



HAL
open science

Stratégie d'utilisation de la toxine botulique dans le blépharospasme : étude multicentrique rétrospective

Laure-Hélène Angel

► To cite this version:

Laure-Hélène Angel. Stratégie d'utilisation de la toxine botulique dans le blépharospasme : étude multicentrique rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2024. <hal-05027641>

HAL Id: hal-05027641

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-05027641v1>

Submitted on 9 Apr 2025

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.



HAL Authorization



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

par

Laure-Hélène Angel

Le 6 juin 2024

**Stratégie d'utilisation de la toxine botulique dans le
blépharospasme :
étude multicentrique rétrospective**

Membres du Jury

- Professeur JONAS Jacques
- Docteur RENAUD Mathilde
- Docteur FRISMAND Solène
- Docteur CARPENTIER Nicolas

Président du Jury
Juge
Juge et directrice
Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE
MÉDECINE / MAÏEUTIQUE /
MÉTIERES DE LA SANTÉ à NANCY**

Présidente de l'Université de Lorraine : Mme Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine Pr Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN, Dr Simon VALENTIN
- *Troisième cycle hors MG* : Pre Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Pre Eliane ALBUISSON, Pre Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pre Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Mathieu KUCHENBUCH
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dre Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pre Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Dr Jonathan EPSTEIN, Dre Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pre Nicla SETTEMBRE, Pre Fabienne ROUYER-LIGIER, Pr Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Chloé HARDT

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pre Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH =====

DOYENS HONORAIRES

Pr Jacques ROLAND - Pr Patrick NETTER - Pr Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude

BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Thierry CONROY - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Dominique DE KOWIN KROKOWSKI - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Pierre GAUCHER -

Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Jacques HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Claude MEISTELMAN - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc OLIVIER - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Nicolas SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Serge BRACARD - Serge BRIANÇON - Thierry CONROY - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Bruno HOEN Jacques HUBERT - Gilles KARCHER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Yves MARTINET - Claude MEISTELMAN - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - François PLENAT - Michel SCHMITT - Faiez ZANNAD

=====

5 février 2024 SRH/DVR

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE 1^{re} sous-section : Anatomie

Pr Marc BRAUN - Pr Manuela PEREZ

2^e sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique Pr Christo CHRISTOV

3^e sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques Pr Guillaume GAUCHOTTE - Pr Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE 1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Pr Pierre-Yves MARIE – Pr Pierre OLIVIER - Pr Antoine VERGER

2^e sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Pr René ANXIONNAT - Pr Alain BLUM - Pr Valérie CROISÉ - Pr Jacques FELBLINGER - Pr Benjamin GORY - Pr Damien MANDRY - Pr Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION 1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Pr Jean-Louis GUEANT - Pr David MEYRE - Pr Bernard NAMOUR - Pr Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : *Physiologie*

Pr Christian BEYAERT - Pr Bruno CHENUUEL - Pr Jacques JONAS - Pr Mathias POUSSEL

3° sous-section : *Biologie cellulaire* Pre Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : *Nutrition*

Pr Didier QUILLIOT - Pre Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Pr Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE 1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Pr Alain LOZNIEWSKI – Pre Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : *Parasitologie et Mycologie* Pre Anne DEBOURGOGNE

3° sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales* Pre Céline PULCINI

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ 1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Pre Nelly AGRINIER - Pr Francis GUILLEMIN - Pr Cédric BAUMANN

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication* Pre Eliane ALBUISSON - Pr Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Pr Pierre FEUGIER - Pr Thomas LECOMPTE - Pr Julien BROSEUS - Pre Maud D'AVENI-PINEY

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie* Pr Frédéric MARCHAL - Pr Didier PEIFFERT

3° sous-section : *Immunologie*

Pr Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Pre Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : *Génétique* Pr Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire* Pr Gérard AUDIBERT - Pr Hervé BOUAZIZ - Pr Thomas FUCHS-BUDER
Pre Marie-Reine LOSSER - Pr Philippe GUERCI

2° sous-section : *Médecine intensive-réanimation*

Pr Sébastien GIBOT - Pr Bruno LÉVY - Pr Antoine KIMMOUN

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie* Pr Pierre GILLET - Pr Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : *Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie* Pr Nicolas GIRERD

5° sous-section : *Médecine d'urgence* Pr Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION 1^{re} sous-section : *Neurologie*

Pr Marc DEBOUVERIE - Pr Louis MAILLARD - Pr Sébastien RICHARD - Pr Luc TAILLANDIER - Pre Louise TYVAERT

2° sous-section : *Neurochirurgie*

Pr Thierry CIVIT - Pre Sophie COLNAT-COULBOIS - Pr Olivier KLEIN

3° sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie*

Pr Vincent LAPREVOTE - Pr Raymund SCHWAN - Pr Thomas SCHWITZER - Pre Coraline HINGRAY

4° sous-section : *Pédopsychiatrie ; addictologie*

Pr Bernard KABUTH - Pre Fabienne ROUYER-LIGIER

5° sous-section : *Médecine physique et de réadaptation* Pr Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE 1^{re} sous-section : *Rhumatologie*

Pre Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Pr Damien LOEUILLE

2° sous-section : *Chirurgie orthopédique et traumatologique*

Pr Laurent GALOIS - Pr Didier MAINARD - Pr François SIRVEAUX - Pr Lionel ATHLANI

3° sous-section : *Dermato-vénérologie* Pre Anne-Claire BURSZTEJN

4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie* Pr François DAP - Pr Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 1^{re} sous-section : *Pneumologie ; addictologie*

Pr Jean-François CHABOT - Pr Ari CHAOUAT

2° sous-section : *Cardiologie*

Pr Edoardo CAMENZIND - Pr Christian de CHILLOU DE CHURET – Pr Olivier HUTTIN - Pr Batric POPOVIC

3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardiovasculaire* Pr Juan-Pablo MAUREIRA - Pr Stéphane RENAUD

4° sous-section : *Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*

Pr Sergueï MALIKOV - Pr Denis WAHL – Pr Stéphane ZUILY - Pre Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE 1^{re} sous-section : *Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*

Pr Jean-Pierre BRONOWICKI - Pr Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : *Chirurgie viscérale et digestive*

Pr Ahmet AYAV - Pr Laurent BRUNAUD – Pre Adeline GERMAIN

3° sous-section : *Néphrologie*

Pr Luc FRIMAT - Pr Adrien FLAHAULT

4° sous-section : Urologie Pr Pascal ESCHWEGE

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1° sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Pr Athanase BENETOS - Pre Gisèle KANNY - Pre Christine PERRET-GUILLAUME – Pr Roland JAUSSAUD –
Pre Laure JOLY

3° sous-section : Médecine générale

Pr Jean-Marc BOIVIN - Pr Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1° sous-section : Pédiatrie

Pr Pascal CHASTAGNER - Pr François FEILLET - Pr Jean-Michel HASCOET - Pr Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Pr Pierre JOURNEAU - Pr Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Pr Philippe JUDLIN - Pr Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale Pr Bruno
GUERCI - Pr Marc KLEIN - Pr Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU 1° sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Pr Roger JANKOWSKI - Pre Cécile PARIETTI-WINKLER - Pre Cécile RUMEAU - Pr Patrice GALLET

2° sous-section : Ophtalmologie

Pre Karine ANGIOI - Pr Jean-Paul BERROD – Pr Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Pre Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Pr Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Pre Sandrine BOSCHI-MULLER - Pr Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Pre Céline HUSELSTEIN - Pre Natalia DE ISLA-MARTINEZ

66° Section : PHYSIOLOGIE

Pr Nguyen TRAN

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : *Médecine générale* Pre associée Sophie SIEGRIST - Pr associé Olivier BOUCHY =====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS 42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie* Dr Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE 2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Dr François ZHU (stagiaire)

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION 1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Dre Shyue-Fang BATTAGLIA - Dre Sophie FREMONT - Dre Isabelle GASTIN - Dre Catherine MALAPLATE - Dr Marc MERTEN

2^e sous-section : *Physiologie*

Dre Iulia-Cristina IOAN - Dr Edem ALLADO (stagiaire)

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE 1^{re} sous-section : *Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*

Dre Corentine ALAUZET - Dre Hélène JEULIN - Dre Véronique VENARD - Dr Cédric HARTARD (stagiaire)

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ 1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Dre Frédérique CLAUDOT - Dr Arnaud FLORENTIN - Dr Jonathan EPSTEIN – Dr Abdou OMOROU

2^e sous-section *Médecine et Santé au Travail* Dre Isabelle THAON

3^e sous-section *Médecine légale et droit de la Santé* Dre Elodie MARCHAND (stagiaire)

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication* Dre Aurélie BANNAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Dre Lina BOLOTINE

3^e sous-section : *Immunologie* Dre Alice AARNINK

4^e sous-section : *Génétique*

Dre Céline BONNET - Dre Mathilde RENAUD

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie* Dr Nicolas GAMBIER - Dr Julien SCALA-BERTOLA - Dre Élise PAPE

5° sous-section : *Médecine d'urgence* Dr Déborah JAEGER (stagiaire)

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1° sous-section : *Neurologie* Dr Guillaume MATHEY (stagiaire)

2° sous-section : *Neurochirurgie* Dr Fabien RECH

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE 4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Dre Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Dr Fabrice VANHUYSE - Dr Joseph SEITLINGER (stagiaire)

4° sous-section : *Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire* Dre Virginie DUFROST (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE 1° sous-section : *Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*

Dr Bénédicte CARON (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : *Pédiatrie*

Dre Cécile POCHON – Dr Amandine DIVARET-CHAUVEAU - Dr Mathieu KUCHENBUCH (stagiaire)

3° sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Dr Charline BERTHOLDT

4° sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale* Dre Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale* Dr Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

M. Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Mme Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mme Marie-Claire LANHERS - M. Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Nathalie AUCHET - Mme Rümezya BASCETIN - M. Simon TOUPANCE - Mme Selma BEN FRADJ

69° Section : NEUROSCIENCES

Mme Sylvie MULTON

Section 70 : SCIENCES DE L'ÉDUCATION ET DE LA FORMATION

Mme Silvia ROSSI

90° Section : MAÏEUTIQUE

Mme Gaëlle AMBROISE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 53° Section, 3° sous-section :
(Médecine générale)

Dr Antoine CANTON - Dr Jean-Charles VAUTHIER - Dr Boris GASS

Remerciements

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Jacques Jonas Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie

Ce fut un honneur d'apprendre à vos côtés, toute ma gratitude pour votre enseignement et investissement auprès des internes.

Je vous suis gré de me faire l'honneur de présider cette thèse.

À nos Maîtres et Juges

Madame le Docteur Renaud Mathilde Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier du service génétique clinique

Ce fut un plaisir de pouvoir travailler à vos côtés. C'est un honneur de vous avoir en tant que membre du jury en ce jour de soutenance de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect.

À notre Maître et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Solène FRISMAND Docteur en Neurologie

Ce fut un plaisir d'avoir travaillé avec toi sur cette thèse. Je pense qu'il serait difficile de trouver quelqu'un d'aussi disponible et investi que toi dans l'organisation et la direction d'un sujet ainsi que dans l'accompagnement personnel.

Merci également pour ta bienveillance, ton enseignement et l'exemple que tu nous donnes dans ton expertise et ta rigueur qui nous inspirent en tant que futurs docteurs.

À nos Maîtres et Juges

Monsieur le Docteur Carpentier Nicolas Docteur en Neurologie

Merci de l'intérêt que vous portez au sujet et de la disponibilité que vous avez manifestée pour participer à ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de tout mon respect.

Merci à l'ensemble des équipes médicales de Nancy et Epinal qui m'ont accompagné dans ma formation d'interne et m'ont énormément apporté tant sur le plan personnel que professionnel.

Merci à l'équipe de la Fondation Rothschild qui m'accueille en inter CHU, je viens de débiter mais je pense que ses six mois seront très enrichissants.

Merci aussi à toutes les équipes paramédicales, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues...qui font de l'hôpital un lieu plus humain et pour tout ce qu'ils apportent aux patients.

A ma famille.

En commençant par mes parents qui m'auront apporté un soutien infaillible et un amour inconditionnel toutes ces années. Je vous en suis très reconnaissante.

A ma sœur bien évidemment dont la tendresse et la bonne humeur font de toi une personne exceptionnelle. Je suis très heureuse pour toi et Yoann du bébé prévu pour novembre et serait très fière d'en être la marraine !

A mon grand frère malgré la distance tu as toujours été présent pour les grands moments comme tu le prouves encore aujourd'hui. C'est réellement une joie que de savoir Karla et Oscar à tes côtés en vous souhaitant le meilleur pour les noces à venir !

A mes copines de fac, on a gardé contact malgré la distance et j'espère qu'on maintiendra nos rendez-vous annuels au soleil de préférence !

A Marie J, ma plus vieille amie sur Paris je suis super contente que tu assistes à ma thèse aujourd'hui et j'ai hâte d'être présente pour ton grand jour avec Hugo en septembre. Plein de bisous !

A l'ensemble de mes co internes. J'ai passé de très bonnes années à vos côtés tant au travail qu'en dehors. Vous me connaissez je ne suis pas la plus expansive mais je garderai un très bon souvenir de l'internat en grande partie grâce à vous !

Et enfin à Grégoire ma plus belle rencontre de l'internat, celui qui m'a fait sentir un peu plus comme chez moi en Lorraine et avec qui j'espère encore vivre et partager les surprises et aventures qui nous attendent pour l'avenir...

Serment d'Hippocrate

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

I- Table des matières

| | |
|---|-----------|
| I- Table des matières..... | 15 |
| II- Introduction Générale..... | 16 |
| 1- Définition de la dystonie | 16 |
| 2- Classification des dystonies | 16 |
| 3- Épidémiologie..... | 18 |
| 4- Focus sur le blépharospasme | 19 |
| 5- Critères diagnostiques du blépharospasme | 20 |
| 6- La physiopathologie du blépharospasme | 21 |
| 7- Le traitement du blépharospasme | 23 |
| 8- En pratique | 26 |
| III- Article..... | 27 |
| IV- Discussion Générale | 43 |
| V- Conclusion | 46 |
| VI- Annexes..... | 47 |
| VII- BIBLIOGRAPHIE | 51 |

II- Introduction Générale

1- Définition de la dystonie

L'étymologie du mot « dystonie » vient du grec « dys » qui signifie mauvais et « tonos » tension (1).

La dystonie a été décrite pour la première fois au début du XX^{ème} siècle par un neurologue allemand, Oppenheim, à propos de quatre enfants non apparentés. Ceux-ci présentaient alternativement des phases d'hypotonie et de spasmes musculaires parfois déclenchés par un mouvement volontaire. Il l'a dénommée « dystonia musculorum deformans ». Longtemps considérée entre la neurologie et la psychiatrie, Charcot l'avait classée dans les « névroses » comme toutes les affections pour lesquelles il n'avait pas décrit d'atteinte lésionnelle susceptible d'expliquer la symptomatologie (2).

C'est en 1984 qu'est proposée la première définition de la dystonie par la Dystonia Medical Research Foundation comme « une contraction soutenue causant fréquemment une torsion, des mouvements répétitifs ou une posture anormale » (3).

La dernière définition de la dystonie date de 2013 : « c'est un type de mouvement anormal caractérisé par une contraction musculaire prolongée ou intermittente induisant une posture ou un mouvement anormal ou les deux. Elle est souvent déclenchée ou aggravée par l'action volontaire et associée à l'activation de muscles anatomiquement distincts des muscles dystoniques atteints (« overflow ») (4).

Il s'agit de la troisième forme de mouvement anormal la plus fréquente après la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel (5).

2- Classification des dystonies

Les dystonies regroupent une grande hétérogénéité étiologique et sémiologique. En 2013 Albanese et al. ont proposé une classification en deux parties d'une part clinique et d'autre part étiologique (4).

Concernant les caractéristiques cliniques des patients, il faut établir :

- l'âge de début qui est corrélé au diagnostic et au pronostic. Cinq classes d'âge ont été définies : la petite enfance (entre la naissance et 2 ans), l'enfance (entre 3 et 12 ans), l'adolescence (entre 13 et 20 ans), l'adulte jeune (entre 21 et 40 ans), l'âge adulte

(au-delà de 40 ans). En effet les débuts dans l'enfance ont plus volontiers une tendance à la généralisation et à un moins bon pronostic que les formes focales du sujet plus âgé.

- les parties du corps atteintes : la face, la région cervicale, le larynx, le tronc et les membres peuvent être touchés. Elles sont dites : focale lorsqu'une seule partie du corps est atteinte (exemple du blépharospasme), segmentaire lorsque deux parties du corps adjacentes ou plus sont atteintes (le syndrome de Meige qui est l'extension à la face inférieure d'un blépharospasme), multifocale lorsque deux parties du corps ou plus non adjacentes sont atteintes, généralisée si le tronc et deux parties différentes du corps sont concernées et enfin hémidystonie lorsqu'elle concerne un hémicorps.

- le phénotype temporel qui permet d'orienter l'étiologie et le choix thérapeutique. Le mouvement peut être permanent, paroxystique (avec souvent un trigger déclenchant), avec des fluctuations intra diurnes ou dépendant d'une action spécifique.

- la coexistence à d'autres mouvements anormaux, elle est dite isolée ou combinée.

- la présence ou non d'autres symptômes neurologiques.

- la reconnaissance de syndrome dystonique : la dystonie généralisée isolée de début précoce, la dystonie focale de début tardif, la dystonie de la maladie de parkinson, la dystonie myoclonus.

Concernant l'étiologie suspectée :

-héréditaire : de forme autosomique dominante, autosomique récessive et mitochondriale.

-acquise : en lien avec des lésions périnatales, une infection, une exposition à des toxiques (manganèse, cobalt, méthanol), un accident vasculaire cérébral, une tumeur, un traumatisme cérébral ou encore iatrogène (avec notamment la levodopa, les agonistes dopaminergiques, les neuroleptiques).

-idiopathique, catégorie dans laquelle on classe souvent les dystonies focales de l'adulte qui avec les découvertes génétiques pourraient être reclassées dans les formes héréditaires.

Le diagnostic est clinique et nécessite l'expertise d'un clinicien volontiers celle d'un neurologue qui doit s'assurer dans le même temps de l'absence d'autres symptômes qui inscrirait la dystonie dans le cadre d'une pathologie neurologique. Il ne nécessite

pas la réalisation d'examen complémentaire sauf anomalie ou atypie sémiologique. Souvent une IRM cérébrale peut être réalisée à la recherche d'une cause secondaire. Comme cela sera abordé plus tard les traitements actuels de la dystonie sont symptomatiques, seules les dystonies associées à la maladie de Wilson et dopa sensibles bénéficient d'un traitement spécifique d'où l'importance de leur identification. De même les formes génétiques sont importantes à identifier notamment pour le conseil génétique (6).

3- Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare souvent méconnue des médecins ; seulement sont recensés les cas suivis d'où une prévalence très probablement sous-estimée.

La prévalence varie en fonction des études et des régions étudiées.

Les dystonies généralisées sont plus rares : entre 0,3/100 000 en Islande et 3,4/100 000 aux USA, elle est particulièrement élevée dans les populations juives Ashkénazes (6,8/100 000) (6).

Celle du blépharospasme varie entre 1,16 et 11 pour 100 000 selon les études (tableau 1).

| Location | Study | Cases | Sample | Prevalence per 100,000 | 95% CI |
|------------------------|---------------------------------|-------|------------|------------------------|-------------|
| Blepharospasm | | | | | |
| South America (Brazil) | Bezerra et al ²⁰ | 60 | 1,483,715 | 4.04 | 3.14–5.21 |
| Asia (China) | Wang et al ²¹ | 640 | 54,938,000 | 1.16 | 1.08–1.26 |
| Asia (Thailand) | Bhidayasiri et al ²² | 12 | 1,039,595 | 1.15 | 0.66–2.03 |
| Asia (China) | Fang et al ²⁷ | 338 | 14,498,400 | 2.33 | 2.1–2.59 |
| Europe (Sweden) | Hellberg et al ²³ | 1133 | 9,640,000 | 11.75 | 11.09–12.46 |
| Europe (Finland) | Ortiz et al ²⁵ | 47 | 1,580,758 | 2.97 | 2.23–3.96 |
| Europe (Ireland) | Williams et al ²⁶ | 102 | 3,325,821 | 3.07 | 2.52–3.72 |

Tableau 1. Prévalence du blépharospasme (7)

Parmi les dystonies focales, par ordre de fréquence on observe les dystonies cervicales (autour de la troisième décade), les dystonies de la face incluant le blépharospasme et le syndrome de Meige (cinquième décade) et les dystonies des membres supérieurs (crampe des écrivains dont l'âge de survenue est plus variable) (8).

4- Focus sur le blépharospasme

Il correspond à une dystonie focale du sujet adulte liée à une contraction involontaire des muscles palpébraux induisant une fermeture intermittente ou complète de l'œil de manière bilatérale. Les muscles les plus impliqués sont les muscles : orbiculaire, corrugator et procerus (9).

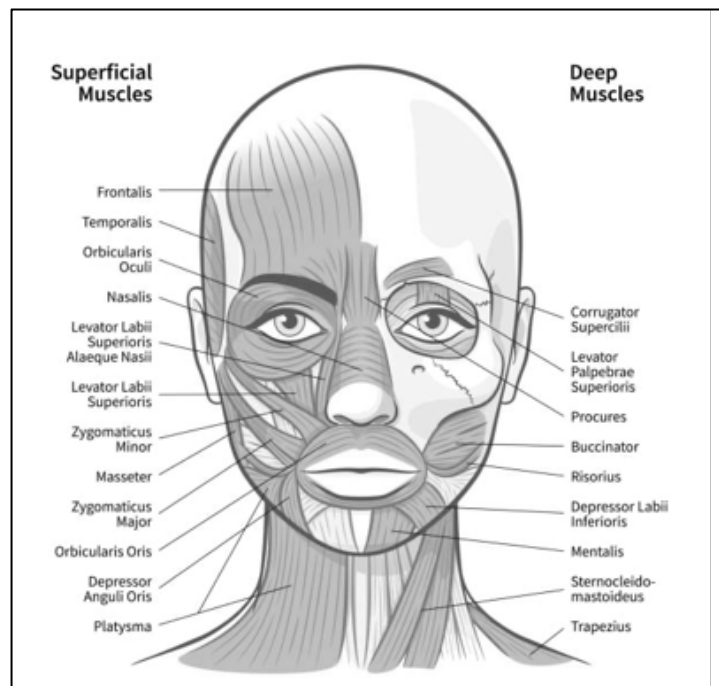


Figure 1. Représentation anatomique des muscles de la face (10)

Une étude régionale aux États Unis rapporte entre 13 et 130 cas par million d'habitants. La prévalence en Europe en 2000 est estimée à 36 cas par million d'habitants. Le bilan démographique 2023 publié par l'Insee rapporte 68,4 millions d'habitants en France dont 5,6 millions dans le Grand Est. On pourrait ainsi estimer 2400 cas en France dont 200 dans la région Grand Est. Il est plus fréquent chez la femme et survient autour de la cinquantaine (11).

Le mode d'installation est souvent frustré avec initialement une sécheresse ou une irritation oculaire. Les symptômes peuvent être déclenchés par les lumières claires (notamment à la conduite automobile), la lecture ou la télévision. Certains gestes peuvent le soulager comme se toucher les yeux ou la face supérieure du visage, parler, ou encore chanter (12).

Un antécédent d'affection oculaire (xérophtalmie, kératite), les antécédents familiaux de dystonie ou tremblement essentiel, les antécédents personnels de traumatisme crânien ou facial ont été décrits comme des facteurs de risque de blépharospasme, tandis que la consommation de café, de tabac et d'alcool seraient protecteurs. Une des explications concernant le café serait le rôle de la caféine comme antagoniste des récepteurs à l'adénosine au niveau des cellules cholinergiques du striatum régulant la dysfonction des ganglions de la base et donc les symptômes.

La diffusion à d'autres muscles est plus décrite chez les femmes, à un âge plus avancé de début de la maladie ou chez les sujets avec un antécédent de traumatisme facial. En général, la diffusion vers la partie inférieure du visage survient au-delà des deux premières années, nommée alors syndrome de Meige.

Nous n'avons évoqué que les symptômes moteurs mais cette affection inclut des troubles sensitifs précédemment décrits, des troubles psychiatriques avec notamment des syndromes dépressifs souvent associés, des troubles du sommeil sans lien évident avec la dystonie mais probablement en lien avec la comorbidité de trouble de l'humeur et enfin cognitif selon le même raisonnement (13).

Enfin la majorité des cas sont idiopathiques. L'exposition à des neuroleptiques est un facteur de risque connu. Il y a une association avec certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et autres syndromes parkinsoniens et aussi parfois avec des lésions cérébrales.

5- Critères diagnostiques du blépharospasme

Le diagnostic du blépharospasme est clinique et souvent établi par des neurologues ou des ophtalmologues. En l'absence de marqueur diagnostique spécifique il est parfois difficile à établir et à différencier d'autres diagnostics comme le tic, le spasme hémifacial, les chorées ou encore d'autres causes de ptosis comme la myasthénie. L'équipe de DeFazio et al. a étudié les critères cliniques les plus pertinents et les plus spécifiques pour conduire à un diagnostic de blépharospasme. Le tableau 2 représente ces critères et comprend : la fermeture involontaire des yeux due à un spasme bilatéral synchrone et stéréotypé des muscles orbiculaires, la présence d'un geste antagoniste, une augmentation du nombre de clignements par minute au repos et l'impossibilité de contrôler ou supprimer le spasme (14).

| Clinical items | Neurologists | | Ophthalmologists | |
|--|--------------|-------------|------------------|-------------|
| | Sensitivity | Specificity | Sensitivity | Specificity |
| 1. Involuntary narrowing/closure of the eyelids due to orbicularis oculi spasms (spasms must be bilateral, synchronous, and stereotyped) | 100 | 85 | 95 | 85 |
| 2. Sensory trick | 60-64 | 87-90 | 59-65 | 85-90 |
| 3. ≥ 16 blinks/min (subject at rest, eyes open) | 88-90 | 65-70 | 85-88 | 66-70 |
| 4. Inability to voluntarily suppress the spasms (inner volitional effort rather than voluntary compensatory frontalis muscle overactivity) | 32-37 | 70-74 | 30-35 | 68-74 |

^a Data are percentages, and refer to the range of estimates obtained by 3 neurologists and 2 ophthalmologists.

Tableau 2. Critères cliniques d'aide au diagnostic du blépharospasme

6- La physiopathologie du blépharospasme

La physiopathologie du blépharospasme est mal connue et de nombreuses études sont en cours à ce sujet. Elle est sous tendue par un dysfonctionnement des boucles motrices cortico sous corticales passant par les ganglions de la base et le cervelet (15).

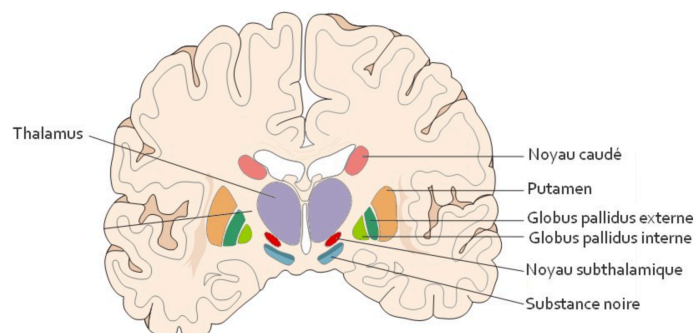


Figure 2. Représentation schématique des ganglions de la base (17)

Le circuit moteur prend naissance dans le cortex sensorimoteur et prémoteur et se projette au niveau des noyaux gris centraux (figure 2). Il existe deux voies :

- La voie directe excitatrice putamen (récepteur dopaminergique D1) - complexe Globus pallidus interne (GPi), Substance Noire pars réticula (SNr) - thalamus - cortex
- La voie indirecte inhibitrice putamen (récepteur dopaminergique D2) - Globus pallidus externe, noyau sous-thalamique (NST) - complexe GPi, SNr - thalamus - cortex.

La dystonie résulterait d'un déséquilibre de ces deux voies, avec une diminution des projections inhibitrices du GPi et SNr vers le thalamus augmentant ainsi l'excitabilité du cortex moteur (16).

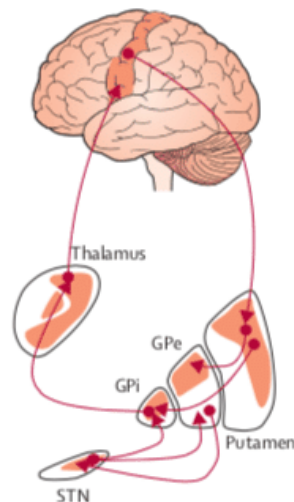


Figure 3. Boucle cortico sous cortico corticale, circuit moteur (18).

Les données d'imagerie fonctionnelle et métabolique ont établi une atteinte fonctionnelle de plusieurs régions cérébrales non limitée aux ganglions de la base (11)(13).

Les données électro physiologiques ont permis de mettre en évidence une altération du réflexe de clignement. L'électro neuromyogramme permet d'explorer les réponses réflexes du muscle orbiculaire de l'œil (voie efférente via le nerf facial) à un choc électrique délivré sur le nerf supra orbitaire (voie afférente via le nerf trigéminé). Il explore ainsi les voies afférentes et efférentes, le pont, le bulbe et les connexions centrales de ces deux réponses (6). Il a été démontré que chez les patients atteints de blépharospasme il y avait une durée allongée de la réponse R2 (voie efférente) et une durée de récupération du cycle raccourci. A une moindre stimulation un réflexe de clignement est induit chez les sujets atteints de blépharospasme qui n'est pas induit chez le sujet sain. Cet examen avait été proposé dans une étude comme outil diagnostique pour les cas de blépharospasme dits atypiques supposés fonctionnels (19).

Plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués : l'acétylcholine, la dopamine, GABA et la sérotonine. Les traitements oraux des dystonies agissent sur ces cibles avec des effets systémiques non négligeables qui limitent leur utilisation.

7- Le traitement du blépharospasme

Le traitement du blépharospasme est symptomatique.

A) La toxine botulique

Le traitement de première intention est l'injection de toxine botulinique dans les muscles concernés. Il a pour objectif de diminuer les symptômes, restaurer une partie de la fonction du muscle atteint et réduire la douleur liée à la contracture (20). La toxine botulique de type A est produite par *Clostridium botulinum*, une bactérie gram positif anaérobie qui produit 7 sérotypes de toxine, dont seuls les types A et B sont utilisés en thérapeutique.

Elle agit localement en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Le mécanisme d'action au niveau de la jonction peut se découper en quatre étapes :

- liaison de la chaîne lourde de la neurotoxine aux récepteurs cholinergiques
- invagination dans la membrane nerveuse puis endocytose
- translocation avec libération de la chaîne légère dans le cytosol
- la chaîne légère clive SNARE dont le rôle principal est la libération d'acétylcholine (figure 3).

Elle permet ainsi une paralysie de la contraction involontaire tout en maintenant une contraction volontaire possible. En général l'apparition de la paralysie apparaît en 12 jours, elle est transitoire et s'estompe en moyenne en 3 mois. L'effet chimique au niveau de la jonction permet une diminution du potentiel d'action musculaire expliquant la diminution de l'activité musculaire.

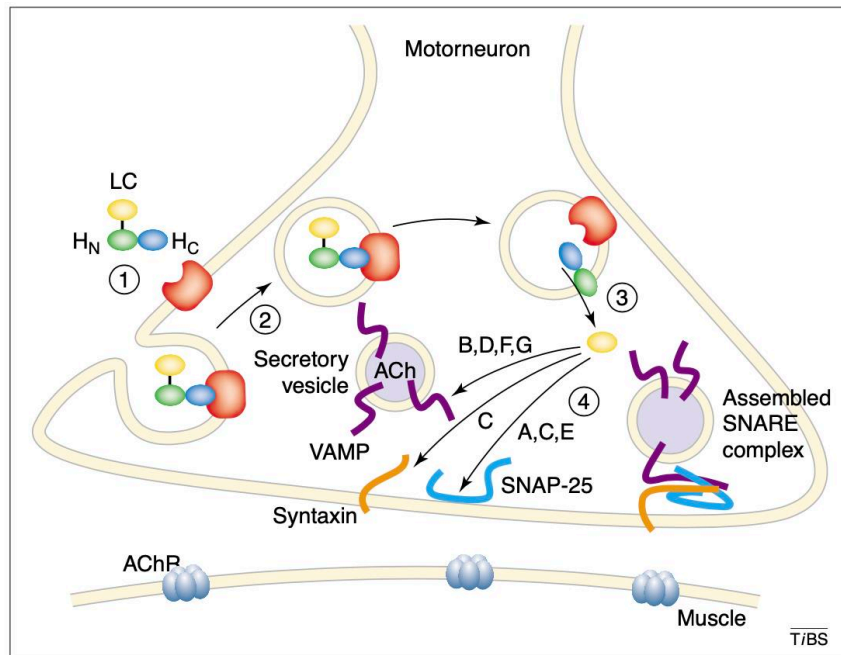


Figure 4. Mécanisme d'action de la toxine botulique au niveau de la jonction neuro musculaire.

- (1) Liaison à la membrane neuronale
 - (2) Internalisation par endocytose,
 - (3) Translocation de la chaîne légère dans le cytosol neuronal,
 - (4) Clivage protéolytique du complexe SNARE.
- HN heavy chain N-terminal subdomain, HC heavy chain C-terminal subdomain, SNARE soluble NSF(N-ethylmaleimide-sensitive)- attachment protein receptors, VAMP vesicle associated membrane protein (synaptobrevine), SNAP-25 synaptosomal-associated protein of 25kDa, ACh acetylcholine, AChR acetylcholine receptor.

Trois types de toxines botuliques de type A sont disponibles, avec respectivement leur date d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication du blépharospasme en France :

- OnabotulinumtoxinA (Botox®, Allergan Inc., Irvine, Californie, États-Unis), en 1994
- AbobotulinumtoxinA (Dysport®, Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, France), en 1993
- IncobotulinumtoxinA (Xeomin®, Merz Pharma, Francfort, Allemagne), en 2008.

Elles ont toutes les trois le même mécanisme d'action mais agissent sur des protéines différentes du complexe SNARE, à l'origine de leurs différences pharmacologiques (21).

Leur service médical rendu a été réévalué et est favorable dans l'indication du blépharospasme. L'avis rendu par la Haute Autorité de Santé est celui d'une affection « qui peut constituer un handicap invalidant et altérer la fonction visuelle et la qualité de vie et dont les répercussions sociales et familiales sont importantes. Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Il s'agit d'un traitement de première intention. » (22).

Les effets indésirables les plus fréquents de la toxine botulique dans le traitement du blépharospasme sont l'ecchymose, le ptosis et la diplopie. La sécheresse oculaire, l'augmentation de la sécrétion lacrymale, un œdème palpébral et plus rarement une ophtalmoplégie ou un entropion ont été décrits.

B) Les traitements oraux

Parfois sont associés des traitements anticholinergiques (le trihexyphenidyl, avec un risque d'effets indésirables sur la cognition, des cauchemars, une sécheresse buccale, une vision floue, une constipation et rétention d'urine), GABA-A (benzodiazépines) et GABA-B (baclofen) mais leurs effets systémiques limitent leur utilisation dans le cadre des dystonies focales.

Dans les dystonies liées à la dopamine, la tetrabenazine (qui entraîne une déplétion en dopamine au niveau du système nerveux central) ou la clozapine (un bloqueur des récepteurs D4 dopaminergique) peuvent être utilisées.

C) La chirurgie

Enfin dans le cadre du blépharospasme une prise en charge chirurgicale peut être proposée, c'était d'ailleurs la première thérapeutique avant l'arrivée de la toxine botulique. Les techniques ont évolué au fil des années. Les techniques consistant en une résection de certaines branches du nerf facial ont été abandonnées au profit de la myectomie (23). Deux types de chirurgie sont actuellement pratiqués : la résection de l'orbiculaire ou la suspension palpébrale au frontal par des bandelettes de fascia lata ou d'aponévrose temporale. Elles ne permettent souvent pas de se dispenser des injections de toxine. Les effets indésirables rapportés sont l'ectropion, les kératites d'exposition, l'asymétrie faciale et les cicatrices.

En dernier recours la stimulation cérébrale profonde peut être indiquée dans les cas de blépharospasmes réfractaires à tout autre traitement, elle est aussi utilisée dans d'autres types de dystonie ; la cible étant généralement le globus pallidus interne (24). Pour le blépharospasme nous ne disposons que de quelques cas report sur son efficacité. Par exemple dans un cas report de Santos et al. un patient a eu une amélioration du Jankovic Rating Score (score qui évalue la sévérité et la fréquence des symptômes spécifique au blépharospasme, cf annexe 1) passant de 4 à 1 à 15

mois post chirurgie (25). Un autre patient d'une étude de Yamada et al. a eu une amélioration de 12 à 1 points sur le Jankovic Rating Score à 15 mois post chirurgie (26). Cette technique a montré plus de preuves dans le syndrome de Meige avec également une amélioration des scores d'évaluation de la dystonie et un effet persistant dans le temps (27) (28).

8- En pratique

Le blépharospasme est une affection du sujet adulte. Il est particulièrement invalidant dans les activités de la vie quotidienne et peut également avoir un impact négatif sur la vie professionnelle.

L'efficacité de la toxine botulique a été rapportée dans plusieurs études et encore récemment la Haute Autorité de Santé a émis un avis favorable à son utilisation dans cette indication.

Néanmoins les pratiques actuelles sont souvent de transmission orale par compagnonnage, en lien avec la réalisation d'un geste technique qui ne peut être uniquement appris dans les livres. Cette transmission orale se fait peut-être au détriment de transmissions basées sur les recommandations écrites au travers des publications des AMM.

Notre étude a voulu faire un état des lieux sur les doses de toxine injectées chez les patients suivis pour un blépharospasme dans différents centres de la région Grand Est, établir si elles respectaient les recommandations actuelles et étudier les différences de pratique.

L'objectif de cette étude observationnelle était de pouvoir établir si un schéma consensuel pouvait être proposé à partir de ce qui est fait en pratique pour permettre aux praticiens de trouver plus rapidement un équilibre thérapeutique pour leur patient.

III- Article

Botulinum toxin strategy in blepharospasm: a multicentric retrospective study

Introduction

Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both. Dystonic movements are typically patterned, twisting, and may be tremulous. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation (4).

Blepharospasm is a focal dystonia characterized by involuntary closure of the eyelids. It involves the orbicularis oculi, corrugator and procerus muscles, although it tends to spread to other muscles. It is the most incident primary dystonia, with an incidence of 1.7 per 105 person-years (29). The prevalence is estimated from 16 to 133 cases per million (13). Most of the time it concerns women and the age at onset is around the fifth and seventh decade.

Secondary blepharospasm has been described in structural brain lesion, in association with medication exposure such as neuroleptics and also in neurodegenerative disorders (parkinsonism). Most of the time we don't find any of these factors and we call it essential blepharospasm.

Blepharospasm was the first indication approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for the use of Botulinum neurotoxin A in 1989 (30). Three of them have the authorization on the market for blepharospasm: OnabotulinumtoxinA, IncobotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA. Previous studies have shown the efficacy of botulinum toxin on blepharospasm (31), they also have shown the impact on quality of life (32). Concerning their efficacy, no toxin has a clear superiority. The French National Authority for Health (HAS) has renewed a favorable opinion for OnabotulinumtoxinA in December 2023, for AbobotulinumtoxinA in may 2023 and for IncobotulinumtoxinA in 2008 for their use in blepharospasms for adults age 12 years old and over.

Although there are doses recommendations on the first injection in blepharospasm, most of the time in France it is an expertise transmitted among doctors based on their personal experience. We looked to practices in the east of France. The primary outcome of our study compared the dose of botulinum toxin injected the first time to the dose recommended in the Vidal. Secondary outcomes included differences between neurologists in Nancy and the other centers, the occurrence of side effects, the proportion of patients developing Meige syndrome and those having surgical intervention.

Materials and Methods

Study Design and Population

The study is an observational retrospective multicentric study. Data were retrieved from the University Hospital Center of Nancy in both neurological and ophthalmological department, the Hospital Center of Metz, the Hospital Center of Epinal, the University Hospital Center of Besançon and the University Hospital Center of Strasbourg.

Patients included were adults aged 18 years old and over, diagnosed with blepharospasm and treated with botulinum toxin. We included only patients for whom we had access to the first dose injected. Those for whom this data was not available were excluded (missing data because of no digitalization of their file or followed in other centers before).

In Metz, Epinal and ophthalmological department in Nancy, we had access to the patients followed in 2023. In Besançon the files were randomly accessible from a list given by the practitioners and in the neurological department of Nancy we had access to all patients followed during the last 20 years. In Strasbourg we had access to the patients seen between January and March of 2024. To collect the data from the list of patients provided, we would look in their medical file either paper or digital depending on the center.

From 190 patients, we excluded 76 patients (52 had botulinum toxin for another indication than blepharospasm and for 24 of them we didn't have the first dose injected referred in the file) (figure 1). All patients included received a non-opposition letter for the use of their medical information in this study.

We collected the first and effective dose for each patient. The effective dose was defined as the last dose injected at the time of inclusion of patients. We had defined three sites of injections: the pretarsal part of the orbicularis, the peri orbital part of the orbicularis and the procerus/corrugator. We looked at the three toxins together using a 1:1 ratio between OnabotulinumtoxinA A and IncobotulinumtoxinA A and a ratio of 2,5:1 between AbobotulinumtoxinA A and OnabotulinumtoxinA A (33). The doses are rounded at one unit.

The study was approved by the Research Ethics Committee.

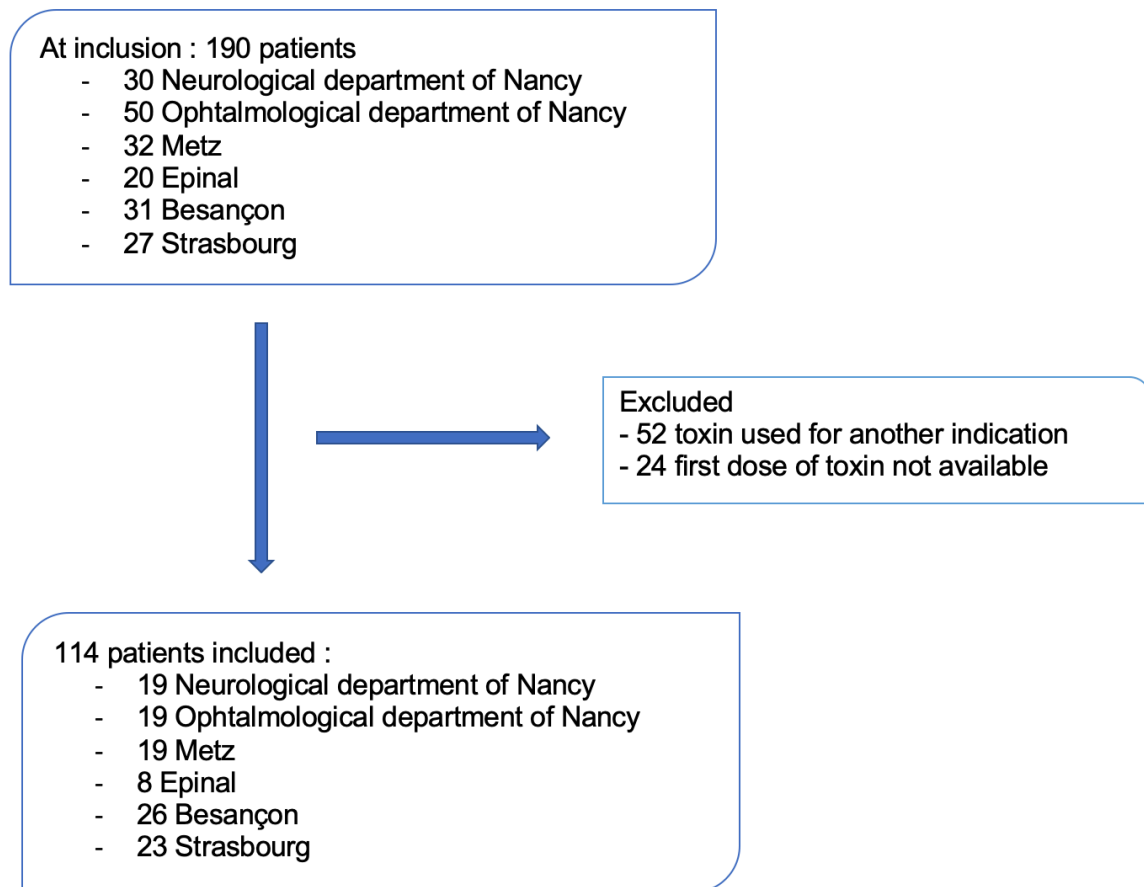


Figure 1. Flow chart

Statistical analysis

We studied the doses and muscles injected. The primary endpoint was the difference between the first dose injected in total per eye to the dose recommended in the Vidal. The secondary endpoint was to compare the doses injected and sites of injections between the different centers. We have compared the doses and sites of injection in each center to what was done by the neurological department of Nancy as we were the investigators of the study, using a Wilcoxon - Mann Whitney test.

Results

Population characteristics

Our population included 114 patients, 19 were followed in the neurological department of Nancy, 19 in the ophthalmological department of Nancy, 19 in Metz, 8 in Epinal, 26 in Besançon and 23 in Strasbourg. The table 1 shows the characteristics of our population.

The average age was 71 years old in the cohort at the time of the inclusion of the study. Patients followed in Epinal, Besançon and Strasbourg have a higher average age because we had access to older data. If we look at the average age of the population at the first dose injected in the cohort it is almost 10 years younger.

Around two third were women. Only twelve patients were diagnosed with Parkinson syndrom, among them two had progressive supranuclear palsy, for all the others they were idiopathic forms.

Most of the patients were injected in both eyes, five had a unilateral form of blepharospasm. Sixteen patients had a surgical history of the eyelid, 1 in the neurological department of Nancy, 3 in the ophthalmological department, 3 in Metz, 1 in Epinal, 3 in Besançon and 5 in Strasbourg.

At the time of inclusion 86% of the population was still followed. In Metz, the ophthalmological center of Nancy and Strasbourg 100% of patient were still followed, 87 % in Epinal, 73% in Besançon and 58% in the neurological department of Nancy. For those patients still followed we calculated the average time of follow up, in the cohort it was 8 years, 13 years in Strasbourg, 11 years in Besançon, 7 years in Epinal, 6 years in Metz, 3 in the ophthalmological department in Nancy and 9 years in the neurological department of Nancy. Patients not still followed at the time of the inclusion, were dead, had developed other diseases that needed more urgent or vital care or were lost to follow up.

Time between first symptoms described by the patients and the first injection was 2,79 years [1-21], but we had 34 patients for whom we didn't have the age of symptoms onset.

| | Cohort | Neurological department in Nancy | Ophthalmological department in Nancy | Metz | Epinal | Besançon | Strasbourg |
|---|----------------|---|---|----------------|---------------|-----------------|-------------------|
| Number of patients | 114 | 19 | 19 | 19 | 8 | 26 | 23 |
| Number of women | 79 69,3% | 15 78,9% | 10 52,6% | 14 73,7% | 3 37,5% | 23 88,4% | 14 60,9% |
| Age at inclusion | 71 [38-95] | 67 [41-87] | 70 [53-86] | 66 [48-88] | 76 [60-93] | 78 [56-95] | 71 [38-95] |
| Age at first dose | 62 [25-83] | 59 [31-83] | 66 [51-83] | 60 [39-83] | 69 [46-83] | 64 [48-75] | 58 [25-83] |
| Idiopathic form | 102 | 13 | 19 | 19 | 5 | 26 | 20 |
| Parkinsonism syndrom | 12 | 6 | N.A. | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Unilateral | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Surgical history | 16 | 1 | 3 | 3 | 1 | 3 | 5 |
| Time between first symptoms and first injection (in years) | 2,79 [0-21] | 3,27 [0-16] | 4,57 [0-10] | 4,22 [0-21] | 0,5 [0-1] | 1,96 [0-7] | 1,74 [0-6] |
| Number of missing data | 34 | 8 | 12 | 1 | 6 | 3 | 4 |
| Number of patients under each toxin at fist dose | | | | | | | |
| Onabotulinum toxinA | 83 | 10 | 13 | 18 | 1 | 23 | 18 |
| Incobotulinum toxinA | 25 | 6 | 6 | 0 | 7 | 2 | 4 |
| Abobotulinum toxinA | 6 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Number of patients under each toxin at effective dose | | | | | | | |
| Onabotulinum toxinA | 70 | 11 | 8 | 17 | 0 | 18 | 16 |
| Incobotulinum toxinA | 31 | 5 | 8 | 2 | 8 | 1 | 7 |
| Abobotulinum toxinA | 13 | 3 | 3 | 0 | 0 | 7 | 0 |

Table 1. Characteristics of the population

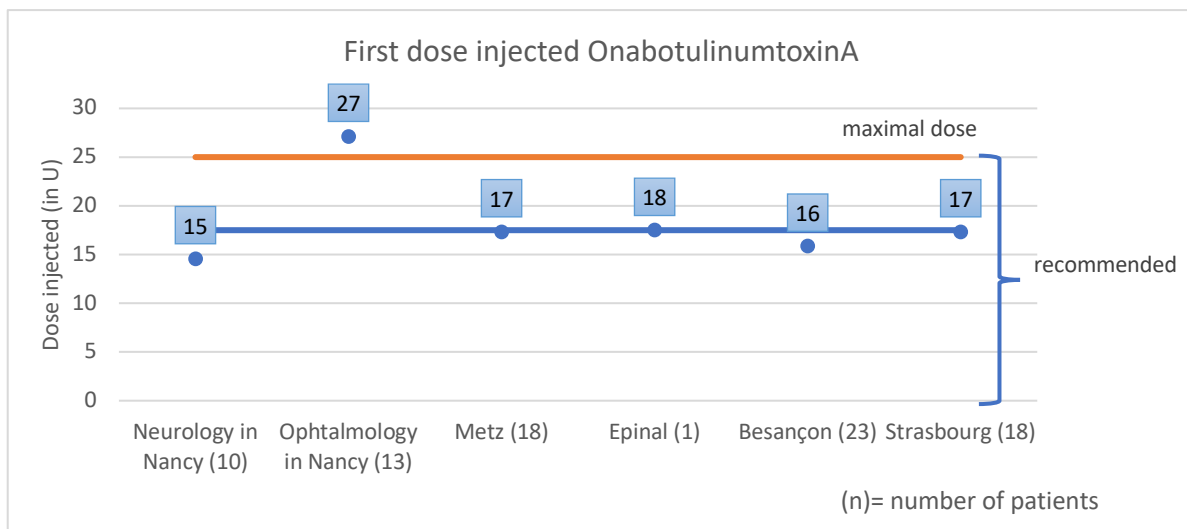
Primary outcome

We have compared the first dose injected to the doses recommended in the Vidal for each toxin. Each toxin has its own recommendation.

For OnabotulinumtoxinA (figure 2) it is recommended to inject 17,5 unity (U) per eye no exceeding 25 U; 3 sites are recommended : 7,5 U in the orbicularis, 5 U in the corrugator and 5 U in the upper face. Eighty five patients had OnabotulinumtoxinA at first injection; in the cohort we see that in all centers the dose was below the maximal dose except for the ophthalmological center. Looking at the dose recommended, the other cities are very close to the dose recommended : 18 U [18-18] for Epinal, 17 U [2,5-30] for Strasbourg and [10-20] Metz, 16 U [9-25] for Besançon and 15 U [2-22,5] for Nancy.

For IncobotulinumtoxinA (figure 2) we see that all centers are below the maximum dose recommended of 25 U per eye except for the ophthalmological center. We don't have a dose recommended like for OnabotulinumtoxinA. Metz didn't use IncobotulinumtoxinA at the first injection.

For AbobotulinumtoxinA (figure 2) the dose recommended at first injection is between 40 to 80 U per eye. For the study we have calculated the equivalence of AbobotulinumtoxinA as 2,5 U of OnabotulinumtoxinA or IncobotulinumtoxinA, which means that at the equivalent dose it is recommended to inject between 16 to 32 U per eye (33). All the centers follow the recommendation except Metz and Strasbourg that are below. The ophthalmologists and Epinal didn't use this toxin at first injection.



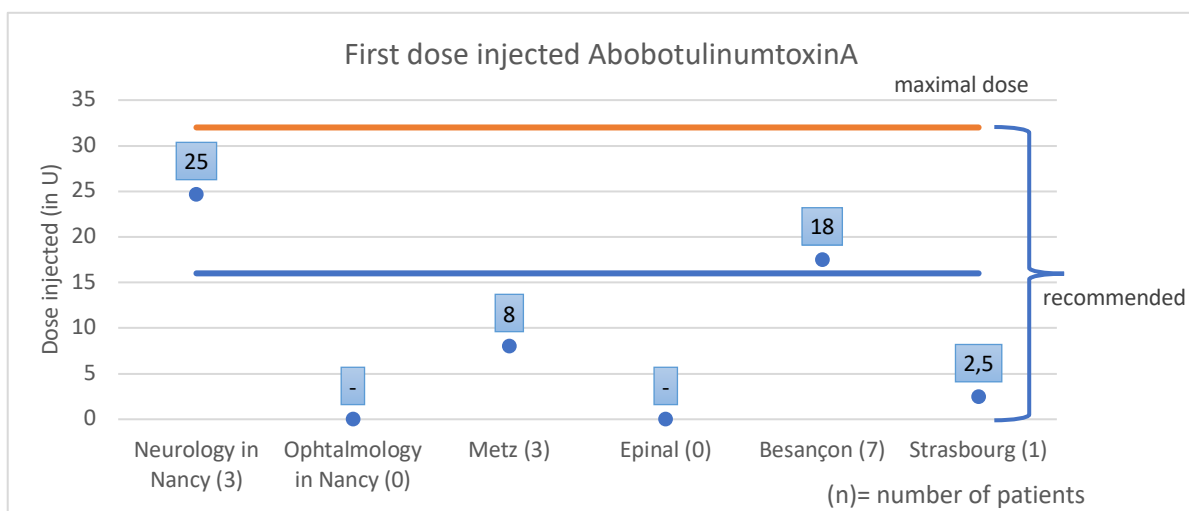
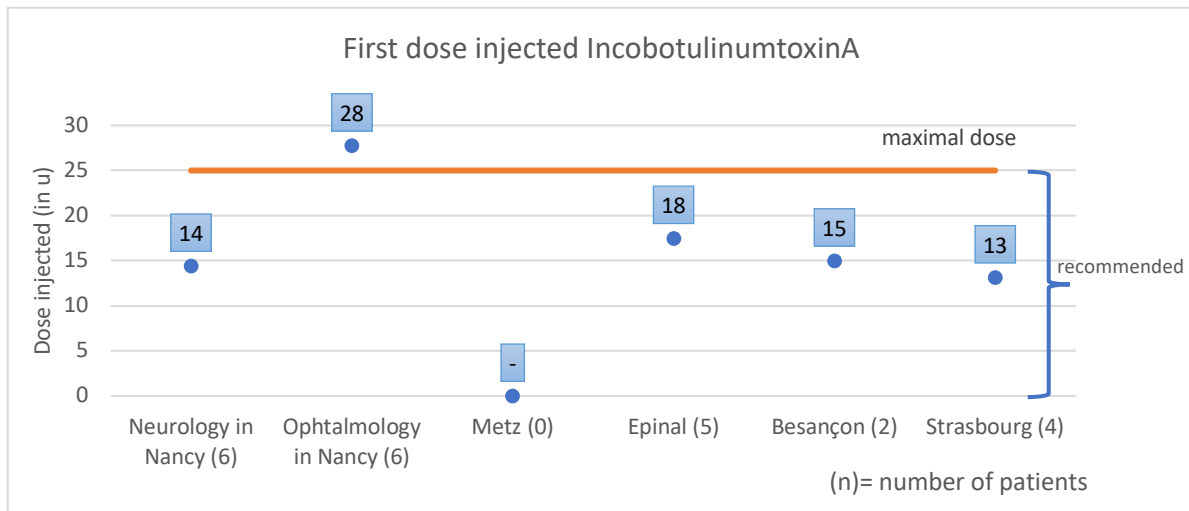


Figure 2. First dose injected per eye in each center for each toxin compared to the recommendation in the Vidal

If we look at the effective dose, only three patients had a dose above the maximum dose recommended which is 50 U per eye per injection with OnabotulinumtoxinA and IncobotulinumtoxinA, and 120 U with AbobotulinumtoxinA.

Choice of the toxin

For the first dose injected the most used toxin was OnabotulinumtoxinA (Botox®) for 74% then IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) for 20% and AbobotulinumtoxinA (Dysport®) for 5% of patients. For the effective dose OnabotulinumtoxinA was still the most used (61%) but the two others represented a bigger part of the use; 27 % for IncobotulinumtoxinA and 11% for AbobotulinumtoxinA (figure 3).

We have contacted the pharmacy of each hospital and all of them had access to the three toxins, the choice was up to the clinician.



Figure 3. Number of patients injected with either toxin at first injection and at effective dose.

Comparison between centers

We looked in this study at the doses injected by site and by center at first and effective dose. Figure 4 represents the three sites of injection: the corrugator and procerus part and the orbicularis oculi divided in the pre tarsal part and the peri orbital part.

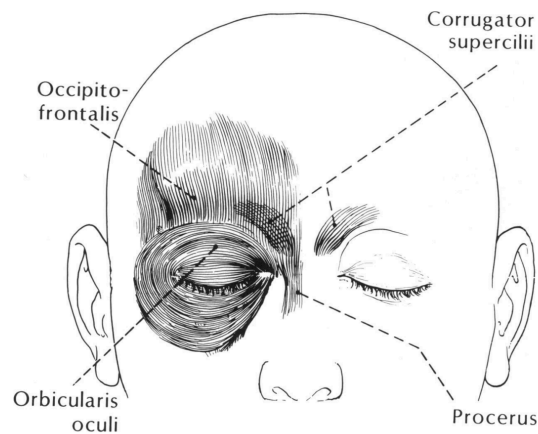
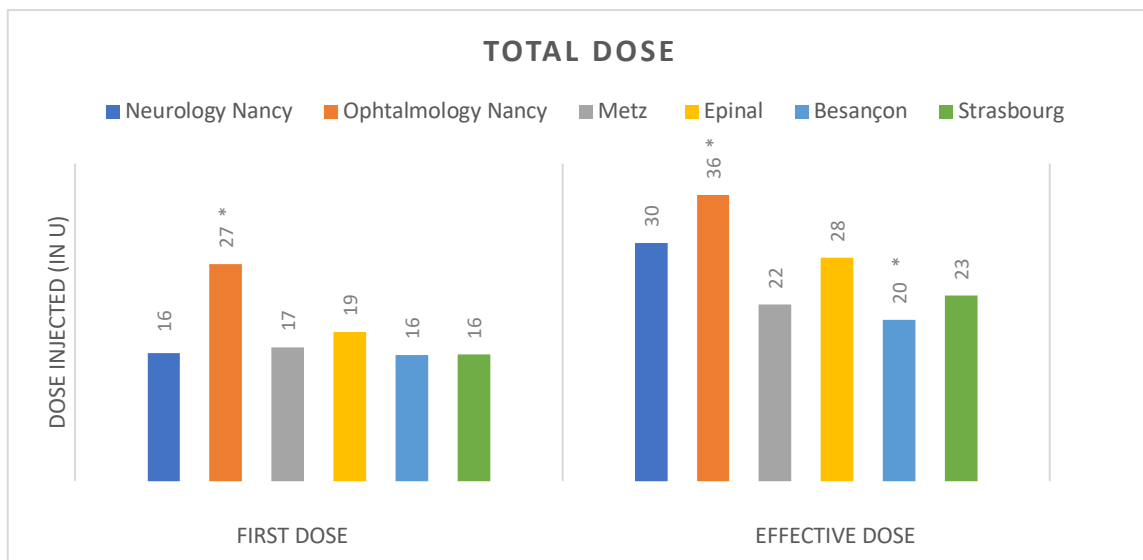


Figure 4. Sites of injection of the botulinum toxin : orbicularis oculi, corrugator and procerus (32).

We compared the doses injected by the neurologists in Nancy that were the investigators of this study to the others (figure 5).

First of all, we see that all patients had an increase of the dose injected between first and effective dose, in all centers and in all muscles injected. In the cohort there is an increase of 30% between the first dose and the effective dose, represented by 23% in the procerus/corrugator, 49% in the pretarsal part and 20% in the peri orbital part. In the neurological department of Nancy the increase is 46% in total, represented by 12,5% in the procerus/corrugator, 47% in the pretarsal and 46% in the peri orbital. In the ophthalmological department of Nancy the increase is 24% in total, represented by 17% in the procerus/corrugator, 67% in the pre tarsal part and 11% in the peri orbital. In Metz the increase is 24% in total, 33% in the peri orbital, 7% in the pre tarsal part and procerus/corrugator are injected only later not at the first dose. In Epinal, the increase is 28% in total, 73% increase in the procerus/corrugator, 40% in the pretarsal part, 20% in the peri orbital part. In Besançon the increase of the total dose is 22%, 22% in the procerus/corrugator, 53% in the pretarsal and 11% in the peri orbital. In Strasbourg the increase of the total dose is 32%, represented by 20% in the corrugator/procerus, 71% in the pretarsal part and 12% in the peri orbital part of the orbicularis.

Practice the first time is mostly similar in each center. In Metz and the neurologists in Nancy the typical injection was either the pretarsal or the peri orbital part, rarely both of them at the same time and almost never the procerus and corrugator. The ophthalmologists would almost always inject the three sites or at least two of them always including the procerus/corrugator. In Epinal and Besançon the peri orbital part is always injected and sometimes the pretarsal or procerus/corrugator in addition. In Strasbourg the peri orbital was always injected sometimes in addition with procerus/corrugator but vary rarely the pretarsal part the first time.



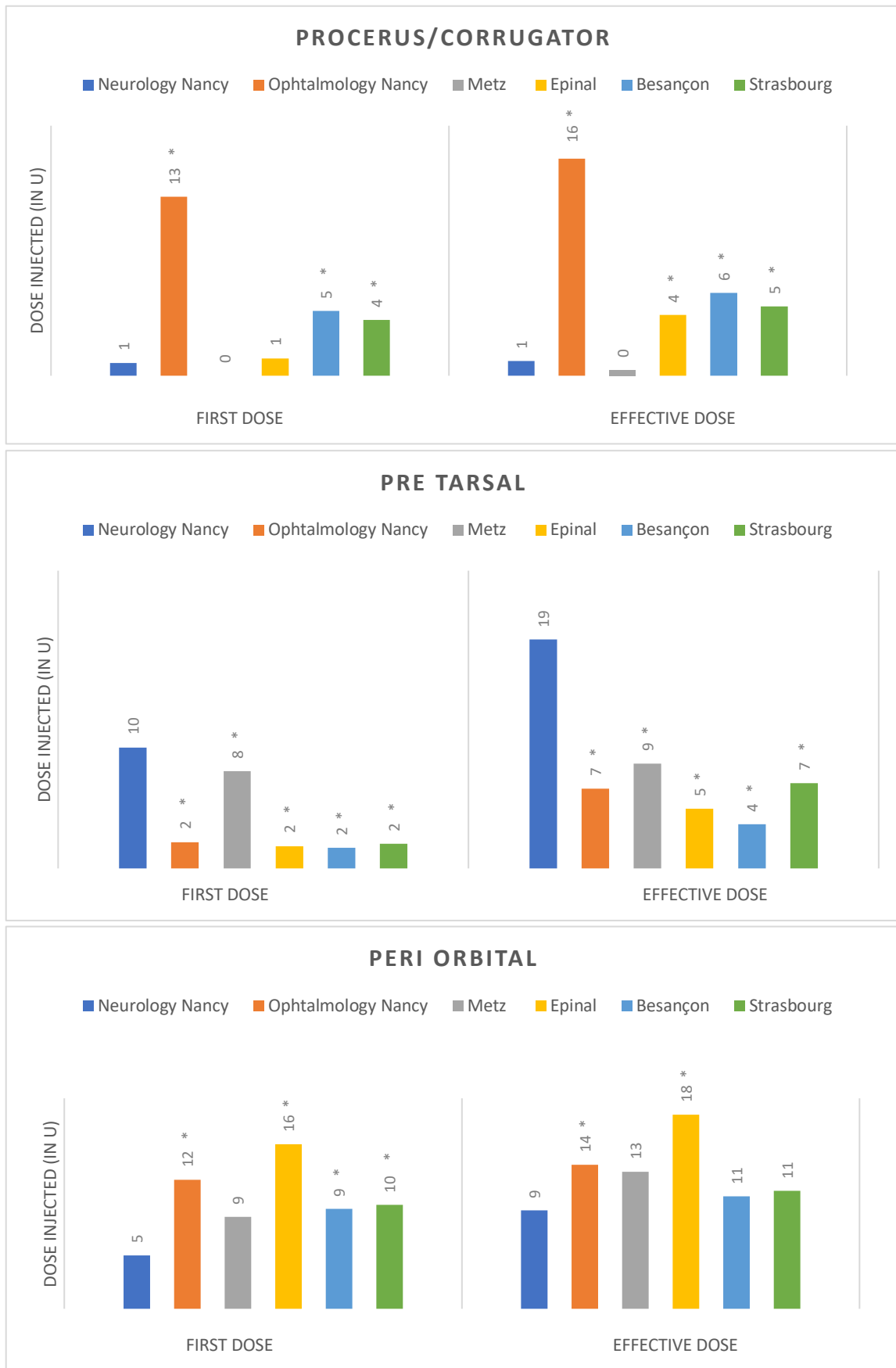


Figure 5. First dose and effective dose injected in total and per site in each center

At first injection there is a statistical difference between the neurologists in Nancy and the ophthalmologists ($p=0,0001$) for the total dose. It is also statistically different for the procerus dose with the ophthalmologists ($p=10^{-6}$), Besançon ($p=10^{-5}$) and Strasbourg ($p=0,001$). For the pretarsal part the difference is significant with the ophthalmologists ($p=0,03$), Epinal ($p=0,04$), Besançon ($p=0,006$) and Strasbourg ($p=0,0005$) and for the peri orbital part with all centers except Metz, the ophthalmologists ($p=0,008$), Epinal ($p=0,006$), Besançon ($p=0,004$) and Strasbourg ($p=0,005$). The doses are rounded to the unit, this explains why although in the figure Metz and Besançon have the same average dose for the peri orbital part one is significantly different and the other not.

At effective dose there is a statistical difference between the neurologists in Nancy for the total dose with the ophthalmologists ($p=0,02$) and Besançon ($p=0,03$); for the procerus/ corrugator with the ophthalmologists ($p=10^{-7}$), Epinal ($p=0,006$), Besançon ($p=10^{-5}$) and Strasbourg ($p=0,0008$); for the pretarsal part with the ophthalmologists (10^{-5}), Epinal ($p=0,001$), Besançon ($p=10^{-7}$), Strasbourg ($p=0,0006$); and finally for the peri orbital part with the ophthalmologists ($p=0,03$) and Epinal ($p=0,04$).

Regarding side effects, we consider diplopia and ptosis. In total, 26 patients had side effects, 22 with ptosis and 8 with diplopia, some patients had both of them. It happened for 5 patients in Nancy and Besançon, 2 in Metz and Epinal, 4 in the ophthalmological department, 8 in Strasbourg. The strategy if ptosis happened was to lower the dose injected in the pre tarsal part or not inject it. For diplopia the strategy wasn't clearly described. Besides many patients reported eye dryness and benign bruises at the point of injection.

Even though we had selected initially patients with blepharospasm, some of them developed a Meige syndrome over time. We looked at the number of patients who were injected also in the lower part of the face. Twenty eight patients in the cohort had them: 15 in Besançon, 6 in Strasbourg, 4 in Epinal, 1 in Metz, 1 in the ophthalmological department and 1 in the neurological department of Nancy. The nasalis, the mentalis and the splenius were the muscles most often injected.

In the cohort 14 patients underwent a surgical intervention of their eyelid, they didn't have a significant different dose injected compared to those that didn't. All of them still had botulinum toxin injections afterwards.

Discussion

The six centers included in our study respected the current guidelines for the use of OnabotulinumtoxinA and IncobotulinumtoxinA at first injection in the indication of blepharospasm. The ophthalmologists were above the maximal dose with OnabotulinumtoxinA but they use an important dose in the procerus/corrugator part and we didn't split the dose so it can be considered to act on both and not only on one eye. For AbobotulinumtoxinA two centers used lower doses than those recommended in the Vidal. AbobotulinumtoxinA was the less used toxin by the physicians only for 5% of the subjects at first dose and 11% at effective dose. Also the dose injected needs to be higher in number for AbobotulinumtoxinA at least 40 U per eye whereas for OnabotulinumtoxinA it is 17,5 U per eye. It can be uncomfortable for clinicians to inject more than what they are used to. In our cohort we had access to patients followed since 1990 and we see that overtime in the same center the practices didn't change. This data reflects how is transmitted the knowledge from generation to generation of doctors and how the way to inject is specific to a center. It is interesting to see that even by oral transmitted knowledge guidelines are most of the time still followed.

The population of our study shares the characteristics of previous studies, a majority of women, an age at onset around the sixth decade and a big proportion of essential blepharospasm (13). Except for Epinal that had a lower proportion of women but the population studied is too small in number to be conclusive. We had 5 patients with injections in only one eye, in literature it is described that approximately 25% or less of cases have a unilateral onset (29). Among them two were followed for more than five years, the others were newly diagnosed or lost in follow up and may have progressed in a bilateral form.

There was a statistical difference between centers looking at first and effective dose and by muscle injected. In our study the pretarsal part was the less injected part the first time and represented the higher increase between first and effective dose. In Strasbourg it was almost never injected the first time. Some studies looked at the pretarsal part of the orbicularis oculi muscle separated in two subparts the preseptal and the pretarsal part (figure 6). The pretarsal injections reduced symptom severity with fewer side effects (ptosis, ecchymosis, irritation). An injection far from the eyelid margin has a lower risk of ocular side effects (34). A lower dosage and cheaper cost were also described in patients injected in the pretarsal compared to preseptal subpart (35). Furthermore for the lower eyelid injection in the preseptal subpart it is recommended to inject in two points and not only one, the Patient Global impression of Change score is better and there is fewer facial weakness reported (36). According to what has been described, practitioners in our study probably didn't want side effects at first injection to have a better adhesion of their patients to the treatment and so didn't inject a high dose in the pretarsal part.

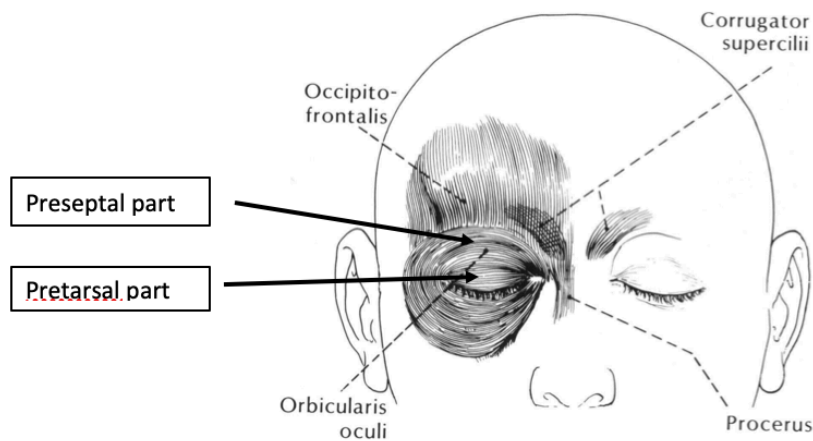


Figure 6. Preseptal and pretarsal subpart of the orbicularis oculi muscle (37).

Another interesting data is the big proportion of toxin used by the ophthalmologists in the procerus part compared to the others. It doesn't appear that they had more side effects or better benefit. One study looked at the dose injected in three sites (the same we had defined in our study) and looked if an individualized injection method with an increased dose in the most affected muscle was better. In the functional disability scale reading was improved in the three groups, there was no other significant result (38).

Looking at side effects and especially ptosis, 3 patients in the neurological and ophthalmological department of Nancy (16%), 2 in Metz (11%), 1 in Epinal (12%), 5 in Besançon (19%) and 8 in Strasbourg (35%) had it during the follow up. We didn't collect the dose injected when the side effect happened so we can't say if there is a link between the dose injected and its happening. We see that the centers that have a lower proportion of ptosis are the ones that increased the less the dose in the pretarsal part between first and effective dose. In literature, ptosis occurs in 3,2% to 18% depending on the technical, it happens if the toxin spreads to the levator palpebrae muscle or following injections of the corrugator. We didn't see more ptosis in the ophthalmological department though they were the ones injecting the most the procerus part. The other side effects described are eye dryness, eye weakness, ocular itching, diplopia, blurred vision and hematoma in the injection site (36). In our study we didn't collect the number of patients who had these other side effects but eye dryness and hematoma were the most frequent.

The study lacked an objective way to define the efficacy of the treatment. The Jankovic Rating Scale scores severity and frequency of symptoms in blepharospasm. In our study, the information in the medical files were different from a center to another. Even if there wasn't a score available, patient was always examined to adapt the treatment. We have suggested the effective dose as the last one injected at the time of follow up. During data collection we have seen how often the dose was changed between appointments depending on the subjective report of the patient. If the patient was

satisfied of the previous injection practitioners would do the same, if the patient reported a side effect the dose was reduced and if it didn't have any effect it was increased. Those frequent changes of the dose is not reflected in our study, most of the time the difference was around 2,5- 5 U per eye. We presume because most patients were still followed the treatment was beneficial for them but we didn't have any data on the impact of their pathology and treatment on their lifestyle. In several reports 30% to 60% of patients have anxiety or depression disorder and botulinum toxin is known to reduce the average self-rating anxiety scale and self-rating depression scale scores (39).

If a patient didn't respond to a toxin, practitioners would switch to another toxin ; sometimes it would work better and sometimes they would go back to the first one used. In our study 30 patients had tried at least two brands of toxin, among them 26 had a different toxin between the first and the effective dose. It has been described that for a toxin the factors that influence its potency include manufacturing process and protein content; the factors that influence clinical effect include dilution, concentration, injection technique and immunoresistance (21). Therefore the same brand of toxin can have a different effect in relation to pharmacological inconsistency. Before concluding to a non-response to a toxin, a few injections should be tried with a minimum dose injected. This is another missing data of our study we didn't collect the last dose injected before the switch of toxin.

Switching toxins can be challenging because the dose equivalence ratio is hard to determine it is particularly unclear for AbobotulinumtoxinA/OnabotulinumtoxinA ratio (table 2 and 3). In our study we have presumed a certain ratio, as it is so inconsistent between studies it may have been better to compare toxins separately. The average effective dose with OnabotulinumtoxinA was 23 U per eye, 30 U per eye with IncobotulinumtoxinA and 72,5 U per eye with AbobotulinumtoxinA. It is surprising to see that the dose is much higher with IncobotulinumtoxinA than OnabotulinumtoxinA when they are supposed to be dose equivalent. At the dose equivalent ratio we used of 2,5:1 the average dose with AbobotulinumtoxinA is 29 U per eye. It suggests that to adapt the dose practitioners should focus on the clinic and not on the ratio of conversion. A study conducted by Marchetti et al. also concluded no fixed conversion ratio exists it is a case by case evaluation (40).

| Study | Indication | Dosing ratio | Efficacy | Tolerability |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Sampaio et al ⁸ | BPS, HFS | 1:4 | Equal | Equal |
| Nussgens and Roggenkamper ⁷ | BPS, HFS | 1:4 | Equal | Onabot > Abobot |
| Odergren et al ⁹ | CD | 1:3 | Equal | Equal |
| Ranoux et al ²⁴ | CD | 1:3 and 1:4 | Abobot > Onabot | Onabot > Abobot |
| Bihari ²⁴ | BPS, CD, or HFS | 1:4 to 1:5 | Onabot > Abobot | Onabot > Abobot |
| Marchetti et al ²⁵ | BS or CD | 1:2 to 1:11 | NA | Onabot > Abobot |
| Bentivoglio et al ¹³ | BPS or HFS | 1:1.2 to 1:13.3 | Equal | Equal |

Abbreviations: Abobot, abobotulinumtoxin A; BPS, blepharospasm; CD, cervical dystonia; HFS, hemifacial spasm; NA, not available; Onabot, onabotulinumtoxin A.

Table 2. Studies comparing OnabotulinumtoxinA to AbobotulinumtoxinA

| Study | Indication | Dosing ratio | Efficacy | Other |
|---------------------------------|------------|--------------|----------|--|
| Wabbels et al ¹⁶ | BPS | 1:1 | Equal | No difference in frequency of adverse events |
| Saad and Gourdeau ¹⁷ | BPS | 1:1 | Equal | Used the "split-face" technique |
| Dressler et al ¹⁹ | CD | 1:1 | Equal | |

Abbreviations: BPS, blepharospasm; CD, cervical dystonia; Incobot, incobotulinumtoxin A; Onabot, onabotulinumtoxin A.

Table 3. Studies comparing OnabotulinumtoxinA to IncobotulinumtoxinA

We see that most patients received OnabotulinumtoxinA at first injection and during their follow up.

Why doctors use OnabotulinumtoxinA over IncobotulinumtoxinA? In a double blind randomized parallel-group study comparing the efficacy and safety of the IncobotulinumtoxinA to OnabotulinumtoxinA (41) the superiority of OnabotulinumtoxinA has not been shown ; in another study the non-inferiority of IncobotulinumtoxinA has been shown (42). The conversion ratio of 1:1 has been shown in various studies (41)(42). Maybe it is less used because it appeared after OnabotulinumtoxinA on the market. Although in our study Epinal only used this toxin at first injection for the patients included. One interesting practical fact with this toxin is that it doesn't need to be stored in a fridge in opposition to the others.

Why doctors use OnabotulinumtoxinA over AbobotulinumtoxinA? One study conducted by Bihari et al. may help to understand. It was a prospective observational study on safety, efficacy and duration of effect switching from AbobotulinumtoxinA to OnabotulinumtoxinA. The results suggested therapeutic effectiveness was better with OnabotulinumtoxinA compared to AbobotulinumtoxinA at a dosing ratio between 5:1 and 4:1 (AbobotulinumtoxinA: OnabotulinumtoxinA), safety and duration of therapeutic effect were better with OnabotulinumtoxinA (43). The American Academy of Neurology concluded to a level C recommendation for the use of AbobotulinumtoxinA in blepharospasm in their guidelines published in 2016, in opposition to a level B recommendation for the two others (44). In our study it is reflected by the fact that it was the less used toxin and the guidelines were not followed by all physicians, its use seems more challenging.

Most of the time, the non-response to botulinum toxin is due to inadequate doses or suboptimal muscle selection. Some patients develop antibodies against the toxin. A meta-analysis including 5876 subjects found 0,5% of patients treated with OnabotulinumtoxinA for diverse indications that developed antibodies. Among the 27 patients with antibodies only 5 were true secondary non responders (45). As an example one patient followed in Epinal had the dosage of antibodies because none of the three toxins seemed to have an effect and they came back negative. The presence of antibodies doesn't predict clinical non response.

Finally botulinum toxin has been compared in trials to placebo and yet people not receiving the treatment had a small effect (46). Like many other treatments the adherence and responsiveness of the patients also depends on a placebo effect and

the practitioner's expectation on the efficacy of the treatment. It is important to remind the patient the objectives of the treatment, the possible side effects and the need of repetitive injections.

Regarding surgical treatment all patients still needed botulinum toxin injections in our cohort, but only patients treated with toxin were included. A retrospective review of 34 patients operated found a mean percentage improvements of 41% and 30% depending on the score used. Among them 3 patients had stopped injection of botulinum toxin: one because the spasms had stopped, another because they were improved and the last because the toxin provided benefits for 2–4 weeks (47).

Conclusion

All centers included followed the current guidelines about the first injection dose except for AbobotulinumtoxinA. Each center had a unique injection pattern, there was a higher proportion of ptosis for those increasing the most the injection in the pretarsal part as already described in previous studies. The limit of our study was the lack of an objective marker to define an effective dose. This study underlines that blepharospasm should be treated according to each patient's symptoms and a common injection pattern doesn't seem to be pertinent.

IV- Discussion Générale

La difficulté au diagnostique

En réalisant cette étude nous avons constaté une difficulté pour certains patients à établir un diagnostic. En effet pour les patients pour lesquels la donnée était disponible nous avons observé un délai moyen entre le début des symptômes et la date de la première injection de 3 ans ; le délai pouvant s'étendre de moins d'une année à 21 ans. Plusieurs paramètres peuvent en être à l'origine. Le patient lui-même qui peut ressentir une gêne minime au début de la maladie et une première consultation retardée par rapport au début des symptômes. Le corps médical avec d'une part la méconnaissance de cette maladie et parfois la nécessité d'éliminer d'autres diagnostics différentiels tel que la myasthénie ou un tic. Certains critères diagnostiques ont été proposés comme décrits en introduction et nécessitent l'adressage des patients à un médecin spécialisé qui établira la nécessité ou non d'examens complémentaire pour aboutir au diagnostic. Une sensibilisation auprès des ophtalmologues serait pertinente car certainement les premiers médecins spécialistes consultés dans le cadre du blépharospasme.

Des échelles d'évaluation disponibles

Des échelles d'évaluation existent et ne sont pas utilisés en pratique quotidienne.

Le Blepharospasm Disability Index (BSDI) qui est un auto questionnaire spécifique au blépharospasme. Il évalue 6 items : la conduite automobile, la lecture, la télévision, le shopping, les activités quotidiennes et la marche sur des scores entre 0 (pas de gêne) et 4 (activité impossible). Le score global est la somme du score de chaque item avec un score maximal de 24 points.

Un autre score semblable le FDS (Functionnal Disability Scale) qui étudie six activités de la vie quotidienne : la lecture, la télévision, les activités domestiques, la marche, la profession, la conduite automobile.

Le Jankovic Rating Scale (JRS) un hétéro questionnaire qui quantifie la sévérité et la fréquence des symptômes. Le score global est la somme des deux échelles et varie de 0 (aucun) à 8 points (sévère) (annexe 1).

Le modèle des consultations pour injection de toxine botulique est court, ce sont des patients qui viennent régulièrement et sont souvent encore en activité professionnelle avec les contraintes horaires que cela implique. Cela leur convient de ne pas avoir à remplir des feuilles d'évaluation à chaque venue. De plus les praticiens eux-mêmes sont familiers avec ces patients et ne souhaitent pas nécessairement allonger le temps imparti à ces consultations. Un compromis entre les deux semblerait atteignable avec une utilisation par exemple annuelle d'une de ses échelles. En plus de celles-ci une évaluation du « clinical global impression » à chaque consultation avec une cotation

de 1 à 10 de l'amélioration clinique donnerait une autre donnée objective sur l'efficacité du traitement. Enfin il convient de rappeler que l'interrogatoire des patients n'est pas entièrement retranscrit dans les courriers et que les praticiens posent certainement ces questions pour adapter leur traitement. Ainsi la cotation servirait aux études et éventuellement à un meilleur suivi des patients en cas de changement d'opérateur.

Le coût de la toxine botulique

Dans notre étude l'OnabotulinumtoxinA était la toxine la plus utilisée et finalement la moins chère si on prend en compte la dose injectée à la dose effective qui était la plus petite en comparaison aux deux autres toxines. Nous avons contacté les pharmacies des hôpitaux inclus et leur avons demandé le prix des toxines. Nancy, Metz et Strasbourg avaient les mêmes prix, Epinal avait un fournisseur différent et Besançon n'a pas souhaité communiquer l'information (tableau 3).

| Centres | OnabotulinumtoxinA | IncobotulinumtoxinA | AbobotulinumtoxinA |
|--|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Nancy, Metz, Strasbourg | 50 U 77,04 € | 50U 77,04 € | 300 U 150,22 € |
| | 100 U 164,80 € | 100U 147,80 € | 500 U 250,39 € |
| | 200 U 314,01 € | | |
| Epinal | 50 U 80 € | 50 U 80 € | 300 U 200 € |
| | 200 U 300 € | | 500 U 250 € |
| Besançon | NA | NA | NA |

Tableau 3. Prix des toxines dans les centres inclus dans l'étude DYDO

Des alternatives à la toxine botulique

Il y aurait entre 4 et 15% de patients pour lesquels la toxine botulique ne serait pas suffisante pour soulager les symptômes (6). Nous avons déjà abordé les techniques chirurgicales qui ont montré une amélioration des scores cliniques et dans certains cas ont permis d'arrêter les injections de toxine (47).

Une étude menée à Oxford a étudié l'utilisation d'un matériel nommé « Pressop » (figure 3) à fixer à la monture des lunettes et qui mimerait le geste antagoniste. Cinquante-six patients ont été inclus, 61% ont eu une réponse favorable, 10 n'ont présenté aucun symptôme pendant son usage. Il était efficace aussi pour les patients n'étant pas conscient d'avoir un geste antagoniste. Il était intéressant à utiliser en supplément des injections de toxine et pour réaliser certaines activités spécifiques comme lire, marcher, coudre, conduire un vélo ou une voiture (48).

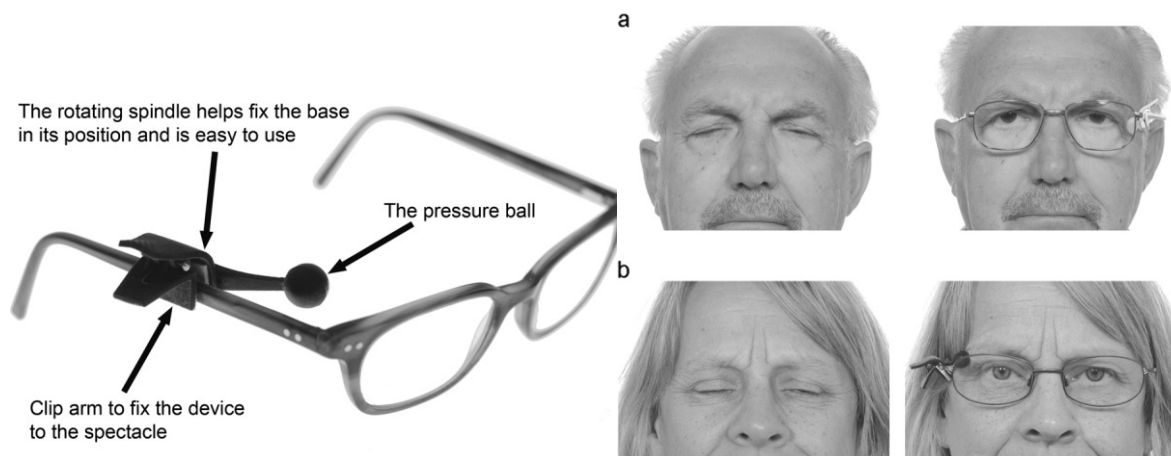


Figure 7- L’outil Pressop et deux patients le portant (48)

La prise en charge des signes non moteurs

Blepharospasm is more than an annoyance. The sensitive woman may cut herself off from all social contacts. The business man considers himself handicapped. If both eyes are involved, driving an automobile is out of the question, crossing highways is dangerous. In reading or writing there are disturbing interruptions when the spasm closes both eyes.

Cet extrait d’un article publié en 1931 décrit déjà le retentissement du blépharospasme sur la qualité de vie (49). Comme nous l’avons décrit en introduction en plus des signes moteurs la pathologie s’accompagne d’autres symptômes qu’il convient de prendre en charge. En ce sens une équipe a développé un questionnaire de qualité de vie spécifique au dystonie cervico faciale le Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ 24) comportant des items plus spécifiques (50) (annexe 3). De même on retrouve déjà dans des études anciennes en traitement du blépharospasme la psychothérapie, l’acupuncture, l’hypnose ((23)...Il semble essentiel d’évaluer cet aspect chez les patients, savoir quoi leur proposer et où les adresser au besoin.

V- Conclusion

Le blépharospasme est une pathologie de l'adulte souvent encore en activité professionnelle avec un impact sur sa qualité de vie. Celle-ci pourtant centrale est encore sous-évaluée malgré l'existence d'échelles pour son estimation. Nous avons pu observer des modèles d'injection différents par les différents centres sans donnée objective sur leur efficacité et avec la même description des effets indésirables que précédemment décrits dans la littérature. Nous ne pouvons présumer de l'impact positif de la prise en charge de ces patients que par leur assiduité au suivi. Il ne semble pas pertinent après réalisation de ce travail de proposer un schéma type puisque celui-ci doit s'adapter à chaque individu en fonction de la sévérité de l'atteinte et de ses attentes.

VI- Annexes

Annexe 1- Jankovic Rating Scale (JRS)

| JRS severity | |
|--------------|--|
| 0 | No symptoms |
| 1 | Increased blinking produced only by the action of external stimuli (e.g. bright light, wind, reading, etc.) |
| 2 | Mild, spontaneous blinking (without spasms), clearly visible, sometimes troublesome, but with no functional impairment |
| 3 | Moderate, clearly visible spasms of the eyelids; moderate impairment |
| 4 | Severe, impairing spasms of the eyelids, probably with involvement of other facial muscles |

| JRS frequency | |
|---------------|---|
| 0 | No symptoms |
| 1 | Slightly increasing blinking frequency |
| 2 | Flickering of eyes with individual blink duration of less than one second |
| 3 | Spasms of the eyelids lasting more than one second; eyes open more than 50% of waking time |
| 4 | Functional blindness caused by prolonged closure of the eyes for more than 50% of waking time |

Explanatory note

This evaluation tool measures severity and frequency, in each case on a five-point scale (0-4). The total score is obtained from the sum of the two subscores.

(after: JANKOVIC/ORMAN, Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients, 1984)

Annexe 2- Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)

| Region | Provoking factor | Severity | Weight factor | Product | |
|---------|------------------|----------|---------------|---------|------|
| Eyes | 0-4 | X | 0-4 | 0.5 | 0-8 |
| Mouth | 0-4 | X | 0-4 | 0.5 | 0-8 |
| Speech | | | | | |
| Swallow | 0-4 | X | 0-4 | 1.0 | 0-16 |
| Neck | 0-4 | X | 0-4 | 0.5 | 0-8 |
| R arm | 0-4 | X | 0-4 | 1.0 | 0-16 |
| L arm | 0-4 | X | 0-4 | 1.0 | 0-16 |
| Trunk | 0-4 | X | 0-4 | 1.0 | 0-16 |
| R leg | 0-4 | X | 0-4 | 1.0 | 0-16 |
| L leg | 0-4 | X | 0-4 | 1.0 | 0-16 |
| | | | Sum: | | |
| | | | Maximum=120 | | |

| | |
|---|---|
| <p>I. Provoking Factor</p> <p>A. General</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest <p>B. Speech and swallowing</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Occasional, either or both 1. Frequent either 2. Frequent one and occasional other 3. Frequent both <p>II. Severity Factors</p> <p>Eyes</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No dystonia 1. Slight. Occasional blinking 2. Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eye closure 3. Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time 4. Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time <p>Mouth</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. no dystonia present 1. Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw opened or clenched; tongue movement) 2. Mild. Movement present less than 50% of the time 3. Moderate dystonic movements or contractions present most of the time 4. Severe dystonic movements or contractions present most of the time | <p>Speech and swallowing</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Normal 1. Slightly involved; speech easily understood or occasional choking 2. Some difficulty in understanding speech or frequent choking 3. Marked difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods 4. Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids <p>Neck</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight. Occasional pulling 2. Obvious torticollis, but mild 3. Moderate pulling 4. Extreme pulling <p>Arm</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight dystonia. Clinically insignificant 2. Mild. Obvious dystonia, but not disabling 3. Moderate. Able to grasp, with some manual function 4. Severe. No useful grasp <p>Trunk</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight bending; clinically insignificant 2. Definite bending, but not interfering with standing or walking 3. Moderate bending; interfering with standing or walking 4. Extreme bending of trunk preventing standing or walking <p>Leg</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant 2. Mild dystonia. Walks briskly and unaided 3. Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance 4. Severe. Unable to stand or walk on involved leg |
|---|---|

Annexe 3- CDQ-24 questionnaire

BECAUSE OF DYSTONIA, HOW OFTEN HAVE YOU EXPERIENCED THE FOLLOWING IN THE PAST TWO WEEKS

Please mark one answer per question and try to answer each question.

1. Have you had problems reading or watching TV?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
2. Has it been difficult for you to do things you like to do—for example, leisure activities?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
3. Has it been difficult for you to control the symptoms of Dystonia when you were nervous or under stress?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
4. Have you suffered from pain/a burning sensation in the face, head, or neck region?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
5. Have you been prevented from falling asleep by pain or a pulling sensation?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
6. Has it been difficult for you to do fine work with your fingers—for example, writing, threading a needle?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
7. Have you avoided situations where many people were present—for example, social events?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
8. Has your Dystonia made you feel uneasy in public?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
9. Have you felt the need to conceal your Dystonia from other people?
 - never/occasionally/sometimes/often/always
10. Have you worried about how other people react to you?
 - never/occasionally/sometimes/often/always

11. Have you worried about your future?
- never/occasionally/sometimes/often/always
12. Have you felt afraid?
- never/occasionally/sometimes/often/always
13. Have you felt down or depressed?
- never/occasionally/sometimes/often/always
14. Have you been sad or on the verge of tears?
- never/occasionally/sometimes/often/always
15. Have you felt annoyed or bitter?
- never/occasionally/sometimes/often/always
16. Have you felt isolated or lonely because of your Dystonia?
- never/occasionally/sometimes/often/always
17. Have you had problems with close friends or your family due to your Dystonia?
- never/occasionally/sometimes/often/always
18. Have you felt unsure or tense with new people?
- never/occasionally/sometimes/often/always
19. Has it been difficult for you to keep up with the demands of your job or home life?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
 - Employed: yes/no
20. Have you experienced difficulty as a motorist or pedestrian?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
21. Have you felt hindered by pain/a burning sensation in the face, head or neck region?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
22. Have you felt you didn't look so good?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
23. Has your Dystonia had a negative effect on your family life?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
24. Has your Dystonia negatively affected the relationship with your partner?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
 - Partner: yes/no

VII- BIBLIOGRAPHIE

1. <https://usito.usherbrooke.ca/d%C3%A9finitions/dystonie>. In.
2. Newby RE, Thorpe DE, Kempster PA, Alty JE. A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Mov Disord Clin Pract*. 22 mai 2017;4(4):478-85.
3. Skogseid IM. Dystonia – new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(s198):13-9.
4. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 juin 2013;28(7):863-73.
5. Grütz K, Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *J Neural Transm*. 2021;128(4):395-404.
6. <https://www.academie-medecine.fr/>. In.
7. Medina A, Nilles C, Martino D, Pelletier C, Pringsheim T. The Prevalence of Idiopathic or Inherited Isolated Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(7):860-8.
8. <https://www.academie-medecine.fr/les-nouvelles-approches-des-dystonies-clinique-genetique-et-hypotheses-physio-pathologiques/>. In.
9. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/troubles-palp%C3%A9braux-et-lacrymaux/bl%C3%A9pharospasme>. In.
10. <https://www.istockphoto.com/>.
11. Zhu L, Meng H, Zhang W, Xie W, Sun H, Hou S. The pathogenesis of blepharospasm. *Front Neurol*. 11 janv 2024;14:1336348.
12. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1988;51(6):767-72.
13. Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. *Front Neurol*. 31 mars 2016;7:45.
14. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Berardelli A. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology*. 16 juill 2013;81(3):236-40.
15. chapitre d'après Calabresi et al., 2014; Madeo and Pisani, 2017. In.
16. Simonyan K, Cho H, Hamzehei Sichani A, Rubien-Thomas E, Hallett M. The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain*. déc 2017;140(12):3179-90.
17. https://mystidia.com/roumani_s-physiology-6/. In.
18. Connectivité des ganglions de la base. Circuit moteur, associatif et limbique. Source : [Rodriguez-Oroz et al., 2009]. In.
19. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, Teo JTH, Korlipara LVP, Rothwell JC, et al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 15 févr 2011;76(7):610-4.
20. <https://www.vidal.fr/>. In.
21. Frait A, Vittal P, Comella C. Considerations on patient-related outcomes with the use of botulinum toxins: is switching products safe? *Ther Clin Risk Manag*. 5 févr 2016;12:147-54.
22. <https://www.has-sante.fr/>. In.
23. Waller RR, Kennedy RH, Henderson JW, Kesty KR. Management of blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1985;83:367-86.

24. <https://institutducerveau-icm.org/fr/>.
25. Santos AF, Veiga A, Augusto L, Vaz R, Rosas MJ, Volkmann J. Successful Treatment of Blepharospasm by Pallidal Neurostimulation. *Mov Disord Clin Pract.* 5 janv 2016;3(4):409-11.
26. Yamada K, Shinojima N, Hamasaki T, Kuratsu J ichi. Pallidal stimulation for medically intractable blepharospasm. *BMJ Case Rep.* 31 mars 2016;2016:bcr2015214241.
27. Lyons MK, Birch BD, Hillman RA, Boucher OK, Evidente VGH. Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome. *Neurosurg Focus.* août 2010;29(2):E5.
28. Wang X, Zhang Z, Mao Z, Yu X. Deep brain stimulation for Meige syndrome: a meta-analysis with individual patient data. *J Neurol.* 1 nov 2019;266(11):2646-56.
29. Hellman A, Torres-Russotto D. Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther Adv Neurol Disord.* mars 2015;8(2):82-91.
30. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-Term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Dystonia. *Toxins.* 4 févr 2013;5(2):249-66.
31. Engstrom PF, Arnoult JB, Mazow ML, Prager TC, Wilkins RB, Byrd WA, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin Therapy for Essential Blepharospasm. *Ophthalmology.* 1 août 1987;94(8):971-5.
32. Hirunwiwatkul P, Supawatjariyakul W, Jariyakosol S, Apinyawasisuk S, Sriratanaban J, Chongpison Y, et al. Health-related quality of life of daily-life-affected benign essential blepharospasm: Multi-center observational study. *PLOS ONE.* 15 mars 2023;18(3):e0283111.
33. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins.* 4 mars 2016;8(3):65.
34. Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and Hemifacial Spasm: Randomized Trial to Determine the Most Appropriate Location for Botulinum Toxin Injections. *Ophthalmology.* 1 mai 1997;104(5):865-8.
35. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol.* janv 2002;249(1):64-8.
36. Yahalom G, Janah A, Rajz G, Eichel R. Therapeutic Approach to Botulinum Injections for Hemifacial Spasm, Synkinesis and Blepharospasm. *Toxins.* 23 mai 2022;14(5):362.
37. Teekaput C, Teekaput K, Thiankhaw K. Preseptal and Pretarsal Botulinum Toxin Injection in Hemifacial Spasm and Blepharospasm: A 10-Year Comparative Study. *Ther Clin Risk Manag.* 13 janv 2023;19:35-42.
38. Sung Y, Nam SM, Lew H. Clinical Outcomes of Individualized Botulinum Neurotoxin Type A Injection Techniques in Patients with Essential Blepharospasm. *Korean J Ophthalmol KJO.* avr 2015;29(2):115-20.
39. Dong H, Fan S, Luo Y, Peng B. Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 19 déc 2018;15:33-6.
40. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Růzicka E, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* août 2005;20(8):937-44.
41. Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A

- products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm.* 1 févr 2011;118(2):233-9.
42. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S, for the NT 201 Blepharospasm Study Team. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm.* 1 mars 2006;113(3):303-12.
43. Bihari K. Safety, effectiveness, and duration of effect of BOTOX after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia, and hemifacial spasm. *Curr Med Res Opin.* 1 mars 2005;21(3):433-8.
44. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. *Neurology.* 10 mai 2016;86(19):1818-26.
45. Jankovic J, Carruthers J, Naumann M, Ogilvie P, Boodhoo T, Attar M, et al. Neutralizing Antibody Formation with OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) Treatment from Global Registration Studies across Multiple Indications: A Meta-Analysis. *Toxins.* mai 2023;15(5):342.
46. Duarte GS, Rodrigues FB, Marques RE, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 nov 2020;2020(11):CD004900.
47. Timlin HM, Jiang K, Ezra DG. Impact of Upper Eyelid Surgery on Symptom Severity and Frequency in Benign Essential Blepharospasm. *J Mov Disord.* 12 janv 2021;14(1):53-9.
48. Fantato A, Parulekar M, Elston J. A trial of a mechanical device for the treatment of blepharospasm. *Eye.* nov 2019;33(11):1803-8.
49. Frazier CH. The Surgical Treatment of Blepharospasm. *Ann Surg.* juin 1931;93(6):1121-5.
50. Muller J, Wissel J, Kemmler G, Voller B, Bodner T, Schneider A, et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2004;75(5):749-53.

RESUME DE LA THESE

Le blépharospasme est une dystonie focale du sujet adulte caractérisée par une contraction involontaire souvent bilatérale et symétrique des muscles orbiculaires induisant une fermeture involontaire des yeux. Il s'agit d'une maladie rare pour laquelle le traitement de référence est la toxine botulique.

Notre étude est une étude multicentrique rétrospective observationnelle sur les pratiques d'injection de toxine botulique dans le blépharospasme dans plusieurs centres du Grand Est. Nous avons étudié la première dose injectée et la dose dite effective qui correspond à la dernière dose injectée au moment de l'inclusion du patient dans l'étude. L'objectif de l'étude était d'établir si les pratiques étaient en accord avec les recommandations.

Pour l'ensemble des centres étudiés la dose initiale injectée respecte les doses recommandées dans le Vidal sauf pour l'AbobotulinumtoxinA. Il existe des différences significatives entre le schéma d'injection des neurologues de Nancy, investigateurs de l'étude et celui des différents centres étudiés à la première et à la dose effective en regardant la dose totale et la dose injectée par muscle. Nous avons observé une fréquence plus élevée de ptosis dans les centres augmentant principalement la dose injectée dans la portion pré tarsale. Nous manquons d'un critère objectif pour évaluer l'efficacité des traitements.

En conclusion cette étude a mis en lumière une multiplicité des pratiques dans le respect des recommandations dans la majorité des cas. Il est difficile d'établir un schéma d'injection consensuel applicable à tous les patients. En revanche pour les études futurs un critère objectif d'efficacité en utilisant les échelles déjà disponibles serait intéressant.

TITRE EN ANGLAIS : Botulinum toxin strategy in blepharospasm: a multicentric retrospective study

THESE: MEDECINE SPÉCIALISÉE – Neurologie, année 2024

MOTS CLEFS: Blepharospasm ; botulinum toxin ; multicentric retrospective study ; guidelines

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET METIERS DE LA SANTE

NANCY

5 Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY