



**HAL**  
open science

# Impact de la toxine botulique sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du membre supérieur, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse

Julien Masson

## ► To cite this version:

Julien Masson. Impact de la toxine botulique sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du membre supérieur, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03076718

**HAL Id: dumas-03076718**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03076718>**

Submitted on 16 Dec 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**Julien MASSON**  
**Le 17/09/2020**

**TITRE :**

Impact de la toxine botulique sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du membre supérieur, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse

Directeur de thèse : Dr. GELIS Anthony

**JURY :**

Président : Pr. LAFFONT Isabelle  
1<sup>er</sup> assesseur : Pr. DUPEYRON Arnaud  
2<sup>ème</sup> assesseur : Pr. RIVIER François  
3<sup>ème</sup> assesseur : Dr. GELIS Anthony



UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**Julien MASSON**  
**Le 17/09/2020**

**TITRE :**

Impact de la toxine botulique sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du membre supérieur, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse

Directeur de thèse : Dr. GELIS Anthony

**JURY :**

Président : Pr. LAFFONT Isabelle  
1<sup>er</sup> assesseur : Pr. DUPEYRON Arnaud  
2<sup>ème</sup> assesseur : Pr. RIVIER François  
3<sup>ème</sup> assesseur : Dr. GELIS Anthony

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU JeanG Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie



**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>ère</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

##### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

##### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

#### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	19
Résumé .....	23
Mots clés.....	24
Liste des abréviations .....	24
Introduction .....	26
Méthodologie .....	28
Critères d'éligibilité .....	28
Sources d'information.....	28
Sélection des études .....	28
Sélection et extraction des données .....	29
Les risques de biais inhérents à chacune des études.....	29
Quantification des résultats, synthèse des résultats, risque de biais transversal aux études, analyses complémentaires .....	29
Résultats.....	30
Sélection des études .....	30
Risques de biais relatif aux études incluses.....	30
Analyse qualitative : caractéristiques et résultats des études .....	31
Caractéristiques des études .....	31
Résultats des études .....	32
Analyse quantitative .....	36
Objectif principal : Effet de la toxine sur l'activité.....	36

Risque de biais transversal aux études .....	37
Objectif secondaire : effet de la toxine sur la participation.....	37
Objectif secondaire : effet de la toxine sur l'atteinte des objectifs.....	38
Discussion .....	40
Synthèse des niveaux de preuve .....	40
Limites.....	41
Conclusion .....	42
Financements .....	43
Tableau 1 : PICOS.....	44
Tableau 2 : Analyse des biais, tous objectifs confondus.....	45
Tableau 3 : Analyse des biais, objectifs principaux.....	45
Tableau 4 : Analyse des biais, objectifs secondaires.....	45
Tableau 5 : MCID.....	46
Tableau 6 : Description des études .....	47
Tableau 7 : Résultats des études .....	50
Tableau 8 : Forest-plot activité, objectif principal, en excluant les étude à haut risque de biais .....	52
Tableau 9 : Forest-plot activité, objectif principal, en incluant les études à haut risque de biais .....	53
Tableau 10 : Forest-plot participation, COPM-P, en excluant les études à haut risque de biais .....	54
Tableau 11 : Forest-plot participation, COPM-P, en incluant les études à haut risque de biais .....	54

Tableau 12 : Forest-plot participation, COPM-S, en excluant les études à haut risque de biais .....	55
Tableau 13 : Forest-plot participation, COPM-S, en incluant les études à haut risque de biais .....	55
Tableau 14 : Forest-plot GAS, objectif principal, en excluant les hauts risques de biais ...	56
Tableau 15 : Forest-plot GAS, objectif principal, en incluant les hauts risques de biais ....	56
Tableau 16 : Forest-plot GAS utilisées en objectif principal et secondaire, en excluant les hauts risques de biais .....	57
Tableau 17 : Forest-plot GAS utilisées en objectif principal et secondaire, en incluant les hauts risques de biais .....	58
Figure 1 : Flow chart .....	59
Figure 2 : Analyse des biais, tous objectifs confondus .....	60
Figure 3 : Analyse des biais, objectif principal .....	61
Figure 4 : Analyse des biais, objectifs secondaires .....	62
Figure 5 : Baujat Plot, échelles d'activité utilisées en critère de jugement principal à 3-4 mois .....	63
Figure 6 : Funnel plot à 3-4 mois .....	64
Figure 7 : Funnel plot à 6-7 mois .....	64
Bibliographie .....	65
Annexes.....	72
Annexe 1 : MACS.....	72
Annexe 2 : Modified House functional classification system .....	73
Annexe 3 : ABILHAND-Kids, formulaire de passassion .....	75
Annexe 4 : Test de Melbourne .....	76

Annexe 5 : Domaines du QUEST .....	77
Annexe 7 : Composition du classeur d'extraction des données .....	78
Annexe 8 : Analyse de sensibilité : poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 3-4 mois avant exclusion Koman 2013 .....	79
Annexe 9 : Analyse de sensibilité : poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 6-7 mois avant exclusion Koman 2013 .....	79
Annexe 10 : Analyse de sensibilité : poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 3-4 mois après exclusion Koman 2013 .....	80
Annexe 11 : Analyse de sensibilité : poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 6-7 mois après exclusion Koman 2013 .....	80
Annexe 12 : Niveaux de preuve scientifique HAS .....	81
Serment d'Hippocrate .....	82

## REMERCIEMENTS

LE MAKING-OF D'UN MEDECIN - PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE !

A mes Parents : Maman pour m'avoir enseigné la rigueur et le dépassement de soi, pour ta douceur, ta disponibilité et ton œil attentif lorsque je te demande de relire des mails à des heures indues, pour ton regard toujours objectif et ton soutien intangible ; Papa pour m'avoir donné la curiosité du monde et l'amour de l'apprentissage, pour m'avoir enseigné une philosophie de vie où Vivre est important, pour m'avoir transmis ton empathie, Ô combien importante dans ma profession.

A ma Sœur, pour m'avoir supporté, encouragé et poussé toujours plus avant, même lorsque tu étais loin, pour avoir fait de moi le plus heureux des tontons le 26 juin 2018. Vivement mes 30 ans pour que l'on s'envole vers de nouveaux horizons musicaux !

A mes Grands-Parents, pour votre fierté inconditionnelle, pour m'avoir accueilli et soutenu à grand renfort de pains aux raisins pendant mes premières années de médecine, pour cette dose de bonheur que vous m'insufflez à chacune des trop rares occasions où l'on peut se voir. Vivement novembre où tout sera plus simple.

A Cécile-Laure et Marie-Line, pour votre amitié si stable et forte, durable envers et contre l'absence et la distance.

A Bélinda, pour être une constante source d'inspiration et une si précieuse amie, pour faire de chaque instant passé avec toi une si subtile alliance de raffinement et de simplicité. Prends soin de toi.

A Charlène, pour m'avoir prouvé qu'après tant d'années sans pouvoir échanger, l'amitié pouvait ne pas avoir changé.

A Madame ROCHE, Professeur de SVT au lycée Aristide Bergès sans qui tout ceci n'aurait pas eu lieu, pour votre enseignement prodigué avec passion, pour avoir fait naître en moi l'envie d'être médecin.

A Aude, Audrey, Jeanne, Marie, Sandra et Victor pour notre amitié née pendant ces premières années de médecine et qui dure encore.

A Magali et Margaux, mes compagnes de galère, pour ces après-midis de découvertes culinaires sous-conférence, pour avoir rendue agréable cette sixième année Ô combien difficile, je n'en serais pas là sans vous.

A Toi, mon amour de ma vie (déjà 8 ans !), sans qui rien de tout ça n'aurait eu lieu : pour ton épaule sur laquelle j'ai pu poser ma tête lorsqu'elle était trop lourde à porter, pour ton oreille attentive lorsque les pensées et circonstances étaient accablantes, pour avoir fait passer mes besoins avant les tiens, pour avoir pris soin de moi malgré mon caractère de cochon. Je t'aime. Tu mérites la médaille du Mérite Social. Ou la Légion d'Honneur, j'hésite. En sortant de ma thèse j'irai négocier un lot avec Macron.

A Sylvie et Hervé, pour m'avoir accueilli à bras ouverts, pour m'avoir soutenu quand j'étais loin de mes parents, pour avoir accepté mon absence quand je passais mes journées et mes nuits à travailler. Je n'aurais pu rêver de meilleurs beaux-parents.

A Ariane, ma première Amie Montpelliéraine, une amie pour la vie. A Kevin, pour prendre soin d'elle et être si gentil et bienveillant.

A Florence, pour ton humeur égale, ton humour décapant, ton soutien. A Joël, que tu as importé d'un endroit peu recommandable et que l'on aime malgré tout.

A Karine, pour avoir été une mère spirituelle et m'avoir donné le goût de la MPR pédiatrique. Ce n'est qu'un aurevoir.

A Claire W., pour ta spontanéité, ton écoute et ton franc parler, pour être un si bon public quand je fais des blagues pas drôles, pour commenter avec moi les films et irriter tu sais qui. Il y aura toujours un coin de canapé disponible à la maison pour te recevoir et manger gras.

A Stéphanie, pour être devenue une si précieuse amie, pour m'avoir accordé ta confiance pendant les épreuves que tu as traversées, pour m'avoir accompagné pendant 5 semestres. Ne laisse personne te faire douter de ce que tu es et de ce que tu vaux. Tu es une battante et tu auras toujours mon admiration.

A Frédéric, pour m'avoir poussé à aller aux Massues, pour avoir fait naître en moi la passion de la paralysie cérébrale et de la neuro-orthopédie.

Au Pr. DUPEYRON, pour ces 6 mois passés à vos côtés où vous avez mis un point d'honneur à me pousser toujours plus loin, pour m'avoir soutenu dans ma demande d'inter-CHU.

Au Dr. BERNARD, au Dr. CHALEAT et à toute l'équipe des Massues, pour m'avoir donné une autre perspective de la rigueur, de l'émulation, du management, de la relation de soins et avoir confirmé mon amour de la MPR pédiatrique.

A Claire J. et Véronique, pour ces mois passés ensemble, pour votre patience et votre goût d'enseigner, vous avez fait grandir ma passion pour la MPR neurologique.

A toute l'équipe de Gui de Chauliac, pour votre bienveillance, votre disponibilité. Chaque jour avec vous était précieux.

A Fanny, pour être venue avec la volonté de transmettre, pour tes qualités de pédagogue, pour ton oreille attentive et ton honnêteté. Tu es une MPR incroyable, tu auras toujours mon admiration.

Au Pr. RIVIER, pour m'avoir accueilli au sein des RCP MNM et avoir été une source d'enrichissement majeure, pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

A Flavia, pour avoir eu confiance en moi, pour m'avoir poussé plus loin et avoir fait de moi un jeune MPR autonome pour la plupart des gestes, pour ton soutien indéfectible quand j'en avais besoin. Ton parcours est et restera une source d'inspiration.

A Amandine, Caroline, Cécile, Claire et Lili, pour avoir rendu chacune des journées passées avec vous plus sereine, pour m'avoir porté, pour avoir toujours fait en sorte que les choses soient simples – et à portée de main ! Vous êtes formidables, vous quitter est un vrai déchirement.

A François, pour ton goût pour l'enseignement, ta douceur et ta bienveillance. Prends soin de toi et de ta famille.

A Adel, pour ton honnêteté et ta patience, pour m'avoir poussé plus loin et avoir fait en sorte que je puisse injecter sans trembler devant un chef – même si j'ai encore des progrès à faire.

Au Pr. LAFFONT, pour votre passion de l'enseignement, pour votre désir ardent d'emmenner toujours plus loin vos internes, pour votre bienveillance tout au long de mon internat même quand la vie m'emmène ailleurs, pour avoir accepté d'être la présidente de mon jury de thèse.

A Anthony, pour avoir été le binôme sans qui cette thèse n'aurait pas été possible, pour ta disponibilité et pour ton haut degré de tolérance aux mails multiples.

Au Dr. DERIES pour m'avoir proposé un poste sur mesure et accordé votre confiance. Tant de projets à construire, vivement novembre !

A Hélène, pour votre mansuétude et votre soutien pendant les moments difficiles qu'ont constitué ces derniers mois d'internat, pour m'avoir fait entre autres connaître les mélanges Diprosone-Econazole, Conveen-Questran. Je garderai un souvenir très tendre de ces 5 mois passés à bénéficier de votre expérience.

A Amandine, Babeth, Carmelo, Guillaume, Lou, Maryse, Michel, Pauline –entre autres !– pour avoir été des partenaires géniaux pendant ces 5 mois passés avec vous.

Au Dr. OCCEAN, pour votre disponibilité, votre dévouement, pour votre tolérance au harcèlement, votre haut degré de compétence et de perfectionnisme. Je vous dois un Salmanazar de champagne.

Aux merveilleux chanteurs et musiciens qui ont rendu tout ça plus tolérable, alias la playlist de thèse, plus ou moins par ordre chronologique :

- Ain't no mountain high enough – Marvin Gaye & Tammi Terrel
- Always something there to remind me – Sandie Shaw
- Got to be real – Cheryl Lynn
- Darkest-hours – Joy Crookes
- Something keeps calling – Raphael Saadiq
- Don't know why – Norah Jones



- Earshot – Headstrong
- Get down – Deluxe
- Humility – Gorillaz
- Etudes de Chopin – Alessandro Deljavan
- Liebesleid, Rachmaninoff – Tiffany Poon
- The planets, full suite – Gustav Holst
- Kids – Busty and the bass
- Cigarettes in the theater – Two door cinema club
- 1000 Lights – The Shenen
- Knock on wood – Amii Stewart
- Flower – Fieh
- Les fleurs – Minnie Riperton
- Cloud Atlas end titles – Tom Tykwer, Johnny Klimek, Reinhold Heil
- Sukiyaki – Kyu Sakamoto
- Mon cœur s'ouvre à ta voix – Elina Garanca
- God bless the child – Diana Ross
- Don't matter now – Georges Ezra
- All good – Ina Forsman
- Feelin' groovy – Blossom Dearie
- Happy days are here again - get happy – Judy Garland, Barbra Streisand
- What the world needs now is love – Jackie DeShannon

# Impact de la toxine botulique sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du membre supérieur, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse

J. MASSON<sup>a</sup>, B.V. OCCEAN<sup>b</sup>, A. GELIS<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Interne en Médecine Physique et de Réadaptation, faculté de médecine de Montpellier-Nîmes

<sup>b</sup> Docteur en santé publique et biostatistiques, CHU de Nîmes

<sup>c</sup> Docteur en médecine physique et de réadaptation, centre PROPARA

## RESUME

**Contexte** : Les injections intramusculaires de toxine botulique (TB) sont utilisées depuis 30 ans sur le membre supérieur (MS) des paralysés cérébraux, avec une efficacité connue sur la déficience mais incertaine sur l'activité et la participation.

**Objectifs** : Evaluer l'efficacité de la TB sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du MS.

**Sources de données** : Les bases de données Pubmed, Cochrane database, Scopus, Academic Search Premier, Lissa, KT+, PDQ Evidence, OT-seeker, PEDro, ClinicalTrials.gov, Web of science, Opengrey, Grey Littérature report, Google scholar, ont été interrogées, en date du 04/04/20.

**Sélection des études** : ont été retenus les essais contrôlés randomisés incluant des paralysés cérébraux enfants ou adultes, spastiques ou dystoniques, comparant une ou plusieurs injections de TB à un placebo ou à des thérapies conventionnelles grâce à des échelles d'activité et de participation validées.

**Extraction des données** : l'analyse des biais a été effectuée grâce à l'outil Rob-2. Les moyennes, médianes, écarts types, déviations standard de chaque échelle aux différents temps de suivi ont été extraits pour une analyse qualitative et quantitative, dans des tableaux spécialement créés pour la revue.

**Synthèse des données** : 13 études ont été incluses pour analyse qualitative et 9 pour analyse quantitative.

**Conclusion** : Preuve de niveau 1 chez le paralysé cérébral enfant d'une amélioration non significative des échelles d'activité du MS avec une ampleur modérée à 4-6 semaines et 3-4 mois et des échelles de participation avec une ampleur d'effet importante à 4-6 semaines et 3-4 mois, importante à 6-7 mois pour la COPM-P et modérée pour la COPM-S.

## MOTS CLES

Paralysie cérébrale, toxine botulique, membre supérieur, activité, participation, classification internationale du fonctionnement

## LISTE DES ABREVIATIONS

AHA : Assisting Hand Assessment

AMPS-FM : Assessment of Motor and Process Skills – Fine Motor

ATD : Average Total Dose

BITT : Bimanual Task-oriented Therapy

BTX : Botulinum Toxin

C : Control (groupe contrôle)

CIF : Classification Internationale du Fonctionnement

COPM : Canadian Occupational Performance Measure

COPM-P : COPM-performance

COPM-S : COPM-Satisfaction

DMS : Différence Moyenne Standardisée

E : Exposed (groupe interventionnel)

GAS : goal attainment scale

MACS : Manual Ability Classification System

MAS : Modified Ashworth Scale  
MCID : Minimal Clinically Important Difference  
MDI : Maximum Dose Injected  
MS : Membre Supérieur  
MUUL : Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb  
OT : Occupational Therapy (ergothérapie)  
PC : Paralysie cérébrale  
PDMS-FM : Peabody Developmental Motor Scales – Fine Motor  
PEDI : Pediatric Evaluation of Disability Inventory  
PEDI-CA : PEDI-Caregiver Assistance subscale  
PEDI-FS : PEDI-Functional skills subscale  
PedsQL : Paediatric Quality of Life  
PICOS : Population, Intervention, Control, Outcomes, Study design  
PT : Physical Therapy (kinésithérapie)  
QUEST : Quality of Upper Extremity Skills Test  
TB : Toxine botulique

## INTRODUCTION

La paralysie cérébrale (PC) est une pathologie neurologique due à une lésion non évolutive survenant sur un cerveau en développement (fœtus ou nourrisson de moins de 2 ans)<sup>[1,2]</sup>, dont l'expression clinique est changeante pendant la croissance<sup>[3]</sup>. Elle est à l'origine de déficiences variées au premier rang desquelles se trouvent des troubles permanents du mouvement et de la posture, uni ou bilatéraux<sup>[2]</sup>, qui peuvent être vecteurs de limitations d'activité<sup>[3,4]</sup>. Il s'agit en effet de la première cause de handicap moteur de l'enfant<sup>[5,6]</sup>.

Dans la PC, le contrôle et la coordination des mouvements volontaires<sup>[7]</sup> du membre supérieur sont variables. Ils sont déterminés d'une part par des déficiences primaires (syndrome du motoneurone supérieur<sup>[8-10]</sup>, dystonie<sup>[11]</sup>, ataxie, troubles sensoriels, sensitifs et cognitifs<sup>[12]</sup>) et d'autre part par les déficiences secondaires qui peuvent en découler (rétractions musculo-tendineuses et capsulo-ligamentaires, anomalies torsionnelles, douleurs). La MACS<sup>[13,14]</sup> et la Modified House Functionnal classification<sup>[15]</sup> (*annexes 1 et 2*) sont les deux échelles classiquement utilisées dans la littérature pour classer les patients selon leur degré de déficience et de limitations d'activité et stratifier les thérapeutiques à proposer<sup>[16]</sup>. Le suivi des traitements rééducatifs, médicaux et chirurgicaux se fait lui à l'aide d'autres échelles d'activité standardisées, plus sensibles au changement, dont les qualités métrologiques sont éprouvées<sup>[17,18]</sup> : ABILHand<sup>[19]</sup>, Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb (MUUL)<sup>[20,21]</sup>, Quality of Upper Extremity Skills Test (QUEST)<sup>[22,23]</sup> notamment (*Annexes 3 à 5*). Cette évaluation est traditionnellement complétée par des échelles de participation (e.g. Canadian Occupational Performance Measure (COPM)<sup>[24]</sup>) et d'atteinte d'objectifs (e.g. Goal Attainment Scale (GAS)<sup>[25]</sup>). Ceci permet une prise en charge holistique du handicap en ancrant fermement le parcours du patient dans le cadre conceptuel de la classification internationale du fonctionnement (CIF)<sup>[4]</sup>.

La prise en charge thérapeutique du membre supérieur du paralysé cérébral est multimodale avec une place de choix laissée à l'ergothérapie : thérapie par contrainte induite, thérapie bimanuelle, thérapie neuro-développementale, orthèses, plâtres notamment. En marge de cette dernière, les traitements chirurgicaux ont une place moins prééminente qu'au membre inférieur notamment grâce à l'utilisation, depuis les années 1990<sup>[26]</sup> dans la PC spastique et dystonique, d'injections intra-musculaires de toxine botulique (TB). Ces dernières sont, de fait, utilisées depuis bientôt 30 ans pour assurer au mieux la complétion des objectifs fonctionnels, esthétiques et algologiques des patients,

mais également pour répondre aux impératifs très spécifiques de prévention neuro-orthopédique. Néanmoins, bien que la preuve de l'efficacité de la TB sur la déficience ait été apportée par la dernière Cochrane sur le sujet (Hoare 2010<sup>[27]</sup>), l'efficacité sur l'activité reste sujette à caution, la dernière méta-analyse sur le sujet (Sakzewski 2013<sup>[28]</sup>) souffrant de biais méthodologiques. Il n'existe par ailleurs pas de preuve à ce jour de cette efficacité chez le paralysé cérébral adulte <sup>[12,29-31]</sup> ni de preuve d'une amélioration de la participation en post-TB. La complétion des objectifs en post-TB reste à démontrer et l'effet cumulatif des injections à étudier. Plusieurs études ayant été publiées depuis 2013<sup>[32-36]</sup> il est important de conduire une méta-analyse répondant à ces questions.

***L'objectif principal*** de cette étude est donc de comparer l'effet de la TB aux placebo ou thérapies conventionnelles sur les échelles d'activité du membre supérieur du paralysé cérébral enfant ou adulte, en fonction de délai post-injection.

***Les objectifs secondaires*** sont :

1. D'en évaluer l'effet sur les scores de participation
2. D'évaluer l'atteinte des objectifs en post-TB
3. D'évaluer l'effet cumulatif sur l'activité des injections de TB

## METHODOLOGIE

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse a été conduite en suivant les recommandations du « PRISMA Statement »<sup>[37]</sup>. Le protocole de l'étude a été enregistré dans la base de donnée PROSPERO sous le numéro CRD42020192510<sup>[38]</sup>.

### CRITERES D'ELIGIBILITE

Les critères d'inclusion et d'exclusion sous format PICOS sont résumés dans le *Tableau 1*. La recherche a concerné toutes les publications publiées jusqu'au 04/04/2020.

### SOURCES D'INFORMATION

15 bases de données ont été interrogées, incluant des bases spécialisées dans la littérature grise : Prospero (absence de revue en cours sur le sujet), Pubmed, Cochrane database, Scopus, Academic Search Premier, Lissa, KT+, PDQ Evidence, OT-seeker, PEDro, ClinicalTrials.gov, Web of science, Opengrey, Grey Littérature report, Google scholar.

La stratégie de recherche utilisée dans Pubmed était la suivante :

- ("cerebral palsy" OR "CP" OR "Little Disease" OR "Little's Disease")
- AND (spasticity OR spastic OR "muscle spasticity" OR "spastic muscle" OR tone OR "muscle tone" OR (increased AND ("muscle tone" OR tone)) OR "muscle hypertonia" OR hypertonia OR dystonia OR "Muscle Dystonia" OR "Limb Dystonia")
- AND ("botulinum toxin" OR "clostridium botulinum toxins" OR botulin OR "BoNT-A")

Un contact a par ailleurs été pris avec des experts du domaine, les sites internet des congrès de médecine physique interrogés et une recherche de proche en proche effectuée en utilisant la bibliographie des différentes revues systématiques trouvées sur le sujet.

### SELECTION DES ETUDES

La sélection des études a été effectuée, grâce à l'outil Rayyan<sup>[39]</sup>, en aveugle par deux auteurs (JM, AG), sur la base du titre, puis du résumé, puis du texte intégral avec à chaque étape une gestion soit consensuelle des désaccords soit en cas de désaccord persistant par intervention d'un tiers indépendant.

## SELECTION ET EXTRACTION DES DONNEES

Un auteur (JM) a extrait les données pour chaque étude incluse, en utilisant un classeur Excel développé spécialement pour la revue. Cette extraction a été contrôlée par un second auteur (AG). Tout désaccord était réglé soit par consensus soit par l'intervention d'un tiers indépendant. Un descriptif des données extraites est disponible en *Annexe 7*.

Quand les données n'étaient pas disponibles, les auteurs ont été contactés par mail et via Researchgate.

## LES RISQUES DE BIAIS INHERENTS A CHACUNE DES ETUDES

Deux auteurs (JM, AG) ont évalué en aveugle le risque de biais de chaque étude incluse en utilisant l'outil de la Cochrane Rob-2. Les objectifs principaux ont fait l'objet d'une analyse ainsi que chacun des objectifs secondaires d'intérêt. Les désaccords ont été résolus soit par consensus soit en cas de désaccord persistant par l'intervention d'un tiers indépendant. Le risque de biais a été stratifié en bas (« *low* »), haut (« *high* ») ou intermédiaire (« *some concerns* ») dans les domaines suivants :

- Processus de randomisation
- Ecart par rapport aux interventions prévues
- Données de résultat manquantes
- Mesure de résultat
- Sélection du résultat rapporté
- Biais global

## QUANTIFICATION DES RESULTATS, SYNTHESE DES RESULTATS, RISQUE DE BIAIS TRANSVERSAL AUX ETUDES, ANALYSES COMPLEMENTAIRES

Cette méta-analyse a été réalisée en combinant les résultats des moyennes rapportées et des paramètres de distribution tels que l'écart type ou l'intervalle de confiance dans les études sélectionnées lorsqu'ils étaient disponibles. Si ces mesures sommaires n'étaient pas rapportées, l'algorithme de WAN et al.<sup>[40]</sup> a été utilisé pour estimer la moyenne de l'échantillon et l'écart type par rapport à la taille de l'échantillon, la médiane, le minimum et le maximum et/ou l'intervalle interquartile. Pour un même résultat utilisant différentes échelles ont été calculées des estimations à effets fixes et aléatoires des Différences de Moyennes Standardisées (DMS)<sup>[41]</sup>. Nous avons effectué une analyse des scores d'activité



des patients, des scores de performance et de satisfaction, avec une analyse de sous-groupe en fonction du délai post-injection. Les biais de publication ont été explorés par l'analyse visuelle des tracés d'un Funnel plot. Une analyse excluant les études classées comme à haut risque de biais a été réalisée. La pondération de la variance inverse a été utilisée pour obtenir l'estimation globale. La méthode itérative de Paule-Mandel a été utilisée pour estimer la variance entre les études. L'hétérogénéité entre les études a été explorée en utilisant la statistique  $I^2$  pour estimer le pourcentage de la variation totale entre les études découlant de l'hétérogénéité plutôt que du hasard. L'hétérogénéité était considérée comme faible si  $<25\%$ , modérée si  $[25;50]\%$  et importante si  $>50\%$ . En outre, un diagramme de Baujat a été utilisé pour déterminer le caractère quantitatif ou qualitatif de l'hétérogénéité (sur l'axe des x, la contribution de chaque étude à la statistique globale d'hétérogénéité, sur l'axe des y, l'influence sur le résultat global). En cas d'hétérogénéité confirmée entre les études, une analyse de sensibilité excluant les essais causaux a été effectuée. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du Package for Meta-Analysis "meta" version 4.9-1 avec le logiciel R version 3.5.1.

## RESULTATS

### SELECTION DES ETUDES

La revue systématique de la littérature a permis d'identifier 2670 références, dont 538 étaient des doublons. La sélection sur titre puis résumé a conduit à l'exclusion de 2084 références. Sur les 48 articles évalués sur texte intégral, 35 ont été exclus. 13 articles ont été conservés pour analyse qualitative et 9 pour analyse quantitative. Le détail des raisons des exclusions est décrit sur le *PRISMA Flow Diagram (Figure 1)*.

### RISQUES DE BIAIS RELATIF AUX ETUDES INCLUES

Tous objectifs confondus (*figure et tableau 2*), 2,9% des études étaient évaluées à bas risque, 54,3% à risque intermédiaire et 42,9% à haut risque.

Pour ce qui est de l'analyse de l'objectif principal (*figure et tableau 3*), 1 étude a été évaluée à bas risque de biais, 7 à risque intermédiaire et 5 à haut risque. La principale cause de passage en risque intermédiaire était l'absence de protocole publié (10 études) ce qui ne permet d'évaluer la présence d'écarts par rapport à la sélection du résultat rapporté. La

seconde cause de passage en risque intermédiaire était un écart par rapport aux interventions prévues avec 6 études ayant conduit une analyse per-protocolaire plutôt qu'en intention de traiter. La principale cause de passage en haut risque était un écart de protocole en lien avec le contexte expérimental : insatisfaction vis-à-vis de l'allocation non équilibrée entre les deux groupes (4 études)

Pour ce qui est des objectifs secondaires (*figure et tableau 4*), 12 ont été évalués à risque intermédiaire de biais, 10 à haut risque et aucun à bas risque. La principale cause de passage en risque intermédiaire était encore une fois l'absence de protocole publié (20 objectifs). La principale cause de passage en haut risque restait la même que pour les objectifs primaires (5 objectifs).

Le niveau de preuve<sup>[42]</sup> (*Annexe 12*) des études sélectionnées s'étalait de 4<sup>[34,36,43,44]</sup> à 2<sup>[32,33,35,45-50]</sup>.

## ANALYSE QUALITATIVE : CARACTERISTIQUES ET RESULTATS DES ETUDES

Les caractéristiques et résultats des 13 études incluses sont rapportées dans les *tableaux 6 et 7*.

---

### CARACTERISTIQUES DES ETUDES

Les études sélectionnées étaient des essais contrôlés randomisés, majoritairement en simple aveugle (7 études<sup>[35,44-49]</sup>). L'une d'elles a été transformée en cours de protocole en étude de cohorte prospective du fait de difficultés d'inclusion<sup>[34]</sup>, une autre a été prolongée après le protocole initial et transformée en étude de cohorte prospective<sup>[36]</sup>. Les études ont inclus des patients présentant une PC unilatérale (11 études) et/ou bilatérales (2 études<sup>[32,43]</sup>), spastiques, peu rétractés, capables d'initier un mouvement volontaire, dont l'âge était compris entre 2 et 4 ans (acquisition des préhensions grossières, 5 études dont 2 couples d'études basées sur la même population<sup>[35,36,47,48,50]</sup>), entre 4 et 6 ans (début du graphisme, 3 études<sup>[43-45]</sup>), entre 6 et 8 ans (acquisition de l'écriture, activités de loisir élaborées, 2 études<sup>[33,34]</sup>) et plus (préhension adulte, 3 études<sup>[32,46,49]</sup>). Les effectifs étaient globalement faibles, compris entre 20 et 43 pour 10 études et entre 72 et 89 pour 3 études<sup>[32,36,43]</sup>.

La description des modalités de réalisation des injections de TB n'était pas standardisée. Une seule étude utilisait du Dysport<sup>[34]</sup> (concentration 250UI/ml, dose maximale injectée

1000UI/séance), les autres du Botox (concentration comprise entre 50UI/ml<sup>[46]</sup> et 200UI/ml<sup>[47,48]</sup>, dose maximale injectée 12,5UI/kg<sup>[32]</sup>, doses faibles ≤ 6UI/kg pour deux études<sup>[45,46]</sup>, doses fortes ≥ 8UI/kg pour 6 études<sup>[32,43,44,47-49]</sup>, dose poids inconnue pour 5 études). Des techniques de repérage variées étaient utilisées (palpation (1 étude<sup>[45]</sup>), EMG stimulation (9 études<sup>[34-36,44,46-50]</sup>) et détection (2 étude<sup>[47,48]</sup>), échographie (2 études<sup>[32,33]</sup>), non spécifiée (1 étude<sup>[43]</sup>). L'effet des injections répétées de TB conformément aux pratiques actuelles (tous les 4 à 6 mois) a été évalué dans 3 études<sup>[36,48,50]</sup> et selon un schéma booster qui n'est plus utilisé actuellement (injection à T0, 8 et 20 semaines) dans une étude<sup>[32]</sup>.

Les programmes rééducatifs étaient conduits en milieu hospitalier sauf pour 2 études<sup>[32,45]</sup> avec des fréquences allant de 1 séance toutes les deux semaines d'ergothérapie de ville<sup>[45]</sup> à 3 séances par semaine d'ergothérapie hospitalière avec établissement d'un programme d'auto-rééducation quotidien dirigé par les parents<sup>[33]</sup>. Un programme d'auto-rééducation était établi pour 8 études<sup>[33-36,44,47,48,50]</sup>. Les protocoles rééducatifs comprenaient des étirements, du renforcement musculaire, un travail ciblé sur les activités bimanuelles, la mise en place d'orthèses de fonction diurne et de posture nocturne, des plâtres. La thérapie par contrainte induite n'était pas utilisée. Une étude a utilisé la thérapie orientée vers les tâches bimanuelles (BITT)<sup>[34]</sup>, une autre un programme intensif de renforcement musculaire<sup>[44]</sup>.

---

## RESULTATS DES ETUDES

### **Sur la dimension *Activité* de la CIF :**

- **AHA** : preuve de niveau 2 d'une amélioration statistiquement supérieure du groupe TB à 3 mois en association à un programme intensif de kinésithérapie hospitalière (enfants de 5.5 à 7.4 ans en moyenne)<sup>[33]</sup> et à 12 mois en association à un programme d'ergothérapie hospitalière et d'auto-rééducation intensif (enfants de 2.92 à 3.08 ans en moyenne)<sup>[35]</sup>
- **MUUL** : preuve de niveau 2 d'une amélioration statistiquement supérieure du groupe TB à 26 semaines, en association à une rééducation de ville (enfants de 9 à 9.9 ans en moyenne)<sup>[32]</sup>
- **PEDI** : preuve de niveau 2 d'une amélioration du domaine « self-care » statistiquement supérieure du groupe TB entre 0 et 6 mois en association à

de l'ergothérapie de ville sans amélioration cliniquement significative (enfants de 5.3 à 5.7 ans en moyenne)<sup>[45]</sup>. Preuve de niveau 2 d'une amélioration du PEDI-FS statistiquement supérieure du groupe TB à 3 mois en association à un programme intensif d'ergothérapie hospitalière et d'auto-rééducation, mais non cliniquement significative (enfants de 5.5 à 7.4 ans en moyenne)<sup>[33]</sup>. Preuve de niveau 2 d'une taille d'effet du traitement sur 6 mois statistiquement supérieure du groupe toxine sur le PEDI-FS, mais non cliniquement significative (enfants de 4 ans en moyenne)<sup>[47]</sup>.

- **QUEST** : preuve de niveau 2 d'une amélioration statistiquement supérieure du groupe TB et cliniquement significative à 1 mois en association à de l'ergothérapie de ville (enfants de 5.3 à 5.7 ans en moyenne)<sup>[45]</sup>, à 1 et 3 mois en association à de l'ergothérapie hospitalière (enfants de 4 ans en moyenne)<sup>[47]</sup>. Preuve de niveau 4 d'une amélioration statistiquement supérieure du groupe TB à 1, 3 et 6 mois, cliniquement significative à 1 mois en association à de l'ergothérapie hospitalière<sup>[44]</sup> et à 1 et 3 mois en association à de l'ergothérapie hospitalière et un programme intensif de renforcement musculaire (enfants de 4.4 à 4.6 ans en moyenne)<sup>[44]</sup>.
- Des études avec un niveau de preuve 2 n'ont pas montré d'amélioration statistiquement supérieure dans le groupe TB sur :
  - **L'ABILHand-Kids**<sup>[33,34]</sup> (kinésithérapie ou ergothérapie hospitalière, enfants entre 5.5 et 7.8 ans en moyenne)
  - **L'AMPS**<sup>[49]</sup> (ergothérapie hospitalière, enfants de 8.4 à 8.7 ans en moyenne)
  - **La PDMS-FM**<sup>[50]</sup> (ergothérapie hospitalière, enfants de 3,7 ans en moyenne)
  - **Le PEDI**<sup>[46,49]</sup> (ergothérapie hospitalière, enfants ayant entre 8.4 et 9.7 ans en moyenne)
  - **Le QUEST**<sup>[50]</sup> (ergothérapie hospitalière, enfants de 3,7 ans en moyenne)
- Des études avec un niveau de preuve 4 n'ont pas montré d'amélioration statistiquement supérieure dans le groupe TB sur :
  - **L'AHA**<sup>[34,36]</sup> (kinésithérapie ou ergothérapie hospitalière enfants de 2.92 à 7.8 ans en moyenne)

- **Le PEDI**<sup>[43]</sup> (ergothérapie de ville ou hospitalière, enfants de 5.2 à 6.6 ans en moyenne)
- **Le QUEST**<sup>[43]</sup> (ergothérapie de ville ou hospitalière, enfants de 5.2 à 6.6 ans en moyenne)

### Sur la dimension *Participation de la CIF* :

- **COPM-P et S** : preuve de niveau 2 d'une taille d'effet du traitement sur 6 mois statistiquement supérieure du groupe TB mais non cliniquement significative en association à de l'ergothérapie hospitalière (enfants de 4 ans en moyenne)<sup>[47]</sup>. Preuve de niveau 4 d'une amélioration statistiquement supérieure et non cliniquement significative du groupe TB à 3 mois en association à de l'ergothérapie hospitalière (enfants de 5.2 à 6.6 ans)<sup>[43]</sup>.
- **COPM-P** : preuve de niveau 2 d'une amélioration statistiquement supérieure mais non cliniquement significative à 1 an après 3 injections en association à de l'ergothérapie hospitalière intensive (enfants de 3,7 ans en moyenne)<sup>[50]</sup>. Preuve de niveau 4 d'une amélioration statistiquement et cliniquement significative à 1 mois, en association à de l'ergothérapie hospitalière intensive (enfants de 4.4 à 4.6 ans)<sup>[44]</sup> et statistiquement significative mais non cliniquement significative à 24 semaines en association à de l'ergothérapie et de la kinésithérapie hospitalière intensive (enfants de 7.4 à 7.8 ans en moyenne)<sup>[34]</sup>.
- **COPM-S** : preuve de niveau 4 d'une amélioration statistiquement et cliniquement à 12 et 24 semaines en association à de l'ergothérapie et de la kinésithérapie hospitalière intensive (enfants de 7.4 à 7.8 ans en moyenne)<sup>[34]</sup>.
- Des études avec un niveau de preuve 2 n'ont pas montré d'amélioration statistiquement supérieure dans le groupe TB sur :
  - **La COPM-P et S** (ergothérapie hospitalière +/- programme d'auto-rééducation, enfants de 2.92 à 4 ans en moyenne)<sup>[35,48]</sup>
  - **La COPM-S** (ergothérapie intensive hospitalière, enfants de 3.7 ans en moyenne)<sup>[50]</sup>
- Des études avec un niveau de preuve 4 n'ont pas montré d'amélioration statistiquement supérieure dans le groupe TB sur :
  - **La COPM-P et S** (ergothérapie hospitalière enfants de 5.2 à 6.6 ans en moyenne)<sup>[43]</sup>

- **La COPM-S** (ergothérapie intensive hospitalière +/- programme intensif de renforcement musculaire, enfants de 4.4 à 4.6 ans en moyenne)<sup>[44]</sup>

### **Sur l'atteinte des objectifs :**

- **GAS** : preuve de niveau 2 d'une taille d'effet du traitement sur 6 mois statistiquement supérieure du groupe TB mais non cliniquement pertinente (objectif non atteint) en association à de l'ergothérapie hospitalière (enfants de 4 ans en moyenne)<sup>[47]</sup>. Preuve de niveau 2 d'une amélioration statistiquement supérieure, mais non cliniquement pertinente (objectif non atteint) dans le groupe TB à 3 mois en association à de l'ergothérapie hospitalière (enfants de 8.4 à 8.7 ans en moyenne. Preuve de niveau 2 d'une amélioration statistiquement supérieure et cliniquement pertinente du groupe TB à 1 an après 3 injections en association à de l'ergothérapie hospitalière intensive (enfants de 3,7 ans en moyenne)<sup>[50]</sup>
- Une étude avec un niveau de preuve 2 n'ont pas montré d'amélioration statistiquement supérieure dans le groupe TB sur la GAS (ergothérapie hospitalière, enfants de 4 à 7.4 ans en moyenne)<sup>[48]</sup>
- Deux études avec un niveau de preuve 4 n'ont pas montré d'amélioration statistiquement supérieure dans le groupe TB sur la GAS (ergothérapie hospitalière ou de ville +/- programme de renforcement musculaire intensif, enfants de 4.4 à 6.6 ans)<sup>[43,44]</sup>

### **Sur l'efficacité cumulative sur l'activité des injections :**

- Preuve de niveau 2<sup>[50]</sup> d'une amélioration cliniquement significative du PDMS-FM entre la seconde et troisième injection, également retrouvée dans le groupe contrôle, en association à de l'ergothérapie intensive (enfants de 3.7 ans en moyenne).
- Une étude<sup>[48]</sup> avec un niveau de preuve 2 n'a pas mis en avant une taille d'effet du traitement cliniquement significative après les deuxième et troisième injections en association à de l'ergothérapie hospitalière (enfants de 4 ans en moyenne) sur le QUEST, la COPM et le PEDI. Une seconde<sup>[50]</sup> avec un niveau de preuve 2 n'a pas mis en avant d'amélioration cliniquement significative après deuxième et troisième injection, en association à de l'ergothérapie intensive (enfants de 3.7 ans en moyenne) sur le QUEST, la COPM.

- Une étude avec un niveau de preuve 4 n'a pas mis en avant d'amélioration supplémentaire de l'AHA après répétition des injections de TB en association à un protocole non décrit de rééducation (enfants de 2.92 à 3.08 ans en moyenne).

## ANALYSE QUANTITATIVE

### OBJECTIF PRINCIPAL : EFFET DE LA TOXINE SUR L'ACTIVITE

En ne prenant en compte que les études ayant pour critère de jugement principal une échelle d'activité et étant considérées à risque bas ou intermédiaire de biais (*Tableau 8*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles, ne permet pas d'amélioration statistiquement significative des échelles validées d'activité du membre supérieur du paralysé cérébral, quel que soit le temps de suivi considéré.

- **A 4-6 semaines** : la DMS approche de la significativité en effet aléatoire ( $p=0.08$ ,  $DMS=0.65$  (ampleur d'effet modérée en faveur du groupe TB),  $IC95\% [-0.09;1.38]$ , avec une hétérogénéité modérée ( $I^2=36\%$ ) empêchant la prise en compte de la DMS calculée en effet fixe qui, elle, est significative ( $p=0.03$ ,  $DMS=0.66$ ,  $IC95\% [0.08;1.25]$ ).
- **A 3-4 mois** : la DMS s'éloigne de la significativité en effet aléatoire ( $p=0.22$ ,  $DMS 0.67$  (ampleur d'effet modérée en faveur du groupe TB),  $IC95\% [-0.41-1.75]$ , avec une hétérogénéité importante ( $I^2=89\%$ ) en lien avec une étude<sup>[47]</sup> dont la contribution à l'hétérogénéité est quantitative et non qualitative sur le Baujat Plot (*figure 5, Annexe 10*) et n'a donc pas été exclue). En effet fixe la DMS est significative ( $p<0.01$ ,  $DMS=0.49$ ,  $IC95\% [0.14;0.83]$ ).
- **A 6-7 mois et 8-9 mois** : la DMS s'approche de 0 tant en effet aléatoire qu'en effet fixe avec une hétérogénéité faible ( $I^2=0\%$ ).

Une étude<sup>[32]</sup> a été exclue car génératrice d'une importante hétérogénéité (voir analyse de sensibilité, *Annexe 8 et 9*) en lien avec l'unité de report des résultats (moyenne des moindres carrés avec utilisation probable d'une variable d'ajustement non connue). Une étude<sup>[33]</sup> a été exclue car ne donnait que la médiane et aucun paramètre de dispersion. Deux études<sup>[36,48]</sup> ont été exclues car le groupe contrôle faisait également l'objet d'injections de TB.

Lorsque l'on inclut dans l'analyse les études à haut risque de biais (*tableau 9*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles, permet une amélioration statistiquement significative des échelles validées d'activité du membre supérieur du paralysé cérébral enfant entre 4 et 6 semaines ( $p < 0.01$ , DMS=0.68 (effet d'ampleur modérée en faveur du groupe TB), IC95% [0.22;1.15] avec ici une hétérogénéité faible ( $I^2=0\%$ ). Encore une fois, il n'est pas mis en avant de différence statistiquement significative aux autres temps de suivi. L'hétérogénéité était faible ( $I^2=0\%$ ) à 6-7 mois, 8-9 mois et 12 mois mais importante à 3-4 mois ( $I^2=90\%$ ), principalement du fait de deux études<sup>[34,47]</sup>. Speth 2015 présente en effet une DMS=-1.84 (effet d'ampleur importante en faveur du groupe contrôle, IC 95% [-2.83;-0.86]) et Lowe 2006 une DMS= 2.9 (effet d'ampleur importante en faveur du groupe interventionnel, IC 95% [2.01;3.78]). Ces deux études influencent les résultats avec un poids respectif de 13,6% et 14%, similaire aux autres études (*Annexe 10 et 11*). Speth 2015 est la seule étude dans laquelle était utilisé du Dysport et Lowe 2006 la seule étude dans laquelle était utilisé du Botox à haute concentration (200UI/ml) ce qui peut expliquer pour partie cette hétérogénéité.

---

## RISQUE DE BIAIS TRANSVERSAL AUX ETUDES

Les Funnel plot, équilibrés à 3-4 mois et 6-7 mois permettent raisonnablement d'exclure un biais de publication.

---

## OBJECTIF SECONDAIRE : EFFET DE LA TOXINE SUR LA PARTICIPATION

En ne prenant en compte que les études étant considérées à risque bas ou intermédiaire de biais (*Tableau 10*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles ne permet pas d'amélioration statistiquement significative de la COPM-P à 3-4 mois en effet aléatoire ( $p=0,12$ , DMS=1.59 (ampleur d'effet importante en faveur du groupe TB), IC95% [-0.44;3.61], hétérogénéité importante ( $I^2=91\%$ ) du fait de l'inclusion de 2 études uniquement). En effet fixe, la différence devient statistiquement significative ( $p < 0,01$ , DMS=1.6, IC95% [1;2.2]). Aucun autre temps d'analyse n'est disponible en excluant les hauts risques de biais.

Lorsque l'on inclut dans l'analyse les études à haut risque de biais (*tableau 11*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles permet une amélioration statistiquement significative de la COPM-P en effet aléatoire à 3-4 mois ( $p < 0,01$ , DMS=1.03 (ampleur d'effet importante en faveur du groupe TB), IC95% [0.05;2],



hétérogénéité importante ( $I^2=84\%$ ) mais pas à 4-6 semaines ( $p=0,21$ ,  $DMS=2.56$ ,  $IC95\%$  [-1.42;6.54], hétérogénéité importante ( $I^2=97\%$ )) ni à 6-7 mois ( $p=0,09$ ,  $DMS=0.99$ ,  $IC95\%$  [-0.15;2.14], hétérogénéité importante ( $I^2=87\%$ )). Cette hétérogénéité importante vient de l'étude de Lowe 2006 qui présente des  $DMS \geq 2.22$  à chaque temps de suivi et qui est la seule à utiliser du Botox à haute concentration. En effet fixe qu'il conviendra donc d'interpréter avec prudence, les SMD deviennent significatives à chacun des temps du suivi avec une ampleur d'effet importante qui décroît de 4-6 semaines à 3-4 et 6-7 mois en restant  $\geq 0.99$ .

En ne prenant en compte que les études étant considérées à risque bas ou intermédiaire de biais (*Tableau 12*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles ne permet pas d'amélioration statistiquement significative de la COPM-S à 3-4 mois en effet aléatoire ( $p=0,11$ ,  $DMS=1.87$  (ampleur d'effet importante en faveur du groupe TB),  $IC95\%$  [-0.45;4.18], hétérogénéité importante ( $I^2=93\%$ ) du fait de l'inclusion de 2 études uniquement). En effet fixe, la différence devient statistiquement significative ( $p=<0,01$ ,  $DMS=1.6$ ,  $IC95\%$  [1;2.2]). Aucun autre temps d'analyse n'est disponible en excluant les hauts risques de biais.

Lorsque l'on inclut dans l'analyse les études à haut risque de biais (*tableau 13*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles permet une amélioration statistiquement significative de la COPM-S en effet aléatoire à 3-4 mois ( $p<0,01$ ,  $DMS=1.16$  (ampleur d'effet importante en faveur du groupe TB),  $IC95\%$  [0.04;2,27], hétérogénéité importante ( $I^2=87\%$ ) mais pas à 4-6 semaines ( $p=0,13$ ,  $DMS=1,66$ ,  $IC95\%$  [-0,5;3.82], hétérogénéité importante ( $I^2=97\%$ )) ni à 6-7 mois ( $p=0,14$ ,  $DMS=0.81$ ,  $IC95\%$  [-0,26;1,88], hétérogénéité importante ( $I^2=85\%$ )). Cette hétérogénéité importante vient de l'étude de Lowe 2006 qui présente des  $DMS \geq 1,9$  à chaque temps de suivi et qui est la seule à utiliser du Botox à haute concentration. En effet fixe qu'il conviendra donc d'interpréter avec prudence, les SMD deviennent significatives à chacun des temps du suivi avec une ampleur d'effet importante à 4-6 semaines et à 3-4 et modérée à 6-7 mois.

---

## OBJECTIF SECONDAIRE : EFFET DE LA TOXINE SUR L'ATTEINTE DES OBJECTIFS

En ne prenant en compte que les études ayant pour critère de jugement principal une échelle d'atteinte d'objectif en excluant celles à haut risque de biais (*Tableau 14*), la TB,

comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles permet une amélioration statistiquement significative de la GAS à 3-4 mois en effet randomisé ( $p < 0,01$ , DMS=0.88 (effet d'ampleur importante), IC95% [0.37;1.4], hétérogénéité faible ( $I^2=0\%$ ). Lorsque l'on inclut dans l'analyse les études à haut risque de biais (*tableau 15*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles, permet une amélioration statistiquement significative de la GAS en effet aléatoire à 3-4 mois ( $p < 0,01$ , DMS 0,83 (ampleur d'effet importante en faveur du groupe toxine), IC95% [0,42;1,24], hétérogénéité faible ( $I^2=0\%$ )). Cet effet disparaît à 6-7 mois ( $p=0,54$ , DMS 0,14, IC95% [-0,3;0,58],  $I^2=0\%$ )

En prenant en compte les études ayant pour critère de jugement principal ou secondaire une échelle d'atteinte d'objectif et en excluant les études à haut risque de biais (*Tableau 16*), on ne retrouve plus l'amélioration statistiquement significative de la GAS à 3-4 mois en effet aléatoire ( $p=0.08$ , SMD=2.34 (ampleur d'effet importante en faveur du groupe toxine), IC95% [-0.24;4.92], hétérogénéité forte ( $I^2=94\%$ ), en lien avec l'étude Lowe 2006). Les données disponibles à 6-7 mois ne montrent pas non plus d'amélioration statistiquement significative de la GAS en effet aléatoire ( $p=0.23$ , SMD=1.36, IC95% [-0.87;3.58], hétérogénéité forte ( $I^2=95\%$ )). En effet fixe, qu'il convient d'interpréter avec prudence compte tenu de l'hétérogénéité, la SMD est significative à 3-4 et 6-7 mois avec une ampleur d'effet importante en faveur du groupe toxine. Lorsque l'on inclut les études à haut risque de biais (*tableau 17*), la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles, permet une amélioration statistiquement significative de la GAS à 3-4 mois en effet aléatoire ( $p < 0.01$ , SMD=1.27 (ampleur d'effet importante en faveur du groupe toxine), IC95% [0.51;2.03], hétérogénéité forte ( $I^2=82\%$ ), en lien avec l'étude Lowe 2006<sup>[47]</sup>), mais pas à 6-7 mois ( $p=0.32$ , SMD 0.56, IC95% [-0.54;1.66], hétérogénéité forte ( $I^2=91\%$ ), en lien avec l'étude de Lowe 2006<sup>[47]</sup> et Speth 2015<sup>[34]</sup>). En effet fixe, qu'il convient d'interpréter avec prudence compte tenu de l'hétérogénéité, la SMD reste significative à 6-7 mois avec une ampleur d'effet modérée en faveur du groupe toxine.

### SYNTHESE DES NIVEAUX DE PREUVE

#### **Sur l'objectif principal de notre méta-analyse :**

- Preuve de niveau 1<sup>[42]</sup> que la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles, permet une amélioration non significative des échelles d'activité du membre supérieur du paralysé cérébral enfant, avec une ampleur modérée à 4-6 semaines, qui s'estompe à 3-4 mois pour disparaître à 6-7 mois.

#### **Sur les objectifs secondaires de notre méta-analyse :**

- Preuve de niveau 1 que la TB, comparée aux placebos ou thérapies conventionnelles, permet une amélioration non significative des échelles de participation du membre supérieur du paralysé cérébral enfant avec une ampleur d'effet importante à 4-6 semaines, qui s'estompe à 3-4 mois mais reste importante, de même que pour la COPM-P à 6-7 mois alors qu'elle devient modérée pour la COPM-S.
- Preuve de niveau 1 que la TB, comparée aux placebo ou thérapies conventionnelles, permet une amélioration statistiquement significative avec une ampleur d'effet importante de la complétion des objectifs destinés au membre supérieur du paralysé cérébral enfant à 3-4 mois et une amélioration non statistiquement significative d'ampleur d'effet modérée à 6-7 mois.
- Preuves de niveau 2 que la répétition des injections de toxine botulique est vectrice d'une amélioration cliniquement significative de l'échelle PDMS-FM après le 2<sup>ème</sup> cycle, en association à de l'ergothérapie intensive.

#### **Par rapport à la littérature existante :**

- Par l'exclusion d'études à haut risque de biais, nous infirmons les constatations de Sakzewski et al. de 2013<sup>[28]</sup> sur l'amélioration statistiquement significative de la GAS à 6 mois mais confirmons l'absence d'amélioration statistiquement significative des échelles d'activité ou de participation à 6 et 9 mois de suivi. Nous ajoutons à cela une évaluation à des temps beaucoup

plus précoces (4-6 semaines et 3-4 mois) et rajoutons de nouvelles études publiées plus récemment.

- Nous infirmons également les constatations de Hoare et al. de 2010<sup>[27]</sup> sur l'amélioration statistiquement significative de la GAS à 6 mois du fait de l'exclusion d'études à haut risque de biais et de l'ajout d'études plus récentes mais confirmons son amélioration significative à 3 mois. Nous infirmons par ailleurs la significativité de l'amélioration des échelles de participation à 3 mois.

## LIMITES

Malgré une méthodologie rigoureuse, notre étude souffre de plusieurs limites :

- Il n'existe pas de littérature sur l'effet de la toxine sur l'activité du paralysé cérébral adulte ce qui n'a permis de répondre que partiellement à l'objectif principal ;
- L'absence de protocole publié pour l'ensemble des études parues avant 2015 a conduit au classement en risque de biais intermédiaire de ces dernières. Ceci est lié à l'algorithme de l'outil Rob-2 et ne veut pas forcément dire qu'il existe un biais dans la sélection des résultats rapportés. L'interprétation des résultats de notre méta-analyse n'en est donc pas limitée et cela n'en baisse pas le niveau de preuve.
- Nous n'avons reçu qu'une réponse d'auteur pour pallier la problématique des données manquantes, ce qui contribue au faible nombre d'études incluses pour analyse quantitative ;
- La description des doses et concentrations de toxine n'est pas standardisée dans la littérature, ce qui rend parfois difficile la comparaison des études.
- Les études Lowe 2006 et Speth 2015 sont génératrices d'une importante hétérogénéité. Lowe 2006 est la seule étude à avoir utilisé du Botox à haute concentration (200UI/ml) et elle présente quantitativement des SMD presque systématiquement supérieures aux autres études incluses sur l'objectif principal de la méta-analyse. Speth 2015 est la seule étude à avoir utilisé du Dysport, avec une SMD en faveur du groupe contrôle sur l'objectif principal de la méta-analyse. Ceci mérite d'être interprété avec prudence, notre étude n'ayant pas été construite pour évaluer l'efficacité relative des différents types

et concentrations de toxine. Peut-être existe-t-il pour ces études un biais dans la mesure des différents critères de jugement.

- Le choix de la COPM en tant qu'échelle de participation peut être discuté car elle est régulièrement considérée comme étant également une échelle d'activité. Par ailleurs, la sous-section satisfaction peut être envisagée comme une échelle d'atteinte d'objectif. On retiendra néanmoins que l'entretien est construit de manière à explorer différents domaines de performance (i.e. de participation selon la nouvelle nomenclature de la CIF) sur les auto-soins, la productivité et les loisirs. Ces domaines relèvent à notre sens beaucoup plus de la participation que de l'activité.

Notre étude est néanmoins innovante dans sa conception puisqu'elle est la seule sur le sujet à avoir compilé les résultats de différentes échelles d'activité du membre supérieur du paralysé cérébral. Ceci nous a permis de nous affranchir des sensibilités au changement variables selon les échelles. L'hétérogénéité induite par cette méthode est restée très limitée puisque cette dernière est principalement due aux deux études précédemment décrites<sup>[34,47]</sup>.

## CONCLUSION

Notre étude confirme donc que l'efficacité de la TB, sur l'activité de l'enfant souffrant de PC spastique, suit la même cinétique que sa pharmacodynamie, avec un pic d'efficacité à 4-6 semaines, une décroissance à 3-4 mois et une perte d'effet à 6-7 mois. L'efficacité sur la participation semble elle plus durable en termes d'ampleur d'effet. Ceci doit notamment s'expliquer par le fait que la COPM, en priorisant les cibles thérapeutiques des patients, se base sur des domaines de performances exercés au quotidien qui sont donc entretenus même après la fin d'efficacité de la TB. Enfin, l'utilisation de la thérapie centrée sur l'objectif s'impose actuellement comme le gold-standard de la prise en charge en médecine physique et de réadaptation. Notre étude a fourni une preuve de niveau 1 d'une amélioration statistiquement significative de la complétion des objectifs à 3 mois chez l'enfant souffrant d'une PC spastique. Ceci confirme sa place de choix en tant qu'outil thérapeutique chez ces derniers.

Ceci ouvre des perspectives cliniques en termes d'augmentation de la fréquence des injections chez l'enfant (tous les 3-4 mois plutôt que tous les 6 mois). Il devient alors

nécessaire de rationaliser le parcours du patient et de bénéficier des moyens humains permettant d'accroître l'acceptabilité des injections.

De nombreuses perspectives de recherche clinique ont été mises en avant au cours de ce travail :

- Evaluation de l'efficacité de la toxine sur l'activité et la participation chez le paralysé cérébral adulte
- Evaluation de l'influence du niveau fonctionnel préalable sur l'efficacité de la toxine sur l'amélioration de l'activité
- Comparaison de l'efficacité sur l'activité des différents types de toxine
- Comparaison de l'efficacité de différentes concentrations de toxine

Cette thèse est un travail préliminaire en vue d'une publication qui comportera d'autres objectifs secondaires d'intérêt : évaluation de l'influence de l'âge et de la dose sur l'efficacité de la toxine sur l'amélioration de l'activité du paralysé cérébral ; détermination des échelles semblant les plus sensibles au changement en incluant les échelles d'activité en critère de jugement principal et secondaire.

## FINANCEMENTS

Aucun financement n'a été reçu pour la réalisation de cette étude.

## TABLEAU 1 : PICOS

<b>PICOS</b>	<b>Inclusion</b>	<b>Exclusion</b>
<i>Population</i>	Enfants ou adultes présentant une PC spastique ou dystonique de forme uni ou bilatérale	PC ataxiques (ne relèvent pas d'injection de toxine). Populations non exclusivement constituées de PC.
<i>Intervention</i>	Une ou plusieurs injections de TB au membre supérieur, quels que soient le type de TB et la méthode de guidage, associée ou non à une prise en charge rééducative appliquée également dans le groupe contrôle.  Inclusion des ECR où étaient également réalisés des injections au membre inférieur.	ECR où les injections ne concernent que le membre inférieur.
<i>Control</i>	Injection placebo ou prise en charge rééducative également appliquée au groupe contrôle ou absence de prise en charge si le groupe interventionnel ne bénéficie que de l'injection de TB.	Toute intervention qui n'était pas appliquée également au groupe interventionnel
<i>Outcome</i>	Mesure d'activité, de participation et d'atteinte d'objectif validée dans la littérature : MUUL, QUEST, AMPS, ABILHAND, ABILHAND-Kids, AHA, Motor Activity Log, Kids assisting hand assessment, Mini assisting hand assessment, MCRO, Functional indépendance measure, Wee-FIM, ADL, IADL, GAS par exemple.	Mesures d'activité ou de participation non validées strictement dans la littérature.
<i>Study design</i>	Essai contrôlé randomisé (ECR) publié en anglais dont le texte intégral est disponible	Tout autre type d'étude, toute autre langue

Tableau 1, description des PICOS

## TABLEAU 2 : ANALYSE DES BIAIS, TOUS OBJECTIFS CONFONDUS

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)						
Total number of study = 35						
Low risk	85,7	45,7	80	65,7	11,4	2,9
Some concerns	8,6	28,6	8,6	20	82,9	54,3
High risk	5,7	25,7	11,4	14,3	5,7	42,9

Tableau 2, analyse des biais, tous objectifs confondus

## TABLEAU 3 : ANALYSE DES BIAIS, OBJECTIFS PRINCIPAUX

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)						
Total number of study = 13						
Low risk	69,2	38,5	84,6	76,9	23,1	7,7
Some concerns	15,4	30,8	7,7	15,4	69,2	53,8
High risk	15,4	30,8	7,7	7,7	7,7	38,5

Tableau 3, analyse des biais, objectifs principaux

## TABLEAU 4 : ANALYSE DES BIAIS, OBJECTIFS SECONDAIRES

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)						
Total number of study = 22						
Low risk	95,5	50	77,3	59,1	4,5	0
Some concerns	4,5	27,3	9,1	22,7	90,9	54,5
High risk	0	22,7	13,6	18,2	4,5	45,5

Tableau 4, analyse des biais, objectifs secondaires



## TABLEAU 5 : MCID

<b>Scale</b>	<b>Minimal Clinically Important Difference (MCID)</b>
<i>ABILHand-Kids</i>	Not established <sup>[51]</sup>
<i>AHA</i>	Not established <sup>[52]</sup>
<i>AMPS-FM</i>	0.3 logits on ADL motor and process ability measures <sup>[51]</sup>
<i>COPM</i>	COPM-P: 3 points <sup>[53]</sup> COPM-S: 3.2 points <sup>[53]</sup>
<i>GAS</i>	Goal reached if >50 (T-score) or >0 (raw score)
<i>MUUL</i>	Not established
<i>PDMS-FM</i>	8.39 (in intellectual disabilities) <sup>[54]</sup>
<i>PEDI</i>	11 points <sup>[55]</sup>
<i>PedsQL</i>	4.5 points <sup>[56]</sup>
<i>QUEST</i>	4.89 score unit <sup>[57,58]</sup>

Tableau 5, description des différences minimales cliniquement importantes

## TABLEAU 6 : DESCRIPTION DES ETUDES

Study	Level of evidence	Primary Outcome risk of bias (Low = L, Some Concerns = SC, High = H)	Population	Sample size	Age (mean + (SD) or [CI])	Intervention Toxin concentration, maximum dose injected (MDI), average total dose (ATD, (SD)), time of injection (T), technic	Control intervention	Rehabilitation procedure (OT = occupational therapy, PT = physical therapy)	Length of follow-up (month)
2000 Fehlings	2 RCT Single blind	SC	Inclusion of hemiplegic CP with MAS $\geq 2$ on elbow, wrist or thumb with full passive range and ability to initiate voluntary movement of the digits. Exclusion of rigid splints users.	T = 30 E = 15 C = 15	E = 5,7(2,6) C = 5,3(2,3)	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = 6UI/kg - ATD = unknown - T0 - Palpatory location, local anesthesia	None (ethical reasons)	- Community-based OT - $\geq 1$ session every 2 week for 6 months (11,93 sessions (E), 16,07 sessions (C))	6
2005 Speth	2 RCT Single blind	SC	Inclusion of hemiparetic CP Exclusion of patients with elbow or wrist contractures, with severe impairment of hand function, who were unable to initiate voluntary movement or who were classed Zancollis III.	T = 20 E = 10 C = 10	E = 9,4 C = 9,7	- TC = 50UI/ml Botox - MDI = 3UI/kg - ATD = unknown - T0 - Electrical stimulation, general anesthesia	None (ethical reasons)	- Hospital-based OT and PT (stretching, strength and coordination training, task-specific training, night and day orthosis) - 3 sessions per week of 1 hour (30' OT, 30' PT) for 6 months (72 sessions)	9
2006 Lowe	2 RCT Single blind	SC	Inclusion of spastic hemiplegic CP with MAS $\geq 2$ , at least 10° active range of movement in antagonistic muscle during use, volitional limb use observed by both parent and investigator when instructed to play bilaterally, access to OT. Exclusion of patients that received lower limb BTX injection the past 6-months, upper limb BTX injection in the past 12 months, fixed contracture greater than 40°, lack of sensory response to light touch or pain in the affected limb	T = 43 E = 21 C = 22	E = 4(1,6) C = 4(1,6)	- TC = 200UI/ml Botox - MDI = 8UI/kg - ATD = 139UI (37.48) - T0 - Electrical stimulation and detection, local anesthesia	None (no reason evoked)	- Hospital-based OT (functional training, strengthening, night and day splinting, casting, motor learning) with personalized self-rehab program based on family goals. - No information on frequency nor duration	6
2007 Lowe	2 RCT Single blind	SC	Same population as Lowe 2006. Extension of the follow-up to 30 months. The control group became a "delayed BTX group".	T = 43 E = 21 C = 22	E = 4(1,6) C = 4(1,6)	- TC = 200UI/ml Botox - MDI = 8UI /kg - ATD = 139UI (37.48) - T0, M6, M18 - Electrical stimulation and detection, local anesthesia	TC = Botox, 200UI/ml MDI = 8UI /kg ATD = 139UI (37.48) M6, M18 Electrical stimulation and detection, local anesthesia	- Hospital-based OT (functional training, strengthening, night and day splinting, casting, motor learning, casting) with personalized self-rehab program based on family goals. - No information on frequency nor duration	30
2007 Russo	2 RCT Single blind	SC	Inclusion of hemiplegic CP with no contracture on elbow, wrist and thumb, ability to initiate movement of the fingers, MAS $\geq 2$ on elbow or wrist. Exclusion of children that received BTX injection in the upper limb $\leq 1$ year and in the lower limb $\leq 6$ month.	T = 43 E = 21 C = 22	E = 8,4 [6,5;10,2] C = 8,7 [7;10,4]	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = 11.6UI/kg - ATD = unknown - T0 - Electrical stimulation, general anesthesia	None (because of the requirement of general anesthesia)	- Hospital-based OT (weight bearing, ball skills, fine motor strengthening, bilateral functional activities) - 1 session of 1 hour a week for a month (4 sessions)	6

Tableau 6, description des études - caractéristiques des études

2007 Wallen	4 RCT Unblind	H	Inclusion of uni or bilateral CP with one defined "study upper-limb" that had MAS score between 2 and 3 in at least on muscle group, stable spasticity management interventions for at least 6 weeks before trial commencement. Exclusion of patient with significant contracture at the elbow, wrist or fingers that interfered with completing daily activities, absence of movement and fluctuating muscle tone of the study limb.	T = 72 E1 = 20 E2 = 20 C1 = 17 C2 = 15	E1 = 5,7(3,1) E2 = 6,6(3,8) C1 = 5,2(2,9) C2 = 5,9(3,2)	E1 and E2: - TC = Botox - MDI = 12UI/kg - ATD = 165.1UI (88.6) - T0 (E1 and E2) - Local anesthesia and sedation. No information on guidance technic.	None (no reason evoked)	<b>E1 and C1:</b> - Hospital or community-based OT (stretching, casting, splinting, motor training, environmental modification, practice of specific goal activities) - 1 session of 1 hour a week for 12 weeks (12 sessions) then return to preexisting levels of community-based rehabilitation <b>E2, C2:</b> - Community-based pre-existing levels of rehabilitation therapy were maintained during 6 months after inclusion.	6
2009 Olesch	2 RCT Unblind	H	Inclusion of hemiplegic CP with no fixed contracture. Exclusion of children who had undergone upper-limb surgery, who had BTX injection within previous 6 month, who's caregivers were unwilling to cease other upper-limb interventions (splinting, casting) during trial.	T = 22 E = 11 C = 11	E = 3,7(0,8) C = 3,7(1)	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = unknown - ATD = 83UI - T0, M4, M8 - Electrical stimulation, general anesthesia	None (no reason evoked)	- Intensive hospital-based OT for the 2 first weeks after injection or theoretical time of injection for control group followed by intensive community-based OT (or hospital based if unavailable) for the next 4 weeks (goal directed approach, self-rehab). - 1 cycle of 6 week for each of the 3 injections. Regular therapy regimen the remaining time (2 session a week during 6 weeks of intensive OT (36 sessions) + unknown number of regular OT).	12
2012 Gibson	4 RCT Single blind	H	Inclusion of spastic hemiplegic CP, of patients who were eligible for injection into calf for concomitant spastic equinus if they had not had any previous upper limb BTX injection. Exclusion of patients with fixed contractures, who were not already receiving OT, who had a cognitive impairment that was sufficient to preclude the possibility of completing all assessment, who used splinting (including lycra splinting), who had serious unrelated illness or abnormality affecting independence and activities of daily living.	T = 33 E1 = 14 C = 19 E2 = 19 (former C group)	E = 4,4(1,1) C = 4,6(1,25)	<b>E1:</b> - TC = Botox - MDI = 12UI/kg - ATD = unknown - T0 - Palpatory and electrical stimulation <b>E2:</b> - TC = Botox - MDI = 12UI/kg - ATD = unknown - M6 (C2) - Palpatory and electrical stimulation	None (no reason evoked)	<b>E1, E2 and C:</b> - Community based OT with constitution of a self-rehab program with activities encouraging bilateral use - From 1 weekly to 1 monthly contact with an OT over 6 months (6 to 24 session of OT, unknown quantity of self-rehabilitation) <b>E2:</b> - hospital-based PT with constitution of a self-rehab program of resistance training + continuation of previously described community-based OT - 1 weekly contact with PT for 6 weeks organizing 3 sessions of resistance training a week for 6 weeks (6 contacts with PT, 18 sessions of resistance training + 6 to 24 session of OT, unknown quantity of self-rehab)	12
2013 Koman	2 RCT Double blind	SC	Inclusion of uni or bilateral CP with dynamic upper extremity muscle imbalance interfering with physical functioning, limiting activities of daily living, causing discomfort and/or compromising caregiver activities (House scale ranging from 0 to 9 : 10 children between 0 and 2, 54 between 3 and 5, 9 between 6 and 8. Exclusion of patients with fixed upper extremity contractures, who had a previous upper extremity BTX injection or musculoskeletal surgery, who suffers from joint instability or contraindications to injections.	T = 73 E = 38 C = 35	E = 9(4,3) C = 9,9(4,3)	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = 12.5UI/kg - ATD = unknown - T0 +/- W8 +/- W20 - Palpatory, echography	Placebo injection (NaCl) T0, W8, W20 Palpatory, echography	- Community-based usual care (E = 38% received OT and 35% PT; C = 41% received OT, 40% PT) - duration and intensity of rehabilitation is not described.	6
2014 Ferrari	2 RCT Double blind	SC	Inclusion of hemiplegic CP with pure spastic upper-limb paralysis, spastic hyperactivity in affected upper limb muscles interfering with manipulation capabilities (classified House 2 to 7) Exclusion of structured upper limb deformity, dystonia, recent surgery (within the last year) or BTX injection in upper or lower limb in the past 6 months, major sensorial or cognitive deficits, untreatable epilepsy. Patient who were not able to have a regular attendance of a rehabilitation center were excluded. Groups differed significantly in grip strength (E: 12 Newtons, C: 4.3 Newtons. P=0.037) at baseline.	T = 27 E = 11 C = 16	E = 7,4(3,18) C = 5,5(3,12)	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = 300UI - ATD = 2UI/kg/muscle (above elbow), 1-2UI/kg/muscle (forearm), 0,5-1UI/kg/muscle (hand) - T0 - Echography, sedation	Placebo injection (NaCl), same protocol as E group.	- Hospital-based PT (establishment of a program of daily individualized unimanual and bimanual goal directed exercises, task-oriented activities and stretching maneuvers performed in both self-rehab and presential PT sessions. Activities were mostly unimanual the first month, then bimanual between 1 and 6 months, with an upgrading of tasks complexity from 3 months. Night positional splints, functional orthosis 6 hours a day). - 3 sessions of 45 minutes a week of PT for 24 weeks (72 sessions) + 4 sessions of parent's directed self-rehab a week for 24 weeks (96 sessions)	6

2015 Lidman	2 RCT Single blind (primary outcome only)	L	Inclusion of unilateral spastic cerebral palsy with a spasticity that interferes with bimanual activity, distributed in pronator muscles, thumb muscles, elbow flexors.  Exclusion of intellectual disability interfering with intervention program, upper limb dystonia, previous upper limb surgery and/or BTX injections, impaired hand function that was too mild and not appropriate for BTX-intervention.	T = 20 E = 10 C = 10	E = 2,92 C = 3,08	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = unknown - ATD = [3-30]UI/muscle - T0, M6 - Electrical stimulation, sedation, general anesthesia or sedation (nitrous oxide) with local anesthesia.	None (ethical reasons)	- Hospital-based OT with homemade program for 8 weeks at T0 and M6 (bimanual training of repetitive task practice and goal directed activities, manual stretching, static circular splint 8h per night), community based OT the rest of the time (undetermined content)  - 1 session of OT a week for 8 weeks at T0 and M6 (16 sessions) + 1 hour a day of self-rehab for 8 weeks at T0 and M6 (112 sessions) + undetermined quantity of usual therapy the rest of the time.	12
2015 Speth	4 Initially RCT, secondarily clinical study	H	Inclusion of unilateral CP, MACS [1-3], Zancolli [I-II B], mentally able to perform the measurements and attend the therapy program.  Exclusion of children without active hand function (Zancolli III), with severe structural contractures (elbow extension deficit > 20° and/or supination deficit > 45° and/or wrist extension deficit > 30°), with previous hand surgery or who received an injection less than 9 months before study start.	T = 35 E1 = 13 E2 = 5 C1 = 11 C2 = 6	E = 7,8(2,7) C = 7,4(2,4)	<i>E1 and E2:</i> - TC = 250UI/ml Dysport - MDI = 1000UI - ATD = [6-9]UI/kg/muscle above elbow, [3-6]UI/kg/muscle of forearm - T0 - Electrical stimulation, general anesthesia		<b>E1 and C1:</b> - Hospital-based-OT and PT (bimanual task-oriented therapy (BITT) with COPM-targeted goals : motor learning, strength training, improvement of range of motion by static splinting at night, use of functional day splinting) + self-rehab (work of targeted activities with parents)  - half an hour of PT twice a week, 1 hour of OT twice a week for 12 weeks (24 sessions of each) + 40 to 60 minutes of parents-directed self-rehab each day for a week (84 sessions). It is not specified if children returned to their usual care after intensive BITT program.  <b>E2 and C2:</b> - Community-based PT and/or OT usual therapy (therapists were asked not to work at improving bimanual goals) - Maximum frequency of 1 session of 1h a week (duration across study is not specified).	6
2019 Lidman	4 Initially RCT, secondarily prospective longitudinal clinical study	H	Inclusion of unilateral spastic cerebral palsy with a spasticity that interferes with bimanual activity, distributed in pronator muscles, thumb muscles, elbow flexors.  Exclusion of intellectual disability interfering with intervention program, upper limb dystonia, previous upper limb surgery and/or toxin injections, impaired hand function that was too mild and not appropriate for BTX-intervention.  Inclusion of all the patients of a national quality register that had an unilateral CP of comparable age with available data in both AHA and range of motion of active supination but whom spasticity pattern did not allowed inclusion in E or C1 group, to create a reference group (C2)	T = 89 E = 10 C1 = 10 C2 = 69	E = 2,92 C1 = 3,08 C2 = 3,33	- TC = 100UI/ml Botox - MDI = unknown - ATD = [3-30]UI/kg/muscle - T0 and M6 (E) and unknown time of injection (4 children of E group and 5 of C1 group) - Electrical stimulation, sedation, general or local anesthesia  - Unspecified hand surgery was performed in 3 children in E group.	- 12 patients in C2 received a non-detailed BTX injection, 2 received a hand surgery, 6 used a night splint, 10 were treated with CIMT and 4 with bimanual training.	<b>First part of study:</b> - Hospital-based OT with homemade program for 8 weeks at T0 and M6 (bimanual training of repetitive task practice and goal directed activities, manual stretching, static circular splint 8h per night), community based OT the rest of the time (undetermined content)  - 1 session of OT a week for 8 weeks at T0 and M6 (16 sessions) + 1 hour a day of self-rehab for 8 weeks at T0 and M6 (112 sessions) + undetermined quantity of usual therapy the rest of the time.  <b>Second part of study:</b> - rehabilitation protocol is not described.	48

## TABLEAU 7 : RESULTATS DES ETUDES

Study	Primary outcome	Secondary outcomes	Results
2000 Fehlings	QUEST	PEDI	Total score and weigh bearing substest of the QUEST's ANOVA demonstrated a statically significant improvement favoring E group ( $p=0.039$ and $p=0.009$ respectively) over the 6 months of follow up. In a post-hoc analysis, significant differences between E and C groups were found at 1 month only ( $p=0.01$ ) on total score of the QUEST. E group had a clinically significant improvement from baseline at every time of follow-up ( $\geq 9.54$ ) whereas C group had a clinically significant improvement only at 6 months (6.56).
			PEDI's self-care domain raw score's ANOVA was statically significantly improved in E group ( $p=0.04$ ) but the scaled score was not ( $p=0.08$ ). None of the groups showed a clinically significant improvement from baseline at 1, 3 and 6 months.
2005 Speth	MUUL	PEDI	No statically significant improvement was found in both intervention and control groups in MUUL at 2 and 6 weeks, 3, 6 and 9 months. MUUL's MCID is not established.
			No statically significant improvement was found in both intervention and control groups in PEDI raw full score at 6 month and self-care domain raw scores at 2 weeks, 3 and 9 months. None of the groups showed a clinically important difference from baseline at 9 months in PEDI score.
2006 Lowe	QUEST at 6 months (dissociated movements and grasp domains were evaluated, total score modelled by using linear regression)	QUEST at 1 and 3 months GAS COPM PEDI	Statically significant differences in mean QUEST total scores between E and C groups were found at 1 month (9,7 points, $p<0.001$ ) and 3 months (10.8 points, $p<0.001$ ), but not at 6 months (2,7 points, $p=0.318$ ). Repeated measures analysis showed a treatment effect size on QUEST was 7.7 point ( $p<0.001$ ) favoring treatment group which is clinically significant.
			Repeated-measures analysis showed a treatment effect size of 14 points ( $p<0.001$ ) on Family GAS T-score favoring treatment group. None of the groups had a Family GAS T-score $\geq 50$ at 1, 3 and 6 months.
			Repeated-measures analysis showed a treatment effect size for COPM performance of 0,8 points ( $p=0.002$ ) and for COPM satisfaction of 0.8 points ( $p=0,007$ ) favoring treatment group which is not clinically significant.
			Repeated-measures analysis showed a treatment effect size for PEDI functional skills of 3,1 points ( $p=0.03$ ) and for PEDI caregiver assistance of 1.9 points ( $p=0.14$ ) which is not clinically significant.
2007 Lowe	QUEST	GAS COPM PEDI	No statically significant difference was found between the two groups on any measure at the completion of the trial. When grouping toxin and delayed-toxin groups, treatment effect size: - On the QUEST was of 5.5 ( $p=0.01$ ), 4.51 ( $p=0.03$ ) and 1.03 ( $p=0.72$ ) for first, second and third injections respectively. Only the first injection effect was clinically significant on the QUEST. - On the family-GAS was of 3.5 ( $p=0.02$ ), 3.94 ( $p=0.01$ ) and 1.39 ( $p=0.49$ ) for first, second and third injections respectively. E group T-score was $\geq 50$ from 1 month after its second injection to the end of protocol. C group T-score was $\geq 50$ from 1 month after its first injection to the end of protocol. - On the COPM performance was of 0.35 ( $p=0.05$ ), 0.42 ( $p=0.02$ ) and 0.15 ( $p=0.54$ ) and on COPM satisfaction was of 0.44 ( $p=0.05$ ), 0.37 ( $p=0.08$ ) and 0.19 ( $p=0.53$ ), for first, second and third injections respectively. None of this is clinically significant. - On the PEDI Functional was of 1.78 ( $p=0.00$ ), 2.32 ( $p=0.004$ ) and 1.97 ( $p=0.21$ ) and on the PEDI caregiver was of 0.78 ( $p=0.42$ ), 1.56 ( $p=0.11$ ) and 1.56 ( $p=0.21$ ) for first, second and third injections respectively. None of this is clinically significant.
2007 Russo	AMPS GAS	PEDI PedsQL	No statically significant difference was found between E and C groups on AMPS at 3 and 6 months. Both groups showed an improvement of Motor and Process domains that was clinically significant.
			GAS improvement was significantly greater in E group at 3 months ( $p=0,01$ ) but not at 6 months ( $p=0,453$ ). None of the group had a GAS-T-score $\geq 50$ at 3 or 6 months.
			No statically significant difference was found between E and C groups on PEDI and the improvement in the two groups was not clinically significant.
			No statically significant difference was found between E and C groups on PedsQL. The improvement was clinically significant in C group at 3 and 6 months for parents' PedsQL and at 6 months for children's PedsQL. The improvement was clinically significant in E group for parents' PedsQL at 6 months. There was a clinically significant decrease of children's PedsQL at 3 months in E group.
2007 Wallen	COPM GAS	MUUL QUEST PEDI	Statically significant improvement in E1 group versus C2 group was found on the ANOVA with post-hoc testing of between group differences at 3 months for both performance and satisfaction COPM (ANOVA's $p=0.19$ with post-hoc $p=0.002$ and ANOVA's $P=0.033$ with post-hoc $p=0.005$ respectively). There was no significant difference between groups at 6 months in both performance and satisfaction COPM. Groups E2, C1 and C2 showed a decrease of their COPM-P and COPM-S scores at 3 months and did not return to their baseline levels at 6 months. The improvement of E1 group was not clinically significant.
			Statically significant improvement in E1 group versus C2 group was found on the ANOVA with post-hoc testing of between group differences at 3 months in GAS (ANOVA's $p=0.001$ , pos-hoc $p=0.000$ ). At that time of the study, only E1 group reached a $\geq 50$ T-score. There was no significant difference in GAS's ANOVA at 6 months. E1, E2 and C1 reached a $\geq 50$ T-score.
			No statically significant difference was found in MUUL between groups and no difference in the amount of change at 3 and 6 months. E1 made a statically significant within-group change at 3 month (mean change 5.2, $p=0.004$ ) and C1 at 6 months (mean change 3.9, $p=0.008$ ). MUUL's MCID is not established.
			No statically significant difference was found between groups and within groups in the amount of change from baseline at any of the follow up points for both QUEST and PEDI. No numerical values are given to verify the clinical significance of change in groups.

2009 Olesch	COPM GAS	QUEST PDMS-FM	Statically significant difference favoring E group was found in the over whole year COPM-Performance (p=0.047). This increase in performance was not clinically significant for both groups. No statically significant difference was found between groups in over whole year COPM-satisfaction (p=0.09). The increase in satisfaction was not clinically significant for both groups.
			Statically significant difference favoring intervention group was found in the over whole year GAS (p=0.047). At each time of follow-up, intervention group reached a $\geq 50$ T-score while control group reached a $\geq 50$ T-score after the third cycle only.
			No statically significant difference between groups was shown in QUEST total score nor in its four domains at any time of follow-up. The improvement between baseline measurement and cycle 3 in total score was clinically significant in control group only.
			No statically significant difference between groups was shown in PDMS-FM score at any-time of follow-up but the improvement from baseline to the end of follow-up was clinically significant in both groups.
2012 Gibson	QUEST	GAS COPM	Statically significant improvement of the QUEST was found in E1 in comparison with C group at 1, 3 and 6 months (p<0.01, p<0.01, p=0.02 respectively). The improvement of the QUEST was statically significantly higher in E2 in comparison with E1 at 3 months (p=0.04). The improvement of the QUEST was clinically significant in C group between baseline and 6 months, in E1 and E2 groups between baseline and 1 month but it was not between 1, 3 and 6 months in E1 while it was clinically significant between 1 and 3 months only in E2.
			No statically significant difference was found between GAS improvement in E1, E2 and C. C reach a $\geq 0$ raw GAS score at 3 months while E1 and E2 did at 1 month.
			No statically significant difference was found in the improvement of COPM satisfaction between groups. The improvement of the COPM performance was statically significantly higher in E1 in comparison with C at 1 month (p=0.05) only. The improvement was clinically significant in both COPM satisfaction and performance in E1 between baseline and both 3 and 6 months but it was not between 1, 3 and 6 months. No clinically significant improvement was found in COPM satisfaction and performance in E2 group.
2013 Koman	MUUL		The percentage of children with an improvement of MUUL $\geq 14\%$ was statically significantly higher in E group than C group at week 26 (p=0.0055) and that difference persisted in sub-group analysis (House 3-8, house 3-5 with p=0.004 and p=0.0143 respectively). The increase in raw MUUL score was statically significantly higher in E group than C group at week 26 (p=0.012) and that difference persisted in subgroup analysis (House 3-8, house 3-5 with p<0.0001 and p=0.0005 respectively). MUUL's MCID is not established.
2014 Ferrari	AHA	PEDI ABILHAND- Kids GAS	Statically significant higher improvement of AHA was found at 3 months in E group (p=0.025). The difference was not statically significant at 6 months. Values at 1 month are not reported. AHA's MCID is not established. In subgroup analysis, the biggest change at 3 months in AHA was detected in House 4-5 subjects (p=0.028).
			Statically significant higher improvement of PEDI-FS and PEDI-CA was found at 3 months in E group (p=0.038) and C group (p=0.02) respectively. The differences were not statically significant at 6 months. Values at 1 month are not reported. None of those differences were clinically significant.
			No statically significant difference was found in ABILHAND-Kids improvement between groups. The MCID of ABILHand-Kids is not established.
			No statically significant difference was found in GAS between groups. All E group reached a $\geq 0$ raw GAS score, while a non-reported number of the C group patients did not.
2015 Lidman	AHA	COPM	A statically significant greater proportion of patient presenting a $\geq 5$ AHA units was found in E group at 12 months (6/10 in E group, 1/10 in C group, p<0.03). AHA's MCID in not established.
			No statistical analysis has been done to evaluate the improvement difference of E and C groups in COPM performance nor COPM satisfaction. Both groups improved theirs COPM performance and satisfaction clinically significantly at 3 and 9 months.
2015 Speth	AHA	ABILHand- Kids COPM-S COPM-P GAS	No statically significant difference was found in AHA between E1 vs C1, E1+C1 vs E2+C2, E1+E2 vs C1+C2, at any time of follow-up. AHA's MCID is not established.
			Statically significant differences were found in ABILHand-Kids Logit units favoring BITT (E1+C1 vs E2+C2), at 12 and 18 weeks (p=0.041 and p=0.016 respectively). ABILHand-Kids' MCID is not established.
			Considering goal 1, statically significant differences were found in COPM satisfaction favoring C1 vs E1 at 12 and 24 week and on the overall follow-up (p=0.031, p=0.02, p=0.042 respectively). The improvement was clinically significant in C1 only, at 12 and 24 weeks. The COPM satisfaction improvement was statically significantly higher in C1+C2 vs E1+E2 at 12 and 24 weeks and on the overall follow-up (p=0.019, p=0.023, p=0.036 respectively). It was clinically significant only in C1+C2 groups, at 12 and 24 weeks. The improvement was statically significantly higher E1+C1 vs E2+C2 at 12 weeks and on the overall follow-up (p=0.007 and p=0.024 respectively) and the improvement was clinically significant only in E1+C1, at 12 and 24 weeks.
			Considering goal 1, statically significant differences were found in COPM performance favoring C1 vs E1 at 24 weeks (p=0.024) with no statistically significant differences on the overall follow-up. The improvement was clinically significant in E1 at 12 weeks only while it was significant at 12 and 24 weeks in C1. The COPM performance improvement was statically significantly higher in C1+C2 vs E1+E2 at 12 and 24 weeks (p=0.042 and p=0.044 respectively) but it was not on the overall follow-up. None of the improvement was clinically significant in E1+E2 while it was significant in C1+C2 at 12 and 24 weeks. The improvement was statically significantly higher at 12 weeks in E1+C1 vs E2+C2 (p=0.008) and it was on the overall follow-up (0.024). It was clinically significant only in E1+C1 at 12 and 24 weeks.
2019 Lidman	AHA		No statistical analysis was made on GAS. Both E1 and C1 groups reached a $\geq 0$ raw median GAS score at 12 and 18 weeks. E2 and C2 did not.
			No statically significant difference was found between E+C1 vs C2 in AHA from baseline to year 4. AHA's MCID is not established.

# TABLEAU 8 : FOREST-PLOT ACTIVITE, OBJECTIF PRINCIPAL, EN EXCLUANT LES ETUDE A HAUT RISQUE DE BIAIS

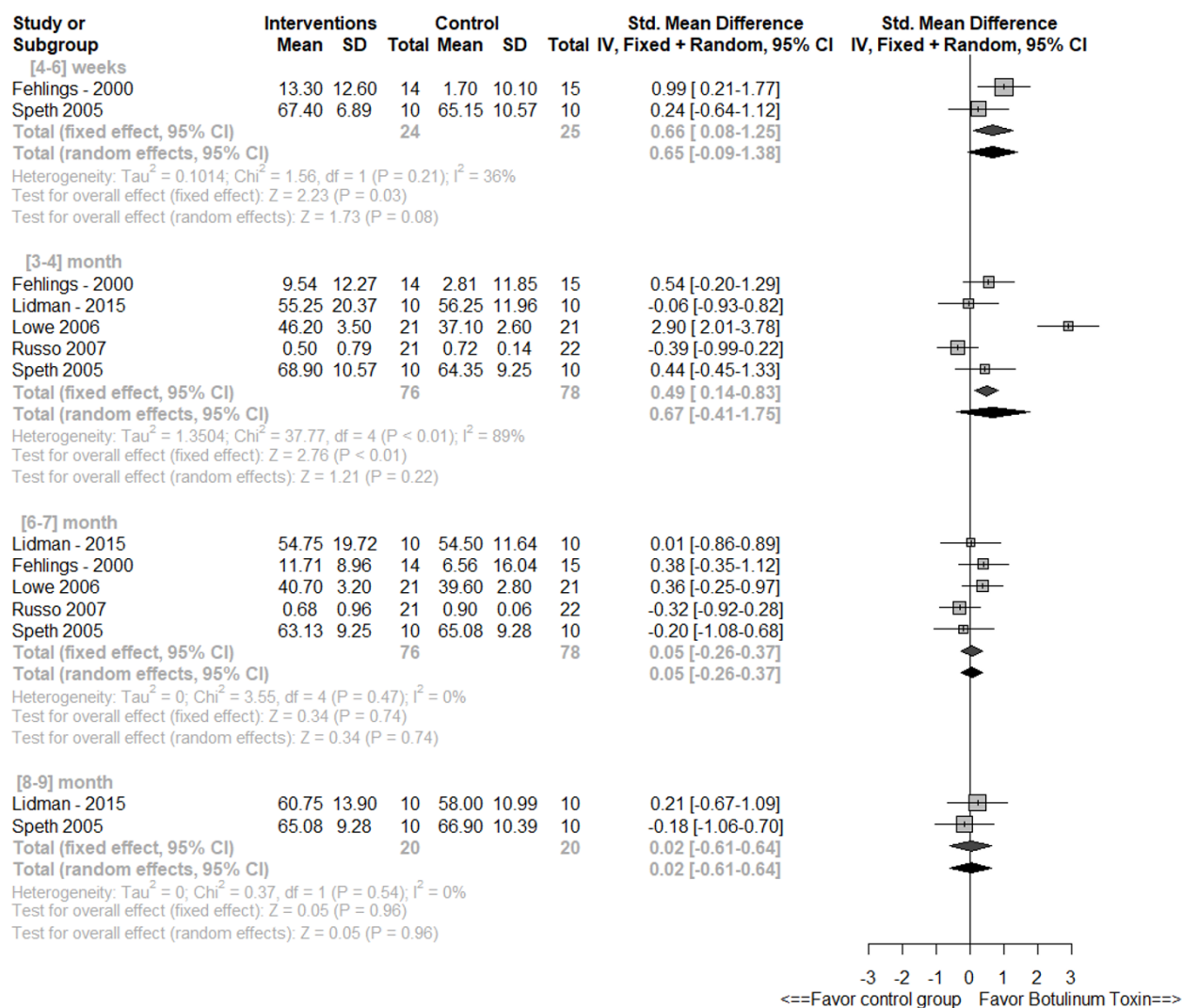


Tableau 8, Forest-Plot des échelles d'activité utilisées en objectif principal après exclusion des études à haut risque de biais

# TABLEAU 9 : FOREST-PLOT ACTIVITE, OBJECTIF PRINCIPAL, EN INCLUANT LES ETUDES A HAUT RISQUE DE BIAIS

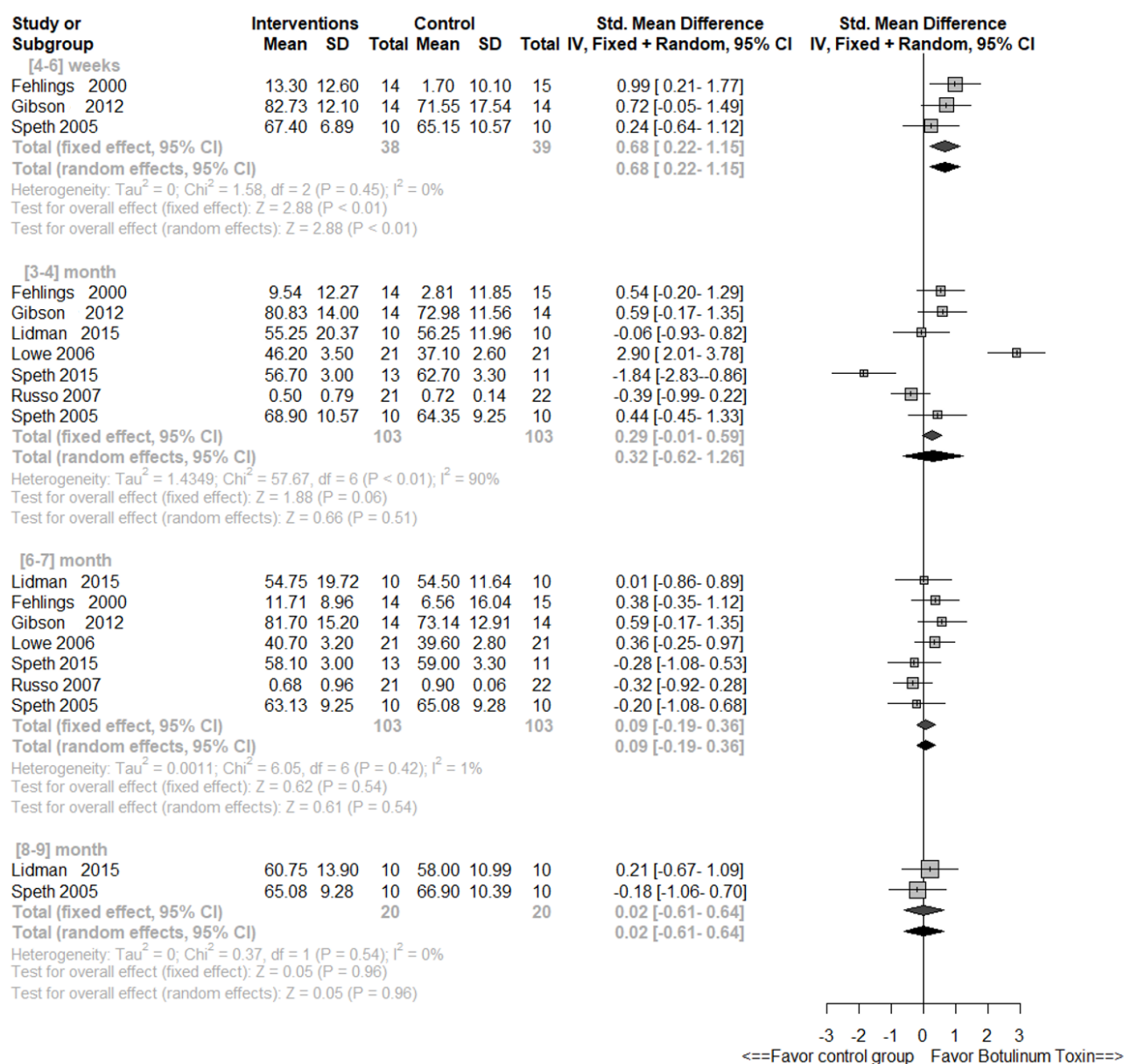


Tableau 9, Forest plot des échelles d'activité utilisées en objectif principal en prenant en compte les études à haut risque de biais



## TABLEAU 10 : FOREST-PLOT PARTICIPATION, COPM-P, EN EXCLUANT LES ETUDES A HAUT RISQUE DE BIAIS

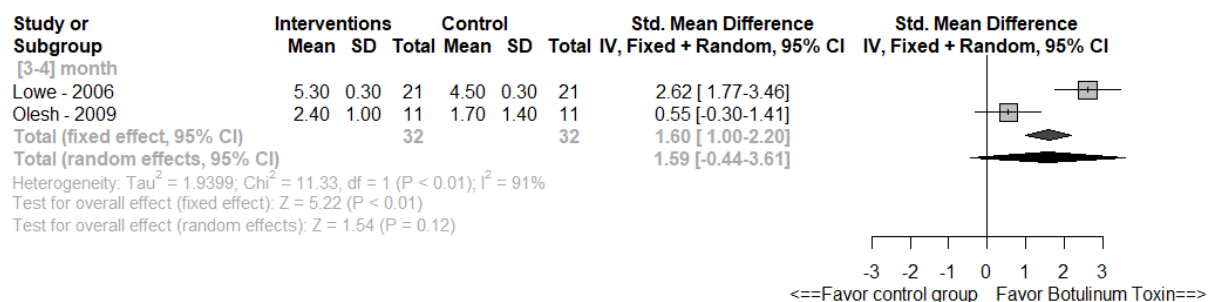


Tableau 10, Forest-Plot des échelles de participation, COPM-P en excluant les études à haut risque de biais

## TABLEAU 11 : FOREST-PLOT PARTICIPATION, COPM-P, EN INCLUANT LES ETUDES A HAUT RISQUE DE BIAIS

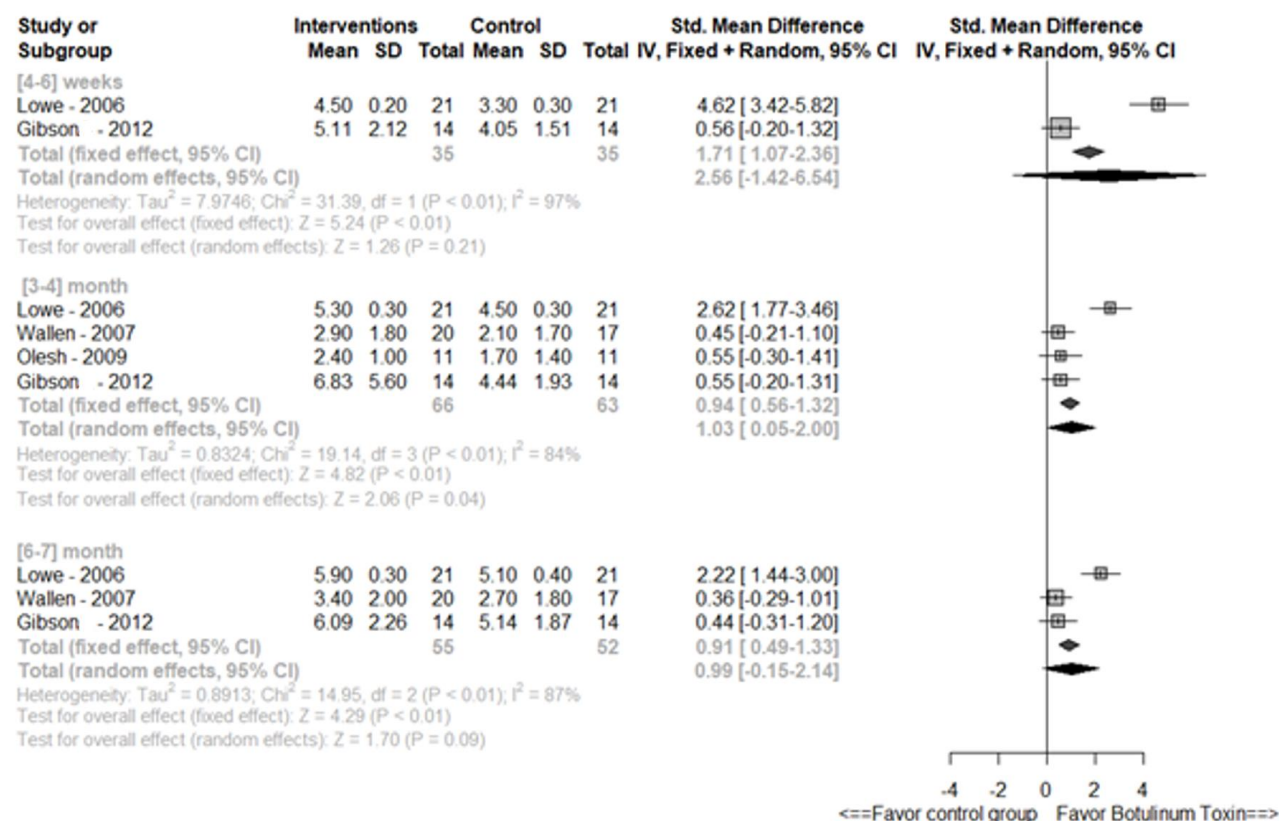


Tableau 11, Forest-Plot des échelles de participation, COPM-Performance en incluant les études à haut risque de biais

## TABLEAU 12 : FOREST-PLOT PARTICIPATION, COPM-S, EN EXCLUANT LES ETUDES A HAUT RISQUE DE BIAIS

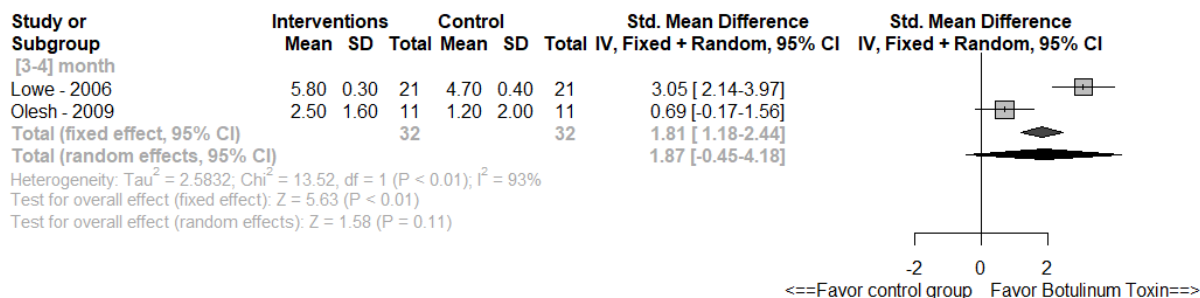


Tableau 12, Forest-Plot des échelles de participation, COPM-Performance en excluant les études à haut risque de biais

## TABLEAU 13 : FOREST-PLOT PARTICIPATION, COPM-S, EN INCLUANT LES ETUDES A HAUT RISQUE DE BIAIS

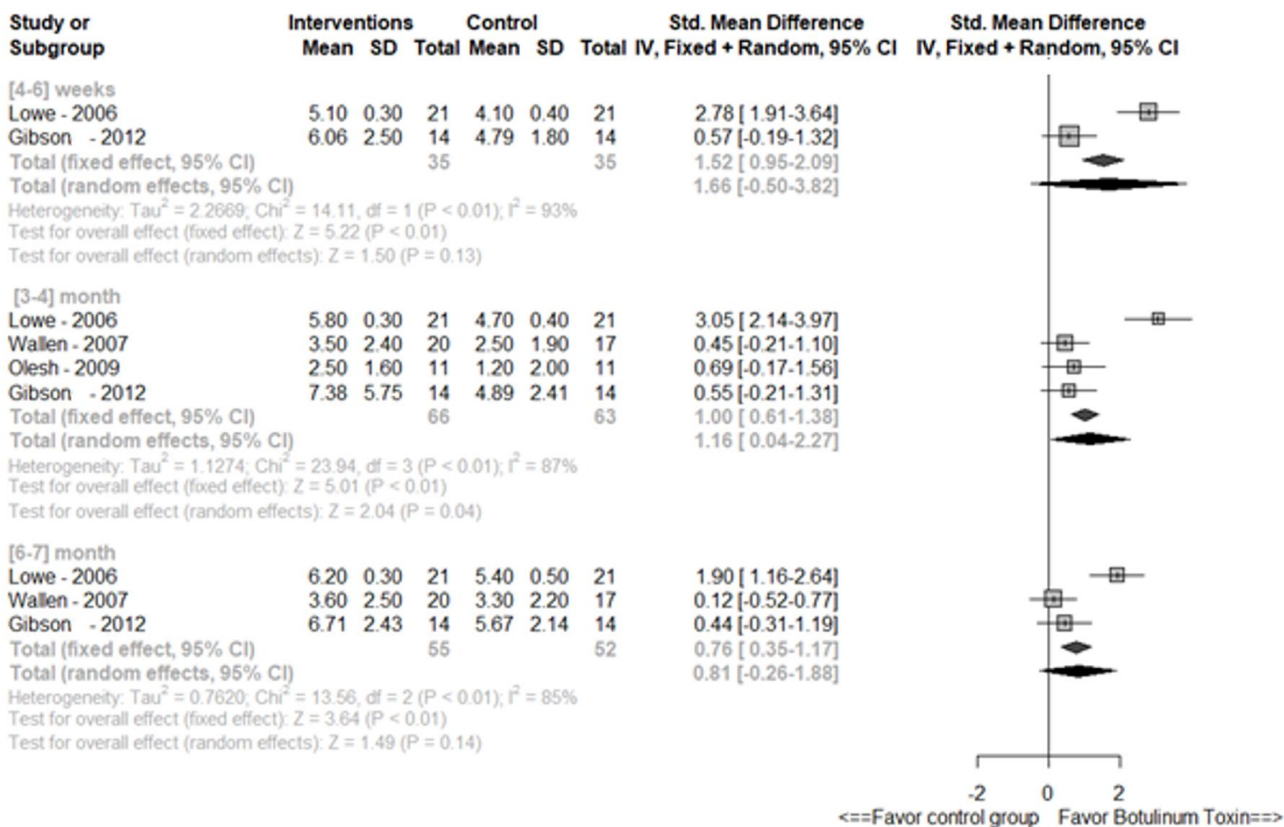


Tableau 13, Forest-Plot des échelles de participation, COPM-Performance en incluant les études à haut risque de biais

## TABLEAU 14 : FOREST-PLOT GAS, OBJECTIF PRINCIPAL, EN EXCLUANT LES HAUTS RISQUES DE BIAIS

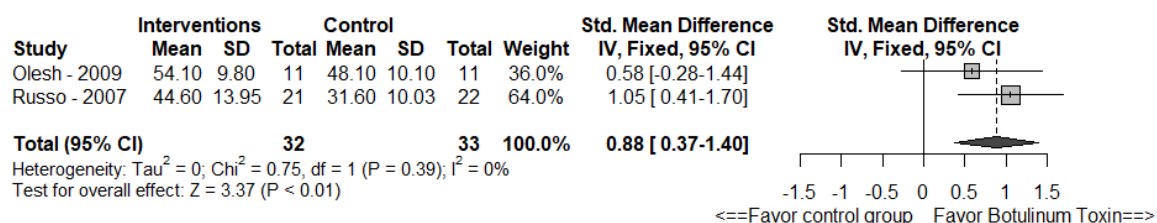


Tableau 14, Forest plot des échelles d'atteinte d'objectif, GAS, objectif principal en excluant les études à haut risque de biais (analyse à 3-4 mois uniquement)

## TABLEAU 15 : FOREST-PLOT GAS, OBJECTIF PRINCIPAL, EN INCLUANT LES HAUTS RISQUES DE BIAIS

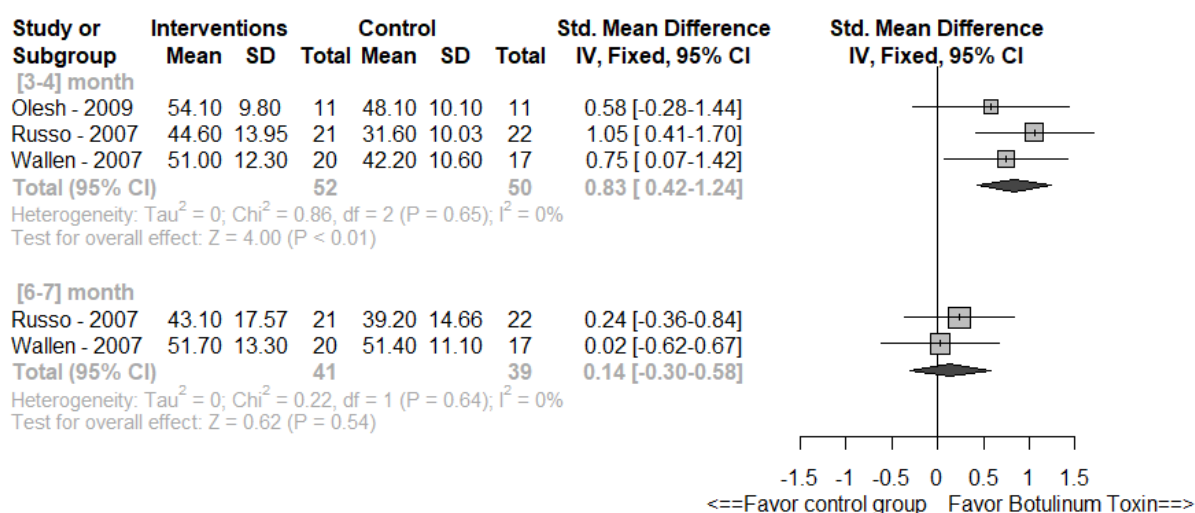


Tableau 15, Forest plot des échelles d'atteinte d'objectif, GAS, objectif principal en incluant les études à haut risque de biais

# TABLEAU 16 : FOREST-PLOT GAS UTILISEES EN OBJECTIF PRINCIPAL ET SECONDAIRE, EN EXCLUANT LES HAUTS RISQUES DE BIAIS

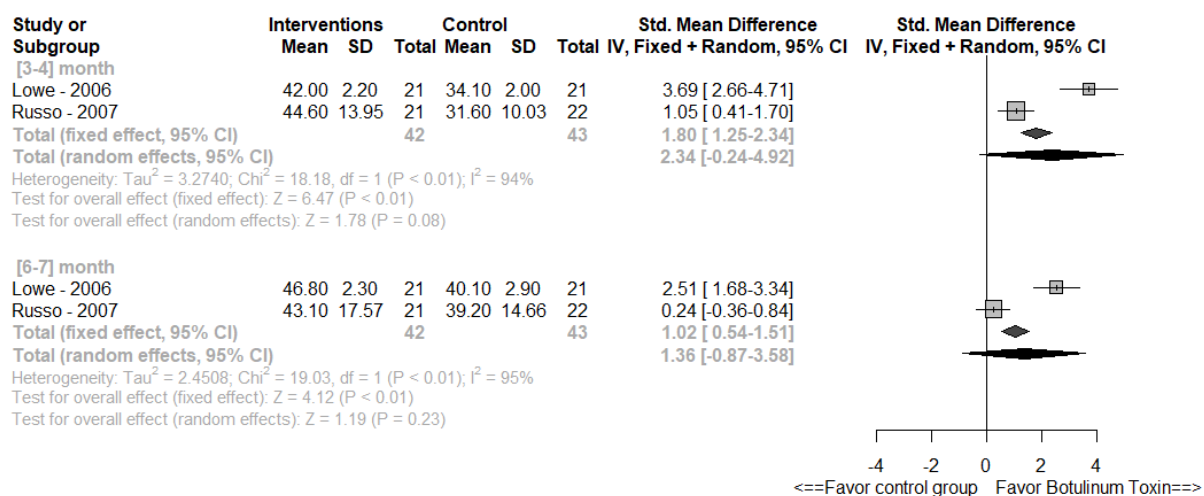


Tableau 16, Forest plot des échelles d'atteinte d'objectif, GAS, objectif principal et secondaire, en excluant les études à haut risque de biais

# TABLEAU 17 : FOREST-PLOT GAS UTILISEES EN OBJECTIF PRINCIPAL ET SECONDAIRE, EN INCLUANT LES HAUTS RISQUES DE BIAIS

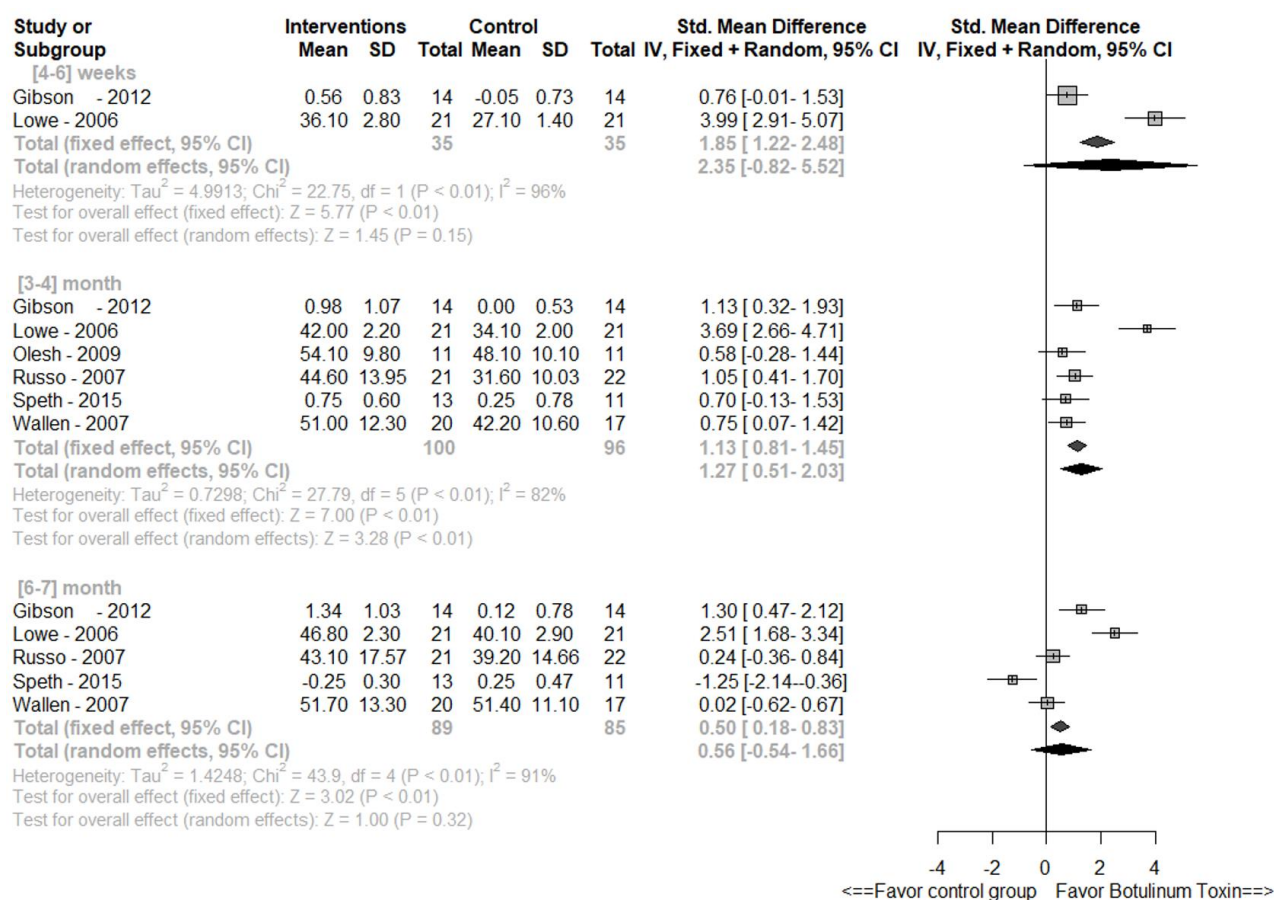


Tableau 17, Forest plot des échelles d'atteinte d'objectif, GAS, objectif principal et secondaire, en incluant les études à haut risque de biais

FIGURE 1 : FLOW CHART



**PRISMA 2009 Flow Diagram**

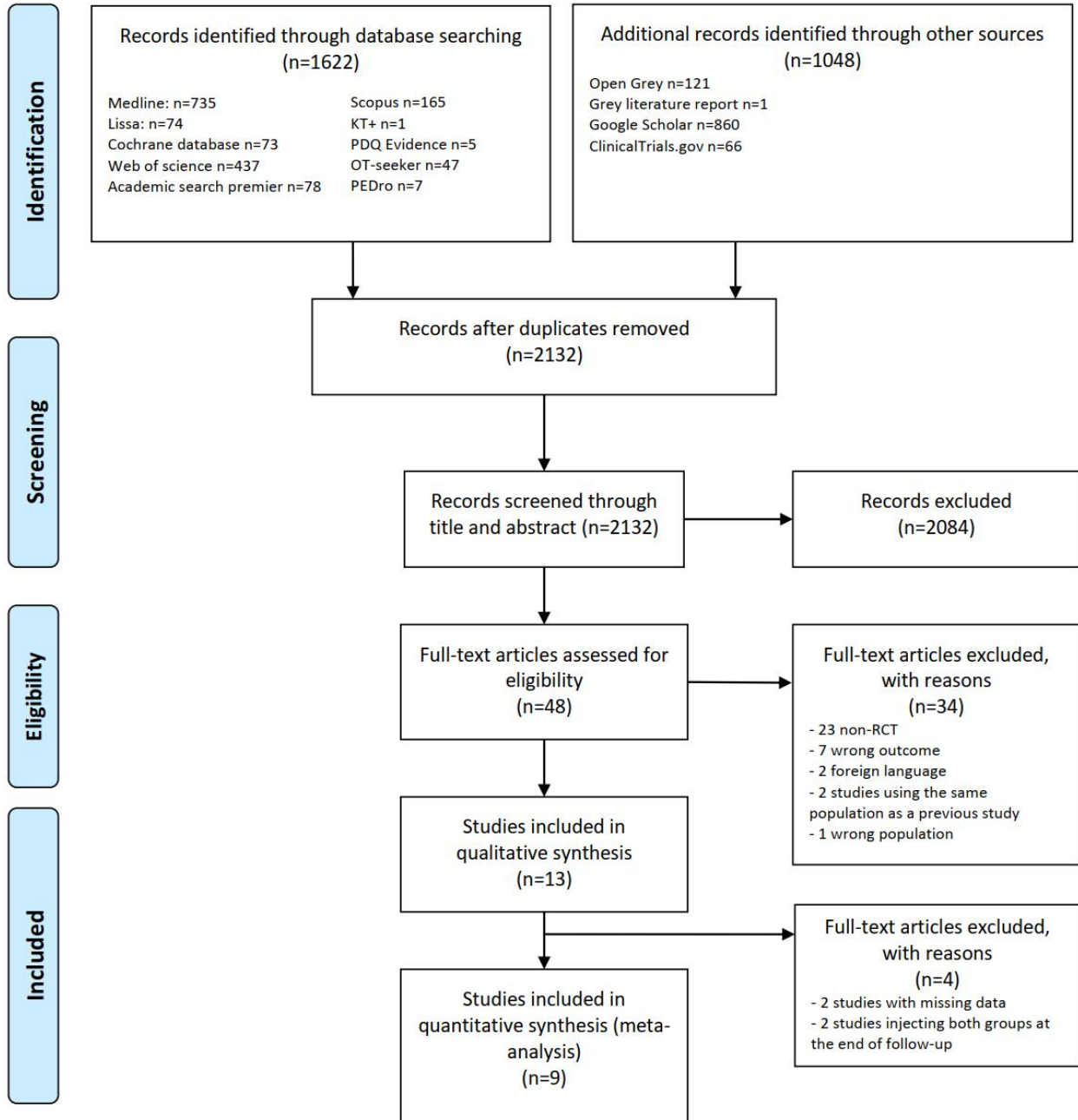


Figure 1, PRISMA flow-diagram

## FIGURE 2 : ANALYSE DES BIAIS, TOUS OBJECTIFS CONFONDUS

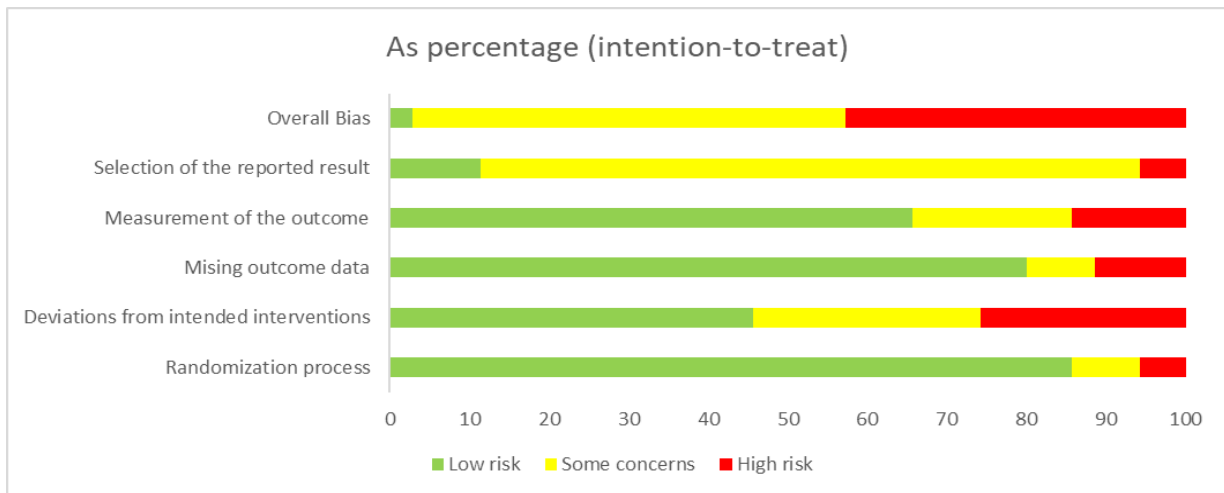


Figure 2, analyse de biais, tous objectifs confondus

# FIGURE 3 : ANALYSE DES BIAIS, OBJECTIF PRINCIPAL

Study ID	Primary outcome		Outcome	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
	Experimental	Comparator							
2000 Fehlings	BTX + OT	OT	QUEST	+	?	+	+	?	!
2005 Speth	BTX + OT + PT	OT + PT	Melbourne	?	+	+	+	?	!
2006 Lowe	BTX + OT	OT	QUEST	+	+	+	+	?	!
2007 Lowe	BTX	Delayed BTX	QUEST	+	+	+	+	?	!
2007 Russo	BTX + OT	OT	AMPS & GAS	+	?	+	+	?	!
2007 Wallen	BTX + OT or BTX alone	OT or control	COPM + GAS	+	-	-	?	?	-
2009 Olesh	Repeated BTX + OT	OT	GAS	+	?	+	?	-	-
2012 Gibson	BTX + OT / BTX + OT + RT	OT	QUEST	?	-	?	+	?	-
2012 Koman	BTX	Placebo injection	Melbourne score	+	?	+	+	?	!
2014 Ferrari	BTX	Placebo	AHA	+	+	+	+	?	!
2015 Lidman	Repeated BTX	OT alone	AHA	+	+	+	+	+	+
2015 Speth	BTX+ BITT / BTX alone	BITT alone / control	AHA	-	-	+	+	+	-
2019 Lidman	long term BTX + OT	OT / reference group	AHA	-	-	+	-	+	-

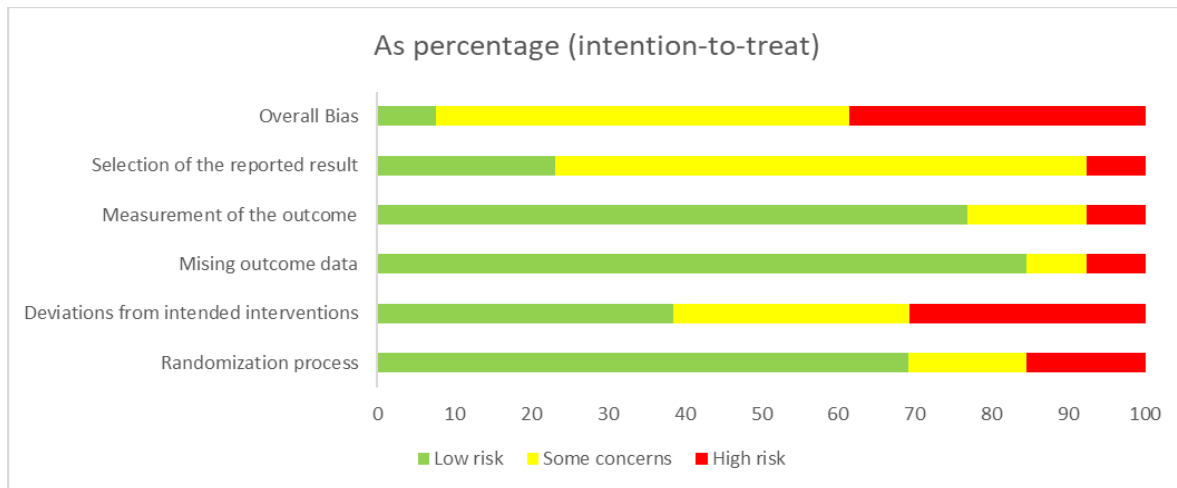


Figure 3, Analyse de biais, objectif principal



# FIGURE 4 : ANALYSE DES BIAIS, OBJECTIFS SECONDAIRES

Study ID	Secondary outcomes		Outcome	Risk of Bias					
	Experimental	Comparator		Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
2000 Fehlings	BTX + OT	OT	PEDI	+	?	+	-	?	-
2005 Speth	BTX + OT + PT	OT + PT	PEDI	?	+	+	-	?	-
2006 Lowe	BTX + OT	OT	GAS (family and therapist)	+	+	+	+	?	!
2006 Lowe	BTX + OT	OT	COPM	+	+	+	+	?	!
2006 Lowe	BTX + OT	OT	PEDI	+	+	+	-	?	-
2007 Lowe	BTX + OT	delayed BTX + OT	GAS (family and therapist)	+	+	+	+	?	!
2007 Lowe	BTX + OT	delayed BTX + OT	COPM	+	+	+	+	?	!
2007 Lowe	BTX + OT	delayed BTX + OT	PEDI	+	+	+	+	?	!
2007 Russo	BTX + OT	OT	PEDI & PedsQL	+	?	+	-	?	-
2007 Russo	BTX + OT	OT	GAS	+	?	+	+	-	-
2007 Wallen	BTX + OT or BTX alone	OT alone or control	Melbourne	+	-	-	+	?	-
2007 Wallen	BTX + OT or BTX alone	OT alone or control	QUEST	+	-	-	+	?	-
2007 Wallen	BTX + OT or BTX alone	OT alone or control	PEDI	+	-	-	?	?	-
2009 Olesh	Repeated BTX + OT	OT	COPM	+	?	+	?	?	!
2009 Olesh	repeated BTX + OT	OT	QUEST	+	?	+	+	?	!
2009 Olesh	repeated BTX + OT	OT	PDMS-FM	+	?	+	+	?	!
2012 Gibson	BTX + OT / BTX + OT + RT	OT	GAS	+	-	?	?	?	-
2012 Gibson	BTX + OT / BTX + OT + RT	OT	COPM	+	-	?	?	?	-
2014 Ferrari	BTX	Placebo	PEDI	+	+	+	+	?	!
2014 Ferrari	BTX	Placebo	GAS	+	+	+	+	?	!
2014 Ferrari	BTX	Placebo	ABILHAND-Kids	+	+	+	+	?	!
2015 lidman	Repeated BTX + OT	OT	COPM	+	+	+	?	+	!

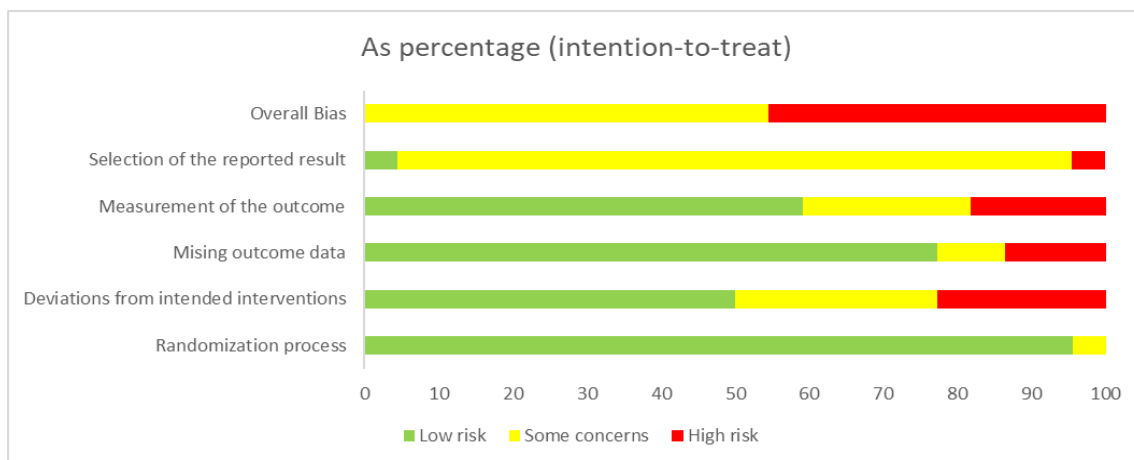


Figure 4, Analyse de biais, objectifs secondaires

## FIGURE 5 : BAUJAT PLOT, ECHELLES D'ACTIVITE UTILISEES EN CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL A 3-4 MOIS

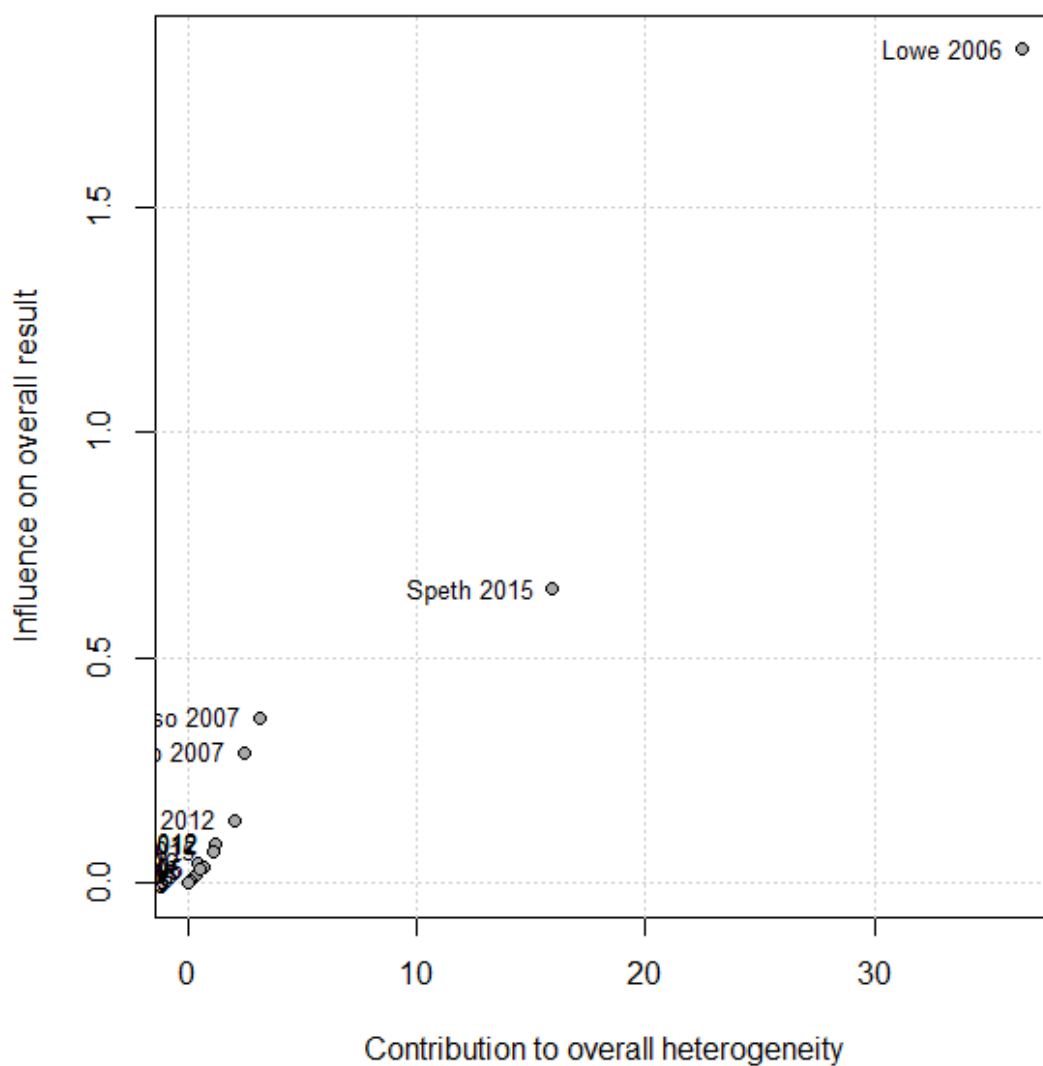


Figure 5, Baujat plot, échelles d'activité utilisées en critère de jugement principal à 3-4 mois. Contribution quantitative à l'hétérogénéité de Speth 2015 et Lowe 2006. Une contribution qualitative à l'hétérogénéité se serait trouvée dans l'angle inférieur droit du diagramme.

## FIGURE 6 : FUNNEL PLOT A 3-4 MOIS

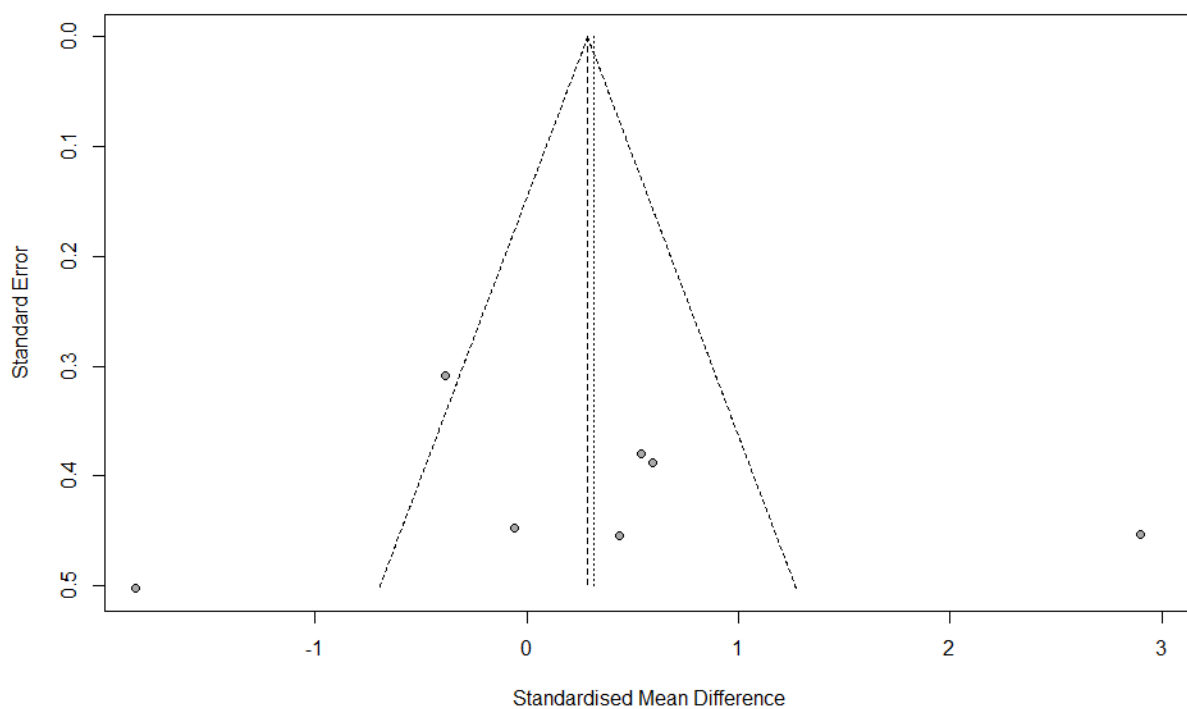


Figure 6, Analyses supplémentaires, Funnel-plot à 3-4 mois. Pas de biais de publication.

## FIGURE 7 : FUNNEL PLOT A 6-7 MOIS

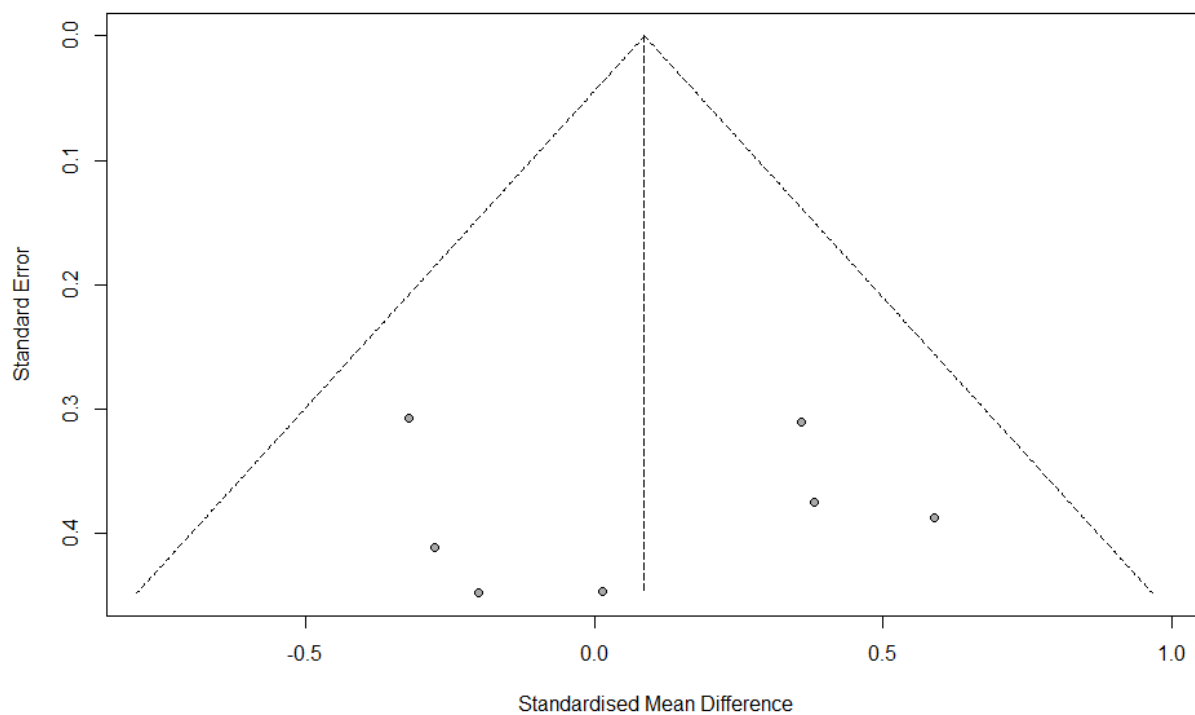


Figure 7, Analyses supplémentaires, Funnel plot à 6-7 mois. Pas de biais de publication.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BERARD C. La paralysie cérébrale de l'enfant, guide de la consultation. 2ème édit. Lyon: Sauramps médical; 2010.
2. Arnaud C, Julsen Hollung S, Himmelmann K. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE), scientific report 1998-2018. 2019;
3. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(SUPPL. 2):8–14.
4. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Internet]. 2001. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf>
5. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr* 2017;5(February):1–10.
6. Center of disease Control. Data and Statistics for Cerebral Palsy [Internet]. 2019; Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html>
7. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. WHO Libr Cat Publ data [Internet] 2001; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf>
8. Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms - for the clinician. *Front Neurol* 2010;MAR(December):1–10.
9. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle and Nerve* 2005;31(5):535–51.
10. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle and Nerve* 2005;31(5):552–71.
11. Chaleat-Valayer E, Bard-Pondarre R, Bernard JC, Roumenoff F, Lucet A, Denis A, et al. Upper limb and hand patterns in cerebral palsy: Reliability of two new classifications. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet] 2017;21(5):754–62. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.1332>

12. Chaléat-Valayer E. Evaluation multidimensionnelle dans les indications et bénéfices des injections de toxine botulique chez l'enfant paralysé cérébral. 2018;
13. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall AM, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(7):549–54.
14. Krumlinde-sundholm L. Information for users The Mini-Manual Ability Classification System. 2013;Available from: [http://www.macs.nu/files/Mini-MACS\\_English\\_2016.pdf](http://www.macs.nu/files/Mini-MACS_English_2016.pdf)
15. Koman LA, Williams RMM, Evans PJ, Richardson R, Naughton MJ, Passmore L, et al. Quantification of upper extremity function and range of motion in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(12):910–7.
16. Chukwukere Ogoke C. *Clinical Classification of Cerebral Palsy*. Intech 2016;i:13.
17. Wagner L V., Davids JR. Assessment tools and classification systems used for the upper extremity in children with cerebral palsy. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(5):1257–71.
18. Cook CE. Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. *J Man Manip Ther* 2008;16(4):82E-83E.
19. Arnould C, VanDerveilDe L, Batcho CS, Penta M, Thonnard JL. Can manual ability be measured with a generic ABILHAND scale? A cross-sectional study conducted on six diagnostic groups. *BMJ Open* 2012;2(6):1–10.
20. Bard R, Chaléat-Valayer E, Combey A, Bleu PE, Perretant I, Bernard JC. Upper limb assessment in children with cerebral palsy: Translation and reliability of the French version for the Melbourne unilateral upper limb assessment (test de Melbourne). *Ann Phys Rehabil Med* 2009;52(4):297–310.
21. Cusick A, Vasquez M, Knowles L, Wallen M. Effect of rater training on reliability of Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function scores. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(1):39–45.

22. DeMatteo C, Law M, Russell D, Pollock N, Rosenbaum P, Walter S. Quality of Upper Extremity Skills Test [Internet]. 1992. Available from: [https://slpemad.files.wordpress.com/2015/06/1992\\_quest\\_manual.pdf](https://slpemad.files.wordpress.com/2015/06/1992_quest_manual.pdf)
23. Klingels K, De Cock P, Desloovere K, Huenaerts C, Molenaers G, Van Nuland I, et al. Comparison of the Melbourne assessment of unilateral upper limb function and the quality of upper extremity skills test in hemiplegic CP. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(12):904–9.
24. Law M, Baptiste S, Mccoll M, Opzoomer A, Polatajko H, Pollock N. The Canadian Occupational Performance Measure: An Outcome Measure for Occupational Therapy. *Can J Occup Ther* 1990;57(2):82–7.
25. Krasny-Pacini A, Hiebel J, Pauly F, Godon S, Chevignard M. Goal Attainment Scaling in rehabilitation: A literature-based update. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet] 2013;56(3):212–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2013.02.002>
26. Wall SA, Chait LA, Temlett JA, Perkins B, Hillen G, Becker P. Botulinum A chemodenervation: a new modality in cerebral palsied hands. *Br J Plast Surg* 1993;46(8):703–6.
27. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1).
28. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd RN. Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy: A meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(1).
29. Andringa A, van de Port I, van Wegen E, Ket J, Meskers C, Kwakkel G. Effectiveness of Botulinum Toxin Treatment for Upper Limb Spasticity Poststroke Over Different ICF Domains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet] 2019;100(9):1703–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.01.016>
30. Marque P, Denis A, Gasq D, Chaleat-Valayer E, Yelnik A, Colin C, et al. Botuloscope: 1-year follow-up of upper limb post-stroke spasticity treated with botulinum toxin. *Ann Phys Rehabil Med* 2019;62(4):207–13.
31. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de

bonne pratique : Traitements médicamenteux de la spasticité. 2009;1–16.

32. Koman LA, Smith BP, Williams R, Richardson R, Naughton M, Griffin L, et al. Upper extremity spasticity in children with cerebral palsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the short-term outcomes of treatment with botulinum a toxin. *J Hand Surg Am* [Internet] 2013;38(3):435-446.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.12.019>
33. Ferrari A, Maoret AR, Muzzini S, Alboresi S, Lombardi F, Sgandurra G, et al. A randomized trial of upper limb botulinum toxin versus placebo injection, combined with physiotherapy, in children with hemiplegia. *Res Dev Disabil* [Internet] 2014;35(10):2505–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2014.06.001>
34. Speth L, Janssen-Potten Y, Rameckers E, Defesche A, Winkens B, Becher J, et al. Effects of botulinum toxin A and/or bimanual task-oriented therapy on upper extremity activities in unilateral Cerebral Palsy: A clinical trial. *BMC Neurol* [Internet] 2015;15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0404-3>
35. Lidman G, Nachemson A, Peny-Dahlstrand M, Himmelmann K. Botulinum toxin A injections and occupational therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(8):754–61.
36. Lidman GRM, Nachemson AK, Peny-Dahlstrand MB, Himmelmann KME. Long-term effects of repeated botulinum neurotoxin A, bimanual training, and splinting in young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2020;62(2):252–8.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. 2009;6(7).
38. Masson J, GELIS A. Effects on activity and participation of botulinum toxin on the upper limb of the cerebral palsied patient, a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials - study protocol [Internet]. 2020; Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=192510](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=192510)
39. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet] 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

40. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14(1):1–13.
41. Poelman T. Comment interpréter une différence moyenne standardisée (DMS) ? *2014;13:2014*.
42. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. *Etat des lieux* 2013;192.
43. Wallen M, O’Flaherty SJ, Waugh MCA. Functional Outcomes of Intramuscular Botulinum Toxin Type A and Occupational Therapy in the Upper Limbs of Children With Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(1):1–10.
44. Gibson KN. The functional benefit and peripheral and central pathway changes derived from resistance training augmented with botulinum toxin A for the upper limb in children with spastic hemiplegia. 2012;(September).
45. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000;137(3):331–7.
46. Speth LAWM, Leffers P, Janssen-Potten YJM, Vles JSH. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: A randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(7):468–73.
47. Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(3):170–5.
48. Lowe K, Novak I, Cusick A. Repeat injection of botulinum toxin A is safe and effective for upper limb movement and function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(11):823–9.
49. Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: A single-blind, randomized, controlled trial.



Pediatrics 2007;119(5).

50. Olesch CA, Greaves S, Imms C, Reid SM, Graham HK. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: A randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(1):79–86.
51. James S, Ziviani J, Boyd R. A systematic review of activities of daily living measures for children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(3):233–44.
52. Louwers A. Effective use of the assisting hand in adolescents with cerebral palsy, Doctoral Thesis, University of Amsterdam. 2018.
53. Tuntland H, Aaslund MK, Langeland E, Espehaug B, Kjekken I. Psychometric properties of the Canadian occupational performance measure in home-dwelling older adults. *J Multidiscip Healthc* 2016;9:411–23.
54. Wuang YP, Su CY, Huang MH. Psychometric comparisons of three measures for assessing motor functions in preschoolers with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2012;56(6):567–78.
55. Iyer L V., Haley SM, Watkins MP, Dumas HM. Establishing minimal clinically important differences for scores on the pediatric evaluation of disability inventory for inpatient rehabilitation. *Phys Ther* 2003;83(10):888–98.
56. Vetter TR, Bridgewater CL, Jr GM. An observational study of patient versus parental perceptions of health-related quality of life in children and adolescents with a chronic pain condition: who should the clinician believe? 2012;1–12. Available from: <http://www.hqlo.com/content/10/1/85>
57. Law M, Cadman D, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, DeMatteo C. Neurodevelopmental Therapy and Upper-Extremity Inhibitive Casting for Children with Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 1991;33(5):379–87.
58. Gilmore R, Sakzewski L, Boyd R. Upper limb activity measures for 5- to 16-year-old children with congenital hemiplegia: A systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(1):14–21.



## ANNEXES

### ANNEXE 1 : MACS

*Annexe supprimée du texte en ligne pour des raisons de droit d'auteur.*

Annexe 1, MACS

## ANNEXE 2 : MODIFIED HOUSE FUNCTIONAL CLASSIFICATION SYSTEM

*Annexe supprimée du texte en ligne pour des raisons de droit d'auteur.*

Annexe 2, Modified House Functional Classification System

*Annexe supprimée du texte en ligne pour des raisons de droit d'auteur.*

## ANNEXE 3 : ABILHAND-KIDS, FORMULAIRE DE PASSASSION

*Annexe supprimée du texte en ligne pour des raisons de droit d'auteur.*

Annexe 3, ABILHAND-Kids, Formulaire de passassion

## ANNEXE 4 : TEST DE MELBOURNE

*Annexe supprimée du texte en ligne pour des raisons de droit d'auteur.*

Annexe 4, Test de Melbourne, items explorés

## ANNEXE 5 : DOMAINES DU QUEST

*Annexe supprimée du texte en ligne pour des raisons de droit d'auteur.*

Annexe 5, Test QUEST, domaines explorés



Le classeur était divisé en trois parties :

1. **Descriptif des caractéristiques de base de la population** : âge, sexe, poids, typologie et forme topographique de paralysie cérébrale, classifications de Zancolli, de House, GMFCS, MACS, MAS, Tardieu, ROM, dynamométrie) avec scores fonctionnels à T0 (Melbourne, AHA, ABILHAND-Kids, PDMS, COPM, PEDI, QUEST, AMPS, GAS, PedsQL, self-concept)
2. **Descriptif de l'intervention** : type de toxine, concentration, dose totale injectée, dose totale moyenne et dose par muscle, timing des injections, sites des injections, nombre moyen de muscles injectés, technique de repérage et d'analgésie, protocole de rééducation, d'auto-rééducation
3. **Mesure des critères de jugement aux différents temps des études** : un regroupement par période significatives a été effectué :
  - 2 à 4 semaines : début théorique d'efficacité de la toxine
  - 4 à 6 semaines : pic théorique d'efficacité
  - 3 à 4 mois : fin théorique d'efficacité, période classique de réinjection chez l'adulte
  - 6 à 7 mois : durée théorique maximale après laquelle on peut encore trouver une efficacité, période classique de réinjection chez l'enfant
  - 8 à 9 mois : suivi tardif ou après réinjection
  - 12 mois, 18 mois, 24 mois, 30 mois et 3 ans quand ces données étaient disponibles.

## ANNEXE 8 : ANALYSE DE SENSIBILITE : POIDS RELATIF DES ETUDES SUR LA MESURE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL (EFFET DE LA TOXINE SUR LES ECHELLES D'ACTIVITE) A 3-4 MOIS AVANT EXCLUSION KOMAN 2013

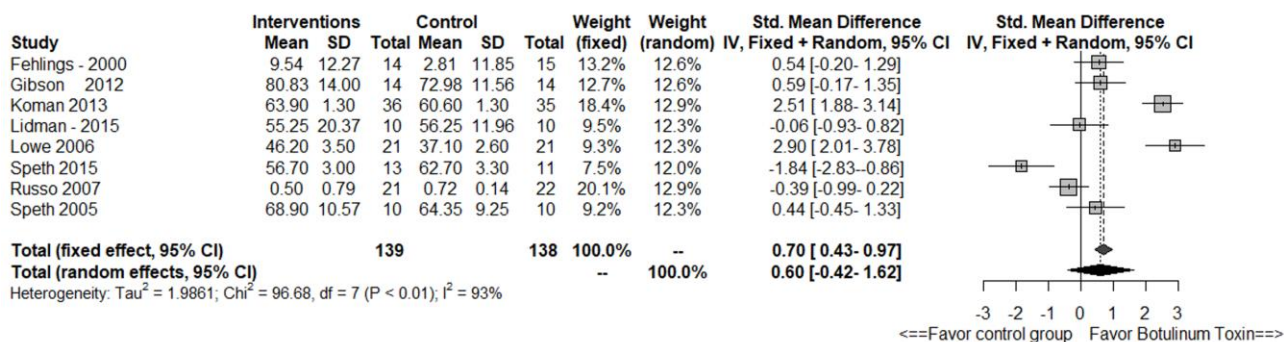


Figure 8, analyse de sensibilité, poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 3-4 mois avant exclusion de Koman 2013

## ANNEXE 9 : ANALYSE DE SENSIBILITE : POIDS RELATIF DES ETUDES SUR LA MESURE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL (EFFET DE LA TOXINE SUR LES ECHELLES D'ACTIVITE) A 6-7 MOIS AVANT EXCLUSION KOMAN 2013

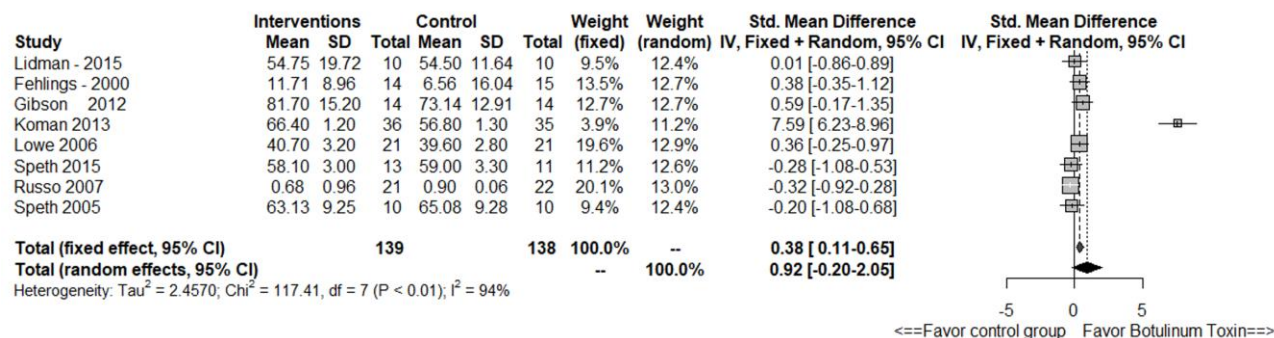


Figure 9, analyse de sensibilité, poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 6-7 mois avant exclusion de Koman 2013

## ANNEXE 10 : ANALYSE DE SENSIBILITE : POIDS RELATIF DES ETUDES SUR LA MESURE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL (EFFET DE LA TOXINE SUR LES ECHELLES D'ACTIVITE) A 3-4 MOIS APRES EXCLUSION KOMAN 2013

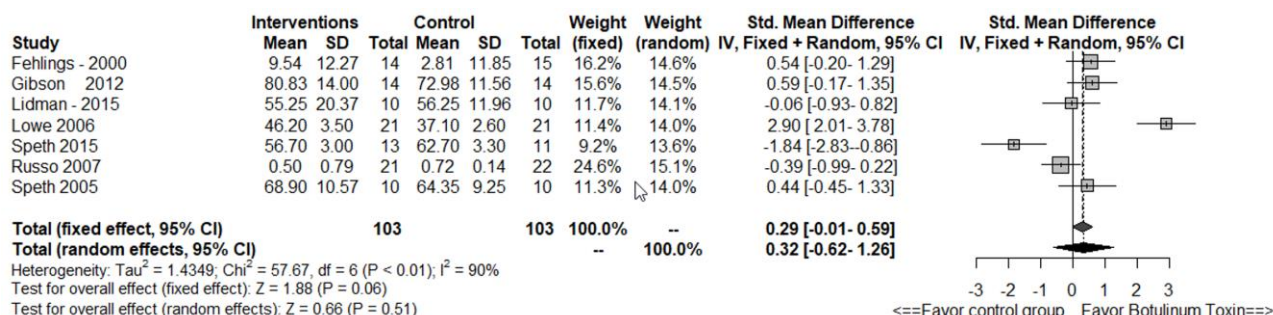


Figure 10, analyse de sensibilité, poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 3-4 mois après exclusion de Koman 2013

## ANNEXE 11 : ANALYSE DE SENSIBILITE : POIDS RELATIF DES ETUDES SUR LA MESURE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL (EFFET DE LA TOXINE SUR LES ECHELLES D'ACTIVITE) A 6-7 MOIS APRES EXCLUSION KOMAN 2013

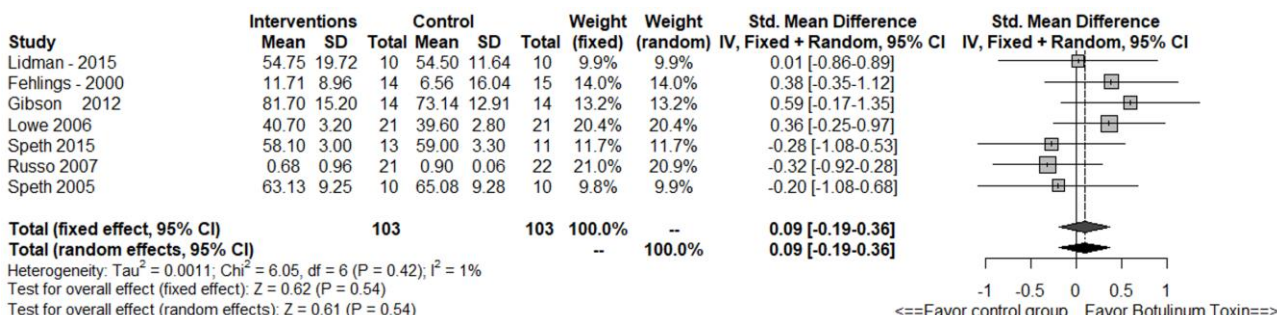


Figure 11, analyse de sensibilité, poids relatif des études sur la mesure de l'objectif principal (effet de la toxine sur les échelles d'activité) à 6-7 mois après exclusion de Koman 2013

## ANNEXE 12 : NIVEAUX DE PREUVE SCIENTIFIQUE HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>	<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés de forte puissance ;</li> <li>- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;</li> <li>- analyse de décision fondée sur des études bien menées.</li> </ul>
<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>	<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- essais comparatifs randomisés de faible puissance ;</li> <li>- études comparatives non randomisées bien menées ;</li> <li>- études de cohortes.</li> </ul>
<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>	<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- études cas-témoins.</li> </ul> <p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- études comparatives comportant des biais importants ;</li> <li>- études rétrospectives ;</li> <li>- séries de cas ;</li> <li>- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).</li> </ul>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## RESUME :

**Contexte :** Les injections intramusculaires de toxine botulique (TB) sont utilisées depuis 30 ans sur le membre supérieur (MS) des paralysés cérébraux, avec une efficacité connue sur la déficience mais incertaine sur l'activité et la participation.

**Objectifs :** Evaluer l'efficacité de la TB sur l'activité et la participation de l'enfant et de l'adulte paralysé cérébral dans le traitement de la spasticité et de la dystonie du MS.

**Sources de données :** Les bases de données Pubmed, Cochrane database, Scopus, Academic Search Premier, Lissa, KT+, PDQ Evidence, OT-seeker, PEDro, ClinicalTrials.gov, Web of science, Opengrey, Grey Littérature report, Google scholar, ont été interrogées, en date du 04/04/20.

**Sélection des études :** ont été retenus les essais contrôlés randomisés incluant des paralysés cérébraux enfants ou adultes, spastiques ou dystoniques, comparant une ou plusieurs injections de TB à un placebo ou à des thérapies conventionnelles grâce à des échelles d'activité et de participation validées.

**Extraction des données :** l'analyse des biais a été effectuée grâce à l'outil Rob-2. Les moyennes, médianes, écarts types, déviations standard de chaque échelle aux différents temps de suivi ont été extraits pour une analyse qualitative et quantitative, dans des tableaux spécialement créés pour la revue.

**Synthèse des données :** 13 études ont été incluses pour analyse qualitative et 9 pour analyse quantitative.

**Conclusion :** Preuve de niveau 1 chez le paralysé cérébral enfant d'une amélioration non significative des échelles d'activité du MS avec une ampleur modérée à 4-6 semaines et 3-4 mois et des échelles de participation avec une ampleur d'effet importante à 4-6 semaines et 3-4 mois, importante à 6-7 mois pour la COPM-P et modérée pour la COPM-S.

## MOTS CLES :

Paralysie cérébrale, toxine botulique, membre supérieur, activité, participation, classification internationale du fonctionnement