection).</p> <p>Plusieurs modes d'évaluation :</p> <p>Analyse observationnelle de la démarche (grille critériée) Résultats non présentés. Amélioration décrite mais non-objectivée</p> <p>Physical therapy evaluation (grille critériée; pour évaluer fonction globale) Pas de différence pré/post injection entre les groupes Résultats non présentés</p> <p>Force et endurance musculaire (évaluée par le dynamomètre BIODEX) Pas de différence pré/post injection entre les groupes Résultats non présentés</p> <p>PRS Moyenne d'amélioration : Placebo : 2.3 (de 5.3 à 7.6) Botox : 3.1 (de 5.3 à 8.4) Amélioration de la démarche : Placebo : 33% des patients (2/6) Botox : 83% des patients (5/6)</p> <p>Évaluation des parents (5 questions sur les progrès de l'enfant) Amélioration de la marche notée : Placebo : 2/6 Botox : 4/6</p>

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Corry IC et al, 1998 (10) Inclus dans la revue Cochrane 2000	20	Randomisée Ouverte (évaluateur à l'aveugle)	8 hémiplegiques, 11 diplegiques et 1 quadriplegique Âge : 2 à 9 ans Autres traitements pendant l'étude : physiothérapie poursuivie	Botox ^{md} : 6-8 U/kg (80-200 U) Dysport ^{md} : 15 U/kg (240-320 U) (1 ou plusieurs sites d'injection) ou Contrôle : série de plâtres	Évaluations : État de base et 2 et 12 semaines post-traitement PROM Dorsiflexion avec genoux fléchi : Différence statistiquement significative à 2 et 12 semaines par rapport à l'état de base pour toxine botulinique; seulement à 2 semaines pour le plâtre. Différence entre les 2 groupes n'est pas significative. Tonus musculaire (Ashworth) Diminution statistiquement significative à 2 semaines par rapport à l'état de base pour toxine botulinique. Démarche (PRS) Pas de changements significatifs entre les groupes
Flett PJ et al, 1999 (11) Inclus dans la revue Cochrane 2000	20	Randomisée Ouverte	5 hémiplegiques 10 diplegiques 1 triplegique 2 quadriplegiques Âge : 2 à 8 ans Autres traitements durant l'étude : plâtre de nuit à partir 3 ^e - 4 ^e sem. pour tous les patients	Botox ^{md} : 2 ou plusieurs muscles 4 à 8 U/kg par muscle; max : 20 U par muscle ou Contrôle : plâtre fixe pour 4 semaines (2 X 2 semaines)	Évaluations : état de base, 2, 4 et 6 mois post-traitement Mode d'évaluation : Degré de dorsiflexion de la cheville, tonus musculaire (Modified Ashworth score), démarche (GMFM, PRS, GSS (global scoring scale)) Résultats : Aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour chacun des critères évalués à chacune des évaluations.

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Ubhi T et al, 2000 (12)	40	Randomisée Double aveugle	12 hémiplegiques 28 diplégiques Âge : 2 à 16 ans Autres traitement durant l'étude : physio et orthèses (de la même façon qu'avant le traitement)	Dysport ^{md} : 2 ou plusieurs muscles 25 U/kg pour diplégique et 15 U/kg pour hémiplegique ou Placebo (véhicule idem à Dysport ^{md} , sans toxine botulinique)	Évaluation : état de base et à 2, 6 et 12 semaines post traitement Démarche (Video Gait Analysis) Amélioration : À 2 sem : différence non significative, p = 0.08 À 6 sem : Placebo : 3/18 (17%) Dysport : 10/21 (48%). p = 0.02 À 12 sem : Placebo : 2/18 (11%) Dysport : 10/20 (50%). p = 0.003 Issues secondaires : GMFM (dimension de la démarche), PROM, physiological cost index
Koman L et al, 2000 (13)	145	Randomisée Double aveugle	32 hémiplegiques 82 diplégiques Âge : 2 à 16 ans Autres traitements pendant l'étude : pas mentionné	Botox ^{md} : 2 inj à 4 semaines d'intervalle; 4 U/kg pour le total de tous les muscles injectés par séance Max : 200 U/inj ou Placebo (véhicule idem à Botox ^{md} , sans toxine botulinique)	Évaluation : état de base et à 2, 4, 8 et 12 semaines post-traitement PRS % de répondeurs (à partir graphique) Sem 2 : B : 54% P : 27% p < 0.05 Sem 4 : B : 48% P: 27% p < 0.05 Sem 8 : B: 61% P: 25% p < 0.05 Sem 12 : B : 55% P : 31% p < 0.05 (items du PRS ayant démontrés une amélioration : démarche et angle de cheville au moment de la pose du pied)
Love SC et al, 2001 (14)	24	Randomisée (en paire) Ouvverte	Hémiplegie Âge : 3 à 13 ans Autre traitement durant l'étude : physiothérapie	Botox® : pas tous la même dose (2.8 à 7.3 U/kg) ou Contrôle : physio comme avant l'intervention	Évaluations : état de base et à 1, 3, 6 mois GMFM: % d'amélioration par rapport à l'état de base (différence moyenne entre Botox® et contrôle) 3 mois : 4.79% (p < 0.05) 6 mois : 4.96% (p < 0.05)

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Baker B et al., 2002 (15)	126	Randomisée Double aveugle	Diplégie Âge : 2 à 9 ans Autre traitement durant l'étude : médicaments PO permis + physiothérapie	Dysport ^{md} : 3 groupes : 10U/kg, 20U/kg ou 30 U/kg 4 sites d'injection) ou Placebo: (véhicule idem à Dysport ^{md} , sans toxine botulinique)	Évaluations : État de base, 4, 8 et 16 semaines post-traitement PROM (Passive Range of Movement) Différence statistiquement significative obtenue dans le groupe 30 U/kg à la semaine 4 seulement. Genou déplié : Changement par rapport à l'état de base : Dysport :2.6 Placebo : - 0.6 p < 0.05 Genou plié : Changement par rapport à l'état de base : Dysport : 4.4 Placebo : - 1.0 P < 0.05 Démarche (GMFM) Pas de différence significative entre les groupes Évaluation des parents Différence statistiquement significative obtenue à la semaine 4 dans le groupe 30 U/kg et dans le groupe 20 U/kg à la semaine 16
Reddihough et al, 2002 (16)	61	Randomisée (en paire) Chassé-croisé Ouverte	Âge : 22 à 80 mois Diplégiques, et quadriplégiques légers à modérés Autres traitements pendant l'étude : physiothérapie	Chassé-croisé : Groupe 1 : Botox ^{md} + physio X 6 mois puis physio X 6 mois Groupe 2 : physio X 6 mois puis Botox ^{md} + physio X 6 mois Doses de Botox ^{md} : 8 à 20 U/kg réparti en 2 à 6 sites Max : 20 U/site et 120 U/grand groupe de muscles	Évaluations : État de base, 3 et 6 mois Démarche (GMFM) Pas de différence significative entre les groupes à 3 et 6 mois Habilité dans les tâches quotidiennes (VAB) Pas de différence significative dans le score global Spasticité (MAS) Pas de différence significative dans le score global Majorité des résultats non significatifs (non présentés). Résultats significatifs ne tiennent pas compte de tous les patients.

Analyse

Parmi les études retenues, quelques-unes ne réussissent pas à démontrer la supériorité de la toxine botulinique par rapport au placebo ou à un autre traitement (plâtre ou physiothérapie). C'est le cas des études de **Koman**⁽⁹⁾, **Corry**⁽¹⁰⁾, **Flett**⁽¹¹⁾ et **Reddihough**⁽¹⁶⁾. L'étude de **Koman**⁽⁹⁾ ne permet pas de tirer de conclusions car elle ne compte pas un nombre suffisant de patients (12 patients) pour obtenir une puissance statistique acceptable. On peut simplement observer qu'un plus grand nombre de patients dans le groupe traité avec la toxine botulinique ont eu une amélioration de leur démarche par rapport au groupe placebo. On ne note pas non plus de différence dans l'étude de **Flett**⁽¹¹⁾. Encore une fois, il s'agit d'une étude comptant un petit nombre de patients (n = 20). Dans l'étude de **Corry**⁽¹⁰⁾, on observe une différence significative dans le groupe traité avec la toxine botulinique au moment des deux évaluations (2 et 12 semaines post-traitement) par rapport à l'évaluation de base pour l'amplitude du mouvement passif (Passive Range of Movement, PROM) dans la dorsiflexion du genou et la plantarflexion, et pour le tonus musculaire. Cependant, lorsqu'on compare les deux groupes un à un à ces deux moments, soit le groupe toxine botulinique et le groupe plâtre, on n'observe pas de différence statistiquement significative dans les paramètres évalués. La toxine botulinique serait donc efficace mais on ne sait pas si elle est plus efficace qu'une série de plâtres. L'étude de **Reddihough**⁽¹⁶⁾ ne réussit pas à prouver la supériorité de la toxine botulinique par rapport au placebo.

Quelques études (**Ubhi**⁽¹²⁾, **Koman**⁽¹³⁾ et **Baker**⁽¹⁵⁾) ont démontré la supériorité de la toxine botulinique par rapport au placebo. L'étude de **Ubhi**⁽¹²⁾ nous permet de constater une amélioration statistiquement significative de la démarche par analyse vidéo (VGA) dans le groupe traité à 6 et 12 semaines après le traitement, par rapport au groupe placebo. Les patients dans cette étude continuaient leur traitement de physiothérapie de la même manière qu'avant d'entrer dans l'étude. **Koman**⁽¹³⁾ démontre également une amélioration significative de la démarche (un des items du PRS). Cette étude comparait aussi la toxine botulinique à un placebo. On ne mentionne pas si les patients pouvaient recevoir d'autres traitements durant la période d'étude. Finalement **Baker**⁽¹⁵⁾ a étudié les changements au niveau de l'amplitude du mouvement passif (PROM) en comparant la toxine botulinique à un groupe contrôle placebo. On note une petite différence statistiquement significative par rapport à l'état de base uniquement dans le groupe traité avec 30 U/kg à la semaine 4. D'un point de vue clinique, l'importance de cette différence est questionnable. Aucun des autres résultats n'est statistiquement significatif. De plus, comme mentionné dans l'article, étant donné que plusieurs analyses statistiques ont été effectuées, le risque de détecter des résultats faussement positifs est augmenté. On ne note pas de différence significative au niveau de la démarche.

En plus des essais cliniques, nous nous sommes penché sur deux méta-analyses, celle du groupe Cochrane⁽⁵⁾ et celle de l'office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)⁽⁷⁾. Parmi les études retenues pour notre évaluation, on retrouve les trois études retenues dans la revue Cochrane de 2000 et cinq études publiées depuis. Toutes les études que nous avons sélectionnées ont été incluses dans la revue systématique de OCCETS de 2005.

Revue systématique de Cochrane⁽⁵⁾

Une revue systématique conduite par le groupe Cochrane et publiée en 2000 a évalué l'efficacité de la toxine botulinique de type A dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez enfants souffrant de paralysie cérébrale. Les auteurs concluent que les trois études retenues⁽⁹⁻¹¹⁾ n'ont pas fourni de données suffisamment probantes pour recommander ou récuser l'utilisation de la toxine botulinique de type A pour cette indication. Les auteurs mentionnent que des études supplémentaires, toujours en cours au moment de la publication de la revue systématique, fourniraient des données additionnelles afin de mieux situer la place par rapport aux autres thérapies de la toxine botulinique dans cette indication.

Revue systématique de l'OCCETS ⁽⁷⁾

En 2005, le CCOHTA a publié une revue systématique sur l'utilisation de la toxine botulinique pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs et supérieurs chez les enfants et les adultes. La méta analyse est séparée en différentes sections selon la cause de la spasticité. Dans la partie sur la spasticité des membres inférieurs associée à la paralysie cérébrale, treize études ont été retenues, onze publiées et deux sous forme d'abrégé. Nous n'avons pas retenu une étude portant sur l'effet analgésique de la toxine botulinique ainsi qu'une étude décrivant l'utilisation de la toxine botulinique suite à une chirurgie de la hanche. Les variables étudiées sont les suivantes : le tonus musculaire, l'amplitude du mouvement passif et actif (PROM et AROM), l'analyse de la démarche et du mouvement, l'évaluation faite par la famille et par le médecin traitant, la douleur et les effets secondaires. Pour aucune des variables mesurant l'efficacité du médicament une méta-analyse n'a pu être effectuée. On rapporte donc de façon textuelle les résultats des différentes études, sans pouvoir en tirer de conclusion.

Conclusion de l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs

Plusieurs études n'ont à ce jour pas réussi à démontrer de façon définitive la supériorité de la toxine botulinique par rapport au placebo ou à un autre traitement (plâtres, physiothérapie) dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs associée à la paralysie cérébrale chez les enfants. Dans l'ensemble des études, on constate que les résultats obtenus pour la toxine botulinique et le groupe contrôle sont soit similaires, soit dénotent une tendance (souvent non statistiquement significative) pour une plus grande efficacité de la toxine botulinique. Par exemple, dans l'étude de Koman ⁽⁹⁾, la toxine botulinique semble être nettement supérieur au placebo d'un point de vue clinique mais la différence n'est pas statistiquement significative. On trouve dans quelques études des résultats (Ubhi ⁽¹²⁾, Koman ⁽¹³⁾) significatifs qui suggèrent que la toxine botulinique pourrait améliorer la démarche et l'amplitude des mouvements passifs. Il est important de se rappeler que ces études comparaient la toxine à un placebo (et non à un autre traitement démontré efficace), et que les patients recevaient souvent de la physiothérapie en concomitance. Est-ce que l'amélioration des patients est due à la toxine botulinique ou à la physiothérapie? Est-il nécessaire de toujours associer l'utilisation de la toxine botulinique à des traitements de physiothérapie ou si une utilisation de la toxine botulinique seule peut être efficace?

En raison de différences importantes dans les mesures d'efficacité, une combinaison des résultats des différentes études n'a pu être réalisée dans des méta-analyses de l'OCCETS ⁽⁷⁾ et de Cochrane ⁽⁵⁾.

A la lumière des connaissances actuelles, il est raisonnable de traiter les patients souffrant de spasticité des membres inférieurs secondaire à la paralysie cérébrale à l'aide de la toxine botulinique.

L'utilisation de la toxine botulinique doit cependant se faire dans un cadre précis :

- ◆ Le patient est référé à un spécialiste;
- ◆ Les autres traitements employés (physiothérapie, antispasmodiques oraux) sont inefficaces;
- ◆ Les effets indésirables des traitements employés sont trop inconfortables pour le patient;
- ◆ Un effet localisé est souhaité;
- ◆ La toxine botulinique est employée en concomitance avec d'autres traitement (physiothérapie, antispasmodiques oraux, injection de phénol).

Il est nécessaire de poursuivre les recherches sur un plus grand nombre de patients et de comparer les effets et l'innocuité de la toxine botulinique à ceux des autres traitements, notamment aux antispasmodiques oraux. Pour être utiles, ces recherches doivent posséder un devis randomisé et un comparateur valable. Les doses optimales, la fréquence d'administration, la durée de l'efficacité de la toxine botulinique restent également à déterminer.

Spasticité des membres supérieurs

Tableau 2: Études évaluant l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Corry IS et al, 1997 (17)	14	Randomisée Double aveugle	Hémiplégiques (12), quadriplégique (1), triplégique (1) Âge : 4-19 ans	Botox ^{md} : 4 à 7 U/kg Dysport ^{md} : 8 à 9 U/kg* ou Placebo : Salin	Évaluation : état de base et 2 et 12 semaines post-traitement Tonus musculaire du pouce, poignet et coude (Ashworth) Amélioration significative du coude à la sem 2 et du poignet à la sem 2 et 12 AROM pouce, poignet et coude Amélioration significative de l'extension du pouce et du coude à 2 semaine Impression générale des parents Plus de parent rapportent une amélioration dans le groupe traitement mais on ne sait pas si significatif
Fehlings D et al, 2000 (18)	30	Randomisée Ouvverte	Âge : 2.5 à 10 ans hémiplégiques	Botox ^{md} : 2 à 6 U/kg + ergothérapie Ou Contrôle : Ergothérapie	Évaluations : État de base et 1, 3 et 6 mois post-traitement QUEST (quality of upper extremity skills test) Changement à 1 mois (p = 0.01): Botox : changement de 13.3% Contrôle : changement de 1.7 % Pas de différence statistiquement significative à 3 mois (p = 0.13) et 6 mois (p = 0.14) Tonus musculaire (MAS) Amélioration dans les 2 groupes mais pas de différence significative entre les groupes

Analyse

Seulement deux études ont été identifiées. L'étude de **Fehlings** ⁽¹⁸⁾ comporte plusieurs biais, notamment un biais de confusion au niveau de la variable primaire, le Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST) : les deux groupes présentaient des différences importantes à l'état de base, rendant l'interprétation des résultats difficile. L'étude de **Corry** ⁽¹⁷⁾ démontre quelques résultats encourageants au niveau du tonus musculaire et du PROM.

Revue systématique de Cochrane ⁽⁶⁾

Une revue systématique conduite par le groupe Cochrane et publiée en 2004 a évalué l'efficacité de la toxine botulinique de type A dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les infirmes moteurs cérébraux pédiatriques ⁽⁶⁾. Les deux études incluses dans la revue sont les mêmes que celles que nous avons retenues ^(17,18). Malgré des résultats encourageants dans l'une des études ⁽¹⁷⁾, le groupe Cochrane estime ne pas pouvoir recommander l'utilisation de la toxine botulinique de type A dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, dû à l'insuffisance de données probantes pour justifier une telle recommandation ⁽⁶⁾. Des études supplémentaires évaluant des échantillons plus importants de patients et employant une méthodologie rigoureuse (randomisées, à l'aveugle) sont nécessaires.

Revue systématique de l'OCCETS ⁽⁷⁾

La revue de OCCETS 2005 fait état des deux mêmes études et conclut à un manque d'évidence pour se prononcer sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale.

Conclusion de l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs.

Le peu de données probantes rend difficile une prise de position sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale. On doit attendre la publication de données supplémentaires pour pouvoir recommander l'utilisation.

5.2 Sialorrhée

5.2.1 État de la littérature

La sialorrhée est un problème fréquent chez les enfants avec déficit neurologique moteur. A titre d'exemple, elle peut affecter jusqu'à 37% des enfants atteints de paralysie cérébrale ^(19,21). Les principaux problèmes engendrés par la sialorrhée chez ces enfants sont plutôt de type social, l'hypersalivation affectant l'apparence physique de l'enfant et les démonstrations d'affection face à celui-ci. Elle peut également entraver le développement du langage et l'acquisition de nouvelles habiletés, à cause de l'attention excessive que l'enfant doit apporter à sa salive pour en minimiser l'écoulement ^(19, 20). Le traitement actuel, consistant principalement en l'utilisation d'agents anticholinergiques systémiques oraux (glycopyrrolate, trihexyphenydil) ou transdermaux (scopolamine), démontre une efficacité limitée et des effets secondaires significatifs. On rapporte que jusqu'à 61% à 69% des enfants traités pourraient avoir des effets secondaires et que ceux-ci pourraient entraîner un arrêt du traitement dans 20% des cas ^(19, 20). D'autres options de traitement, comme les techniques de modification du comportement, sont difficiles à appliquer chez des enfants souffrant de déficits intellectuels. La chirurgie (excision des glandes salivaires ou redirection des conduits) est efficace chez environ les deux-tiers des patients, mais certaines complications à long-terme, présentes chez environ 35% des patients (augmentation de l'incidence des caries dentaires, des calculs salivaires, des parotidites, des problèmes gingivaux et de la xérostomie) en rendent l'utilisation problématique ^(19,20). Certains auteurs jugent que les options chirurgicales devraient être réservées aux patients réfractaires aux autres types de thérapie ^(19, 20). L'utilisation de la toxine

botulinique chez les adultes souffrant d'hypersalivation a émergé au cours des dernières années. La toxine botulinique bloquerait la jonction neuroglandulaire pour une durée allant jusqu'à 4-5 mois, présenterait une efficacité chez 66-80% des adultes souffrant de Parkinson et de sclérose latérale amyotrophique et ne montrerait pas de toxicité directe au niveau des acini des glandes salivaires (19,20). Peu de données sont disponibles à ce jour sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la sialorrhée chez les enfants.

5.2.2 Efficacité clinique

Les trois études retenues sont présentées dans le tableau 3

Description des outils de mesure employés pour mesurer la sialorrhée ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">◆ Drooling quotient (DQ) : Outil validé, semi-quantitatif, observationnel de l'hypersalivation (« drooling »)◆ Visual analysis score (VAS) : Échelle visuelle servant à décrire la quantité de salive. Deux échelles sont employées : une pour la sévérité et une pour la fréquence.◆ Teacher drooling scale (TDS) : outil pour évaluer la sévérité et la fréquence de l'hypersalivation |
|--|

Tableau 3 Études évaluant l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de la sialorrhée

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Bothwell et al, 2002 (19)	9	Ouverte Sans comparateur	Âge : 4 à 17 ans Hypersalivation modérée à sévère Dx : paralysie cérébrale, retard mental modéré ou sévère Autres traitements : cessés 1 mois avant l'étude	5 U/glande parotide (1 inj x 2 glandes)* *nom commercial non-mentionné; étude faite au Canada, doit être Botox ^{md}	Évaluations : état de base et 2 et 4 semaines post-traitement puis aux 4 semaines pour évaluer durée de l'effet Instruments de mesure : -Subjectif : échelle d'évaluation parentale sur la fréquence et la sévérité de l'hypersalivation. -Objectif : DQ, réduction de la quantité de salive produite Réponse : Bons répondeurs : patients ayant une réponse soutenue d'une mesure subjective (diminution de ≥ 2 points à l'échelle d'évaluation parentale) et d'une ou 2 mesures objectives à la semaine 4. Bon répondeurs : 3/9 (réduction de la fréquence d'hypersalivation de 75-100%, soutenue sur 12-16 semaines) Répondeurs modérés : 2/9 Répondeurs faibles : 1/9 Non répondeurs : 3/9 (fréquence d'hypersalivation de base de ces patients non-répondeurs : > 95%...) Pas d'analyse statistique effectuée
Savarese et al, 2004 (20)	21 (19 évalués)	Ouverte Sans comparateur	Âge : 5 à 18 ans Hypersalivation sévère, intermittente Dx : paralysie cérébrale Autres traitements : cessés 2 semaines avant l'étude	Botox ^{md} : 15 U/glande Injections (2 sites) au niveau des glandes parotides.	Évaluations : État de base, 1, 3 et 6 semaines post traitement Instruments de mesure : -Subjectifs : échelle visuelle parentale (sévérité et fréquence de l'hypersalivation) -Objectif : Nombre de bavettes utilisées par jour, quantité de salive produite à chaque visite de suivi Résultats non présentés. Réponse : 53% amélioration marquée, 21% amélioration modérée, 15% amélioration légère et 10% aucune amélioration.

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Jongerius et al, 2004 (21)	45	Ouverte Comparateur	Âge : 3 à 17 ans Hypersalivation modérée à sévère Dx : paralysie cérébrale Autres traitements : cessés 3 mois avant l'étude	1. Timbre de scopolamine (dose non-précisée); changés aux 72 heures x 10 jours (4 timbres) 2. Période de wash-out 2 à 4 semaines 3. Botox ^{md} : < 15 kg : 15 U/glande 15 à 25 kg : 20 U/glande > 25 kg : 25 U/glande Injections en 3 sites au niveau de chaque glande sub-mandibulaire	DQ Évaluations : État de base, scopolamine (après 10 jrs de tx), wash-out, post-injection Botox ^{md} (sem 2, 4, 8, 16 et 24) Diminution du DQ par rapport au baseline : Scopolamine : 17,7 points Botox ^{md} 2 sem post : 21,7 points Botox ^{md} 24 sem post : 15,7 points Différences significatives par rapport à l'état de base pour toutes les valeurs, mais pas de différence entre la scopolamine et le Botox ^{md} Réponse = diminution DQ de $\geq 50\%$ par rapport à l'état de base (ou au wash-out) : Scopolamine: 53% Botox ^{md} 2 sem post: 64,1% Botox ^{md} 24 sem post: 48,7% VAS Évaluations : État de base, scopolamine (après 10 jrs de tx), post-injection Botox ^{md} (sem 4, 8, 16 et 24) Rép scopolamine* : -34.3 Rép Botox ^{md} 4 sem post* : -30.1 Effets indésirables : scopolamine : 82.2% (40% sévères) Botox ^{md} : 5/45 patients (tous légers)

Analyse

La seule étude comparative disponible sur l'utilisation de la toxine botulinique dans la sialorrhée chez les enfants est l'étude de **Jongerius** ⁽²¹⁾. Cette étude tentait de démontrer l'efficacité comparable de la scopolamine en timbre et de la toxine botulinique. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les deux traitements; ils ont chacun démontré une efficacité statistiquement significative chez environ 50 % des patients. Des effets secondaires ont été rapportés chez 82.2% des patients lors de l'utilisation de la scopolamine, 50% d'entre eux ayant eu des effets secondaires sévères. Quatre patients ont quitté l'étude en raison d'effets secondaires attribués aux timbres. Suite à l'injection de la toxine botulinique, 5,1% des patients ont rapporté un syndrome pseudo-grippal transitoire et 7,7% une légère difficulté à la déglutition. Les effets d'une injection de toxine botulinique se maintenaient pour 24 semaines chez 48,7% des patients traités.

Il est difficile de tirer des conclusions fondée sur les preuves des études non-comparatives de **Bothwell** ⁽¹⁹⁾ et **Savarese** ⁽²⁰⁾. L'étude de **Bothwell** ⁽¹⁹⁾ ne contenait qu'un petit nombre de patients (n = 9). Aucune donnée statistique n'est d'ailleurs présentée. On peut observer que selon la définition de répondeurs/non-répondeurs de l'étude, 3 patients sur 9 sont considérés comme de bons répondeurs (fréquence de la sialorrhée diminuée de 27 à 100% et sévérité diminuée de 2-3 points sur l'échelle d'évaluation parentale) et 3 patients sur 9 comme non-répondeurs. Deux patients montraient encore une réponse légère à la fin de l'étude (2 bons répondeurs).

Dans l'étude de **Savarese** ⁽²⁰⁾, on observe qu'environ la moitié des patients ont très bien répondu au traitement. Notons que dans cette étude, les résultats ne sont pas présentés pour chacun des patients (on présente seulement des pourcentage pour chacune des catégories de répondeurs), ce qui ne permet pas une évaluation adéquate des résultats. Dix-neuf patients sur 21 ont complété le suivi, et la raison de l'arrêt de traitement des 2 patients n'est pas mentionnée. Les auteurs mentionnent que, lorsque présente, l'amélioration s'est maintenue tout au long de la période de suivi, soit 6 mois.

Conclusion de l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de la sialorrhée.

Les trois études retenues étaient toutes effectuées chez des patients atteints de paralysie cérébrale avec une sialorrhée modérée à sévère n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels. Même si des résultats statistiquement significatifs ne sont présentés que dans une seule des trois études, le taux de succès de la toxine botulinique oscille autour de 50% dans les trois cas. Dans l'étude de **Jongerius** ⁽²¹⁾, où un comparateur était utilisé, la scopolamine en timbre et la toxine botulinique semblaient aussi efficaces l'une que l'autre, mais la toxine botulinique présentait un profil d'effets indésirables avantageux par rapport au comparateur.

Les données soutenant l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la sialorrhée étant plutôt faibles dans l'état actuel des connaissances, on devrait continuer de débiter le traitement de la sialorrhée avec des traitements par voie orale. L'innocuité des traitements oraux n'est pas toujours bonne mais les effets secondaires les plus incommodes ne sont pas dangereux et sont réversibles à l'arrêt du traitement. En attendant que des données supplémentaires et de meilleure qualité soient disponibles, l'usage de la toxine botulinique devrait être réservée aux enfants chez qui les traitements conventionnels ne peuvent être poursuivis en raison des effets secondaires. Une seule étude a comparé la toxine botulinique à un comparateur, et les résultats des deux traitements se sont avérés comparables. La toxine botulinique ne devrait donc pas être utilisée dans le traitement de la sialorrhée chez les enfants sur la base d'une efficacité supérieure au traitement conventionnel.

Plusieurs questions demeurent en suspens :

- ◆ Quelle est la dose optimale de toxine botulinique pour cette indication? Dans les trois études, des doses différentes ont été employées.
- ◆ A quelle fréquence les injections doivent-elles être répétées?
- ◆ Quelle est l'efficacité et l'innocuité de la toxine botulinique par rapport aux traitements oraux
- ◆ Quelles glandes doivent être injectées? Les injections ont été faites au niveau des glandes parotides dans deux études et dans les glandes sub-mandibulaires dans la troisième (selon la rationnelle suivante : production de salive durant l'alimentation surtout par les glandes parotides; production de 60-70% de la salive non-reliée à l'alimentation par les glandes sub-mandibulaires).

5.3 Strabisme, ésoptropie infantile et acquise

5.3.1 État de la littérature

La toxine botulinique de type A est approuvée par diverses agences gouvernementales (incluant Santé Canada) pour le traitement du strabisme chez les patients de 12 ans et plus. Nous nous attarderons donc ici à l'utilisation de la toxine botulinique pour cette indication chez les enfants de moins de 12 ans.

Le strabisme est une condition présente chez environ 4% des enfants. L'ésoptropie est une forme de strabisme avec déviation de l'axe visuel vers l'intérieur, qui peut apparaître avant 6 mois de vie (ésoptropie infantile) ou après 6 mois de vie (ésoptropie acquise) ⁽²²⁾. Le traitement de l'ésoptropie est avant tout chirurgical. Un traitement de deuxième ligne (habituellement une deuxième chirurgie) est nécessaire chez 10 à 50% des patients. L'âge optimal au moment de la chirurgie n'est pas encore déterminé ⁽²²⁾.

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie	Résultats
Tejedor et al,1998 (23)	47	Randomisée Ouverte	Âge : < 11 ans Dx : ésoptropie acquise (début après 1 an de vie), ayant déjà subi une intervention chirurgicale	Ré-opération Ou Botox ^{md} Esotropes : 3 à 10 U dans 1 ou 2 recti médiaux (max : 5 U par muscle) . Exotropes : 5 U dans le rectus latéral.	Évaluations : État de base, 1 an et dernière visite (20 à 38 mois après intervention) A 1 an : Changement dans la déviation à distance (6 m) Réopérés : 81.31% Botox ^{md} : 73.45% Pas statistiquement significatif (p non mentionné) Taux de succès moteur Réopérés : 75% Botox ^{md} : 69.5% Pas statistiquement significatif (p non mentionné) Taux de succès sensoriel : Fusion (à 1 an – au dernier suivi) Réopérés : 62.5% - 62.5% Botox ^{md} : 56.52% - 52.17% Stéréopsis (à 1 an – au dernier suivi) Réopérés : 54.16% - 50.0% Botox ^{md} : 47.82% - 43.47%
Tejedor et al, 1999 (24)	55	Randomisée Ouverte	Âge moyen : 15.33 mois et 14.25 mois pour chacun des groupes. Dx : ésoptropie infantile (début dans premiers 6 mois de vie), ayant eu une intervention chirurgicale avant 24 mois de vie et nécessitant un deuxième traitement	Ré-opération Ou Botox ^{md} Esotropes : 3 à 12.5 U dans 1 ou 2 recti médiaux (max : 5 U par muscle) . Exotropes : 3-5 U dans le rectus latéral	Évaluations : État de base et post-intervention (6 mois, 1 an et 3 ans) Taux de succès moteur: <u>6 mois</u> Re-op : 75% Botox : 66.7% (p= 0.72) <u>1 an</u> Re-op : 75% Botox : 63% (p= 0.50) <u>3 ans</u> Re-op : 67.9% Botox : 59.3% (p = 0.72) Pourcentage de changement net dans la déviation : <u>6 mois</u> Re-op : 82% Botox : 78.7% (p>0.05) <u>1 an</u> Re-op : 80.3% Botox : 71.3% (p> 0.05) <u>3 ans</u> Re-op : 76.3% Botox : 68.5% (p >0.05) Taux de succès sensoriel: <u>3 ans:</u> Fusion: Réopérés: 60.7% Botox ^{md} : 51.8% (p=0.71) Stéréopsis (Randot circle – TNO): Réopérés: 57.1% - 46.4% Botox ^{md} : 48.1% - 40.7% (p=0.7 et 0.9)

Analyse

Dans la première étude de **Tejedor** ⁽²³⁾ on compare une deuxième chirurgie à l'utilisation de la toxine botulinique dans les cas d'ésotropie acquise n'ayant pas répondu à une première chirurgie. La moitié des patients ont subi une deuxième chirurgie et l'autre moitié ont reçu une injection de Botox^{md}. Pour chacune des mesures les résultats obtenus dans les deux groupes sont semblables (la chirurgie semble un peu plus efficace, mais différence non-significative, possiblement due à la taille limitée de l'échantillon). Une tendance semble favoriser la chirurgie quant au maintien des taux de succès moteur et sensoriel, mais aucun de ces résultats n'a pu être démontré statistiquement significatif.

Une deuxième étude ⁽²⁴⁾ des mêmes chercheurs est publiée en 1999. Ils comparent encore une deuxième chirurgie à l'utilisation de la toxine botulinique, suite à l'échec de la première chirurgie, mais cette fois-ci les interventions sont faites chez des patients atteints d'ésotropie infantile. Encore une fois, les taux de succès dans le groupe réopéré sont un peu plus élevés que dans le groupe Botox^{md}, et une tendance semble favoriser la chirurgie quant au maintien des taux de succès moteur et sensoriel, mais les différences ne sont pas ici non plus statistiquement significatives.

Aucune étude n'a évalué l'utilisation de la toxine botulinique comparée à un groupe de contrôle comme traitement de première intention pour le strabisme. On a répertorié des études ouvertes sans groupe comparateur évaluant, entre autres, l'utilisation de la toxine botulinique en traitement de première intention mais ces études comportent de nombreux biais, comme un taux élevé d'abandons, et il est difficile d'en tirer des conclusions.

Revue systématique de Cochrane

Un protocole de revue systématique du traitement chirurgical et non-chirurgical de première ligne de l'ésotropie infantile est en cours (publication des résultats prévue en 2005 dans : The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005) ⁽²²⁾.

Conclusion de l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement de l'ésotropie et du strabisme.

Les données des deux études randomisées ouvertes retenues n'ont pas réussi à démontrer de différences d'efficacité entre une deuxième chirurgie et l'utilisation de Botox^{md} chez les enfants atteints d'ésotropie acquise ou infantile. Une tendance a été notée dans les études, favorisant la chirurgie par rapport à la toxine botulinique. A la lumière de ces résultats, il semble raisonnable d'utiliser en deuxième intention la toxine botulinique lorsqu'une première chirurgie a échoué, pour les patients chez qui on veut éviter une deuxième chirurgie.

Il est par contre difficile de recommander l'utilisation de la toxine botulinique en première intention pour la correction du strabisme car aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible. Nous recommandons d'attendre la publication de nouvelles études avant de considérer cette intervention en première ligne chez les patients pédiatriques.

5.4 Autres indications

Aucune étude pédiatrique ne possède un devis satisfaisant à nos critères d'inclusion pour les indications d'hyperflexie du détroisor et de torticolis congénital.

SECTION 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

6.1 Effets indésirables sérieux ^(1,3)

Rares rapports de cas de décès subits, parfois associée à dysphagie, pneumonie ou anaphylaxie.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES : Arythmies, infarctus du myocarde rapportés dans la monographie, relation avec la toxine botulinique non établie.

EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : fatigue, faiblesse, maux de tête, paresthésies.

EFFETS GASTRO-INTESTINAUX : dysphagie (lorsque employée pour dystonie cervicale), nausées, sécheresse de la bouche.

EFFETS OCULAIRES : Lorsque la toxine botulinique est employée pour le blépharospasme ou le strabisme, les effets oculaires sont les effets secondaires les plus importants (ex : ptose). Ils sont dus à une faiblesse musculaire transitoire des muscles adjacents au muscle injecté.

Effets observés : ptose, sécheresse des yeux.

EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES: Lorsque la toxine botulinique est employée pour la spasticité, les effets musculo-squelettiques sont les effets secondaires les plus importants. Ils sont dus à une faiblesse musculaire transitoire des muscles adjacents au muscle injecté.

Effets observés : Faiblesse musculaire

EFFETS SUR LA PEAU : douleur au site d'injection, rash, prurit

AUTRES : anaphylaxie, fièvre, syndrome pseudo-grippal.

Dans la revue systématique effectuée par l'OCCETS, les effets secondaires ont été regroupés pour l'emploi de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs et les auteurs concluent que les enfants recevant la toxine botulinique ont significativement plus d'effets secondaires que les enfants dans le groupe placebo. La différence de risque est de 0,16 (95% IC; 0,07 à 0,25).

EFFETS IMMUNOLOGIQUES : Une réponse immunitaire peut se développer suite à l'administration de la toxine botulinique. Suite à une première exposition, un patient peut développer des anticorps contre la toxine. Ceci affectera l'efficacité des doses subséquentes. La réaction immunologique est proportionnelle à la dose d'antigènes; en conséquence, les injections de toxine botulinique de type A devraient contenir la plus faible dose possible et l'intervalle entre les injections devraient être le plus long possible pour maintenir une réponse clinique satisfaisante.

6.2 Précautions et contre-indications ^(1,3)

6.2.1 Précautions :

- ◆ Utilisation concomitante d'aminosides ou d'autres médicaments pouvant interférer avec la fonction neuromusculaire
- ◆ Spasticité excessive
- ◆ Réactions anaphylactiques possibles

6.2.2 Contre-indications

- ◆ Hypersensibilité à la toxine botulinique de type A ou à l'un des composants de la formulation
- ◆ Infection au site d'injection.
- ◆ Maladies neuromusculaires associées à des désordres au niveau de la libération d'acétylcholine (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton)

SECTION 7. DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

7.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

Médicaments	Coûts unitaires	Dose moyennes	Coût d'un traitement
Toxine botulinique (Botox, 100 UI/fiole)	340\$/fiole	1 à 3 fioles par séance de traitement	340\$ à 1020\$ par séance

Coûts du médicament :

	# patients médicament par année	\$ médicament par patient	\$ médicament par année	% changement à médicament à médicament	# patients changés	Ajout de patients	# patients potentiels sous médicament par année	\$ médicament par patient	\$ médicament par année	différence \$\$\$
CHUSJ	100	1000 à 1500	100 000 à 150 000	0	0	25	125	1000 à 1500	125 000 à 187 500	25 000 à 37 500
CUSM	26	1000 à 1500	26 000 à 39 000	0	0	6	32	1000 à 1500	32 000 à 48 000	6 000 à 9 000

SECTION 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Spasticité des membres inférieurs

Il est raisonnable de traiter ces patients à l'aide de la toxine botulinique n respectant un cadre d'utilisation défini (inefficacité ou intolérance aux traitements conventionnels, spasticité localisée et utilisation en concomitance avec d'autres traitements). Il serait intéressant de poursuivre les recherches sur un plus grand nombre de patients et de continuer les études comparant la toxine botulinique aux autres traitements, notamment aux antispasmodiques oraux. Les doses optimales, la fréquence d'administration, la durée de l'efficacité restent également à déterminer.

Spasticité des membres supérieurs

Le peu de données probantes rend difficile une prise de position sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale. On doit attendre plus de données pour pouvoir en recommander l'utilisation.

Sialorrhée

En attendant de nouvelles études, l'usage de la toxine botulinique devrait être réservée aux enfants chez qui les premiers traitements ne peuvent être poursuivis en raison des effets secondaires.

Strabisme et ésootropie

Il est raisonnable d'utiliser en deuxième intention la toxine botulinique lorsqu'une première chirurgie a échoué. Il est par contre difficile de recommander l'utilisation de la toxine botulinique en première intention pour la correction du strabisme car aucune étude randomisée contrôlée n'est disponible. Nous suggérons d'attendre la publication de nouvelles études.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur principal :

Hélène Roy, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Réviseur principal :

Catherine Dehaut, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Julie Dubé, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Réviseurs :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire mère-enfant, Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec, (CHUQ)

Céline Dupont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dre Christine Gauthier, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Titre du document :

Toxine botulinique de type A (BOTOX^{MD}), indications pédiatriques.

Version du :

21 juillet 2005

Approbation du comité scientifique :

19 mai 2005

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Canada AdPd. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa: Association des Pharmaciens du Canada; 2004.
2. Pharmacists ASoHS. AHFS Drug Information: Bethesda; 2004.
3. Anonyme. Monographie américaine de Botox^{MD}. In: Allergan; 2004:30 novembre 2004
http://www.botox.com/site/professionals/prescribing_info/botox.asp.
4. Taketomo CK, Hodding HJ, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. Hudson: Lexi-Comp; 2004.
5. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type a in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000(1).
6. Wasiak J, Hoare B, Wallen M. Botulinum toxin as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with cerebral palsy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004(4).
7. CCOTTHA
8. Dursun N, Dursun E, Alican D. The role of botulinum toxin a in the management of lower limb spasticity in patients with cerebral palsy. International Journal of Clinical Practice 2002;56(8):564-7.

Spasticité inférieure

9. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. Journal of Pediatric Orthopedics 1994;14:299-303.
10. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. Journal of Pediatric Orthopedics 1998;18(3):304-11.
11. Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. Journal of Paediatrics & Child Health 1999;35(1):71-7.
12. Ubhi
13. Koman 2000
14. Love
15. Baker
16. Redibough

Spasticité supérieure

17. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial.[see comment]. Developmental Medicine & Child Neurology 1997;39(3):185-93.
18. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy.[see comment]. Journal of Pediatrics 2000;137(3):331-7.

Sialorrhée

19. Bothwell JE, Clarke K, Dooley JM, et al. Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. Pediatric Neurology 2002;27(1):18-22.
20. Savarese R, Diamond M, Elovic E, Millis SR. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation;83(4):304-11; quiz 12-4.
21. Jongerius PH, Hoogen FJA, Van Den Limbeek J, Gabreels FJ, Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of Botulinum Toxin in the Treatment of Drooling: A Controlled Clinical Trial. Pediatrics 2004;114:620-7.

Esotropie

22. Elliot S, Shafiq A. Interventions for infantile esotropia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004(3).
23. Tejedor J, Rodriguez JM. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: reoperation versus botulinum injection. British journal of ophthalmology 1998; 82: 110-114.
24. Tejedor J, Rodriguez JM. Early retreatment of infantile esotropia: comparison of reoperation and botulinum toxin. British journal of ophthalmology 1999; 83: 783-787.

ANNEXE 1

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTÉRATURE ET RÉFÉRENCES

Des articles de révision de la pharmacologie de la toxine botulinique de type A, le compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) ⁽¹⁾, la base de données Micromedex^{MD} Healthcare Series et le Pediatric Dosage Handbook ont notamment été consultés pour compléter ce travail ⁽⁴⁾.

Identification des articles pour la section efficacité clinique :

Les articles retenus pour cette section comprennent les articles complets publiés . Les études ont été identifiées par une recherche des bases de données électroniques et par une revue des références des articles retenus.

Méthode de recherche de la littérature :

La stratégie de recherche a été effectuée à l'aide d'OVID, dans les bases de données suivantes:

- ◆ Medline 1966 to November week 2 2004
- ◆ Current Contents/all editions 1993 Week 27 to 2004 Week 43
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials (3rd quarter 2004)
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd quarter 2004)
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (3rd quarter 2004)

- 1 (botox or botulinum toxin).mp.
- 2 (child\$ or pediater\$).mp.
- 3 1 and 2
- 4 limit 3 to human
- 5 limit 4 to "all child (0 to 18 years)"
- 6 limit 5 to clinical trial

Sélection des études pour la section efficacité clinique :

Le titre et l'abrégé des études identifiées par les bases de données électroniques ont été révisés par l'auteur de cette évaluation afin de déterminer si elles répondaient aux critères de sélection.

Les études ont été classées selon l'une de 2 options:

- ◆ éligible (critères d'inclusions rencontrés, aucun critère d'exclusion rencontré)
- ◆ non-éligibles (aucun critère d'inclusion rencontré ou critères d'exclusion rencontrés)

Les références de chacun des articles retenus ont été révisées par l'auteur de cette évaluation pour l'inclusion d'études non-identifiées initialement lors de la recherche des bases de données électroniques.

ANNEXE 2

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Méthodologie :

Inclusion: Étude prospective

Exclusion : Rapport de cas, série de cas, étude rétrospective

Patients :

Inclusion: Patients pédiatriques avec condition nécessitant un blocage neuromusculaire moteur local

Exclusion: Patients adultes

Types d'intervention :

Inclusion: Injection de toxine botulinique de type A dans le traitement de conditions nécessitant un blocage neuromusculaire moteur local, en comparaison avec une autre forme de traitement si disponible.

Exclusion:

Langue :

Inclusion: Articles rédigés en français ou anglais

Exclusion: Articles rédigés dans une langue autre que le français et l'anglais

ANNEXE 3 CRITIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

1) Spasticité des membres inférieurs

Étude	Comparateurs	Biais poss.	N	Résultats							DC	Commentaires	
				Var 1°	X %	IC	ρ	stat	clin	α			1-β
Koman LA et al	Botox : 2 injections sur une période de 4 à 6 semaines. 1 ^{re} dose : 1 U/kg par jambe 2 ^e dose : 2 U/kg par jambe ou Placebo (salin)	2 biais (sélection, confusion)	12	Amélioration de la marche	Amélioration chez 33% des pts placebo, 83% des pt Botox	Aucune analyse statistique effectuée.					Non	Petite étude, aucune puissance statistique. Pas de différence notée sur plusieurs points d'évaluation; amélioration de la marche notée mais pas statistiquement significatif.	
Flett PJ et al	Botox :injections 2 ou plusieurs muscles 4 à 8 U/kg; max : 20 U par site Contrôle : plâtre fixe pour 4 semaines (2 X 2 sem)	3 biais (sélection, détection, performance)	20	5 outils	Aucune diff. statistiquement significatives pour chacun des 5 critères	Test de corrélation de Pearson					Non	Pas de différences notées entre les 2 groupes.	
Ubhi T et al	Botox : 25 U/kg pour diplégique et 15 U/kg pour hémiparalysique ou Placebo Physio et orthèses pour les 2 groupes	1 biais (confusion)	40	Contact du pied avec le sol (démarche)	Amélioration chez 17% des pt placebo, 48% des pt Botox à la semaine 6		0.02	oui				Oui	Amélioration non significative à la semaine 2 mais significatives aux semaines 6 et 12.

Étude	Comparateurs	Biais poss.	N	Résultats							DC	Commentaires	
				Var 1°	X %	IC	p	stat	clin	α			1-β
Koman L et al	Botox : 2 inj à 4 semaines d'intervalle; 4 U/kg pour le total de toutes les muscles inj. Max : 200U ou Placebo	3 biais (sélection, confusion, abandon)	145 (114)	Amélioration de la marche(PRS)	Amélioration semaines 2, 4, 8 et 12		<0.05	oui				Oui	14 + 15 patients exclus Pas une grande présentation des patients (tableau 1 succin) Plus de botox dans le même muscle si hémiparétique; % hémiparétique = dans deux groupes. Amélioration statistiquement significative mais les changements moyen pas très différent entre les groupes (1 point de différence)
LOVE SC ET AL.	Botox : pas tous la même dose + physio comme avant l'intervention Contrôle : physio comme avant l'intervention	4 biais (sélection, confusion)	24	% amélioration du GMF	Amélioration à 3 (4.79 %) et à 6 mois (4.96%) entre les 2		<0.05	oui				?	-Randomisation faite par match control? - Résultats comparés avec les « match pair » ?
Baker R et al.	Botox : 3 groupes : 10U/kg, 20U/kg ou 30 U/kg ou placebo: salin	1 biais (confusion, performance)	126	PROM, GMFM	PROM : diff stat sign seulement à la semaine 4	< 0.05 pour le groupe 30 UI/kg à la semaine 4						non	- Randomisation en bloc de 4 - n varie dans les résultats?
Corry IS et al.	Botox : 6 à 8 U/kg (80-200 U); Dysport 15 U/kg (240-320 U) Ou Plâtre	3 biais (sélection, confusion)	20	PROM, tonus musculaire.	Différence non significative entre les 2	Différence non significative entre les 2 groupes						non	

Étude	Comparateurs	Biais poss.	N	Résultats							DC	Commentaires	
				Var 1°	X %	IC	ρ	stat	clin	α			1-β
Reddiho ugh et al	<p>Chassé-croisé :</p> <p>Groupe 1 : Botox^{md} + physio X 6 mois puis physio X 6 mois</p> <p>Groupe 2 : physio X 6 mois puis Botox^{md} + physio X 6 mois</p> <p>Doses de Botox^{md} : 8 à 20 U/kg réparti en 2 à 6 sites Max : 20 U/site et 120 U/grand groupe de muscles</p>	4 biais (sélection, performance, détection, abandon)	61	GFMF, habileté dans tâches quotidiennes, spasticité	Différences non significatives pour chacune des mesures							non	

2) Spasticité des membres supérieurs

Étude	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats								DC	Commentaires	
				Var 1°	X %	IC	ρ	stat	clin	α	1-β			
Corry IS	Botox: 4 à 7 U/kg ; Dysport: 8 à 9 U/kg Ou Placebo	2 biais (sélection, confusion)	14	Tonus musculaire, AROM									?	
Fehlings D et al.	Botox : 2 à 6 U/kg + ergothérapie Contrôle : Ergothérapie	3 Biais (confusion, performance, détection)	30	Quest	Botox : changement 13.3% ; contrôle : changement 1.7%		p=0.01 1mois						?	<ul style="list-style-type: none"> - Groupes non similaires pour la variable primaire - Changements non significatifs à 3 (p= 0.13) et 6 mois (p= 0.14)

3) Sialorrhée

Étude	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats							DC	Commentaires	
				Var 1°	X %	IC	ρ	stat	clin	α			1-β
Bothwell et al.	Étude ouverte, pas de comparateur Toxine botulinique: 5U	Étude non-contrôlée	9	Droling quotient, réduction drooling, échelle des parents	3 bons répondeur, 3 non-répondeur	Pas d'analyse statistique					?	Technique efficace et bien tolérée chez certains patients. Durée pas très claire.	
Savarese et al	Étude ouverte, pas de comparateur BOTOX® : 15 U	Étude non-contrôlée	21	VAS, no. Bavettes, qut salive	Résultats non présentés	Pas d'analyse statistique					?		
Jongerius	Timbre de scopolamine puis BOTOX®: < 15 kg : 15 U/glande 15 à 25 kg : 20 U/glande > 25 kg : 25 U/glande	3 biais: (sélection, performance, détection)	45	Droling score, VAS	Différences significatives entre état de base mais pas entre les groupes		P<0.05					?	

4) Strabisme et ésoptropie

Étude	Comparateurs	Biais (0-5)	N	Résultats								DC	Commentaires
				Var 1°	X %	IC	ρ	stat	clin	α	1-β		
Tejedor 1998	Ré-opération Ou Botox® Injection 3 à 10 U dans 1 ou 2 recti muscles (max : 5 U par site) .	3 biais: sélection, performance, détection	47	Changement dans « distance deviation »		Non-significatif					?	Temps depuis 1ere chirurgie un peu différent, évaluateurs auraient pu être à l'aveugle, on ne connaît pas les moments pour dernières évaluation.	
Tejedor 1999	Ré-opération Ou Botox® Injection 3 à 12.5 U dans 1 ou 2 recti muscles (max : 5 U par site) .	3 biais : sélection, performance, détection	57	Motor success rate, percentage net change in deviation		Non-significatif					?		