



HAL
open science

Apport des techniques de méta-analyses dans la prise en charge thérapeutique d'une population de MPR gériatrique.

Etienne Ojardias

► To cite this version:

Etienne Ojardias. Apport des techniques de méta-analyses dans la prise en charge thérapeutique d'une population de MPR gériatrique.. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSES036 . tel-04533910

HAL Id: tel-04533910

<https://theses.hal.science/tel-04533910>

Submitted on 5 Apr 2024

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.



N° d'ordre NNT : 2020LYSES036

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Jean Monnet

Ecole Doctorale N° 488
Sciences, Ingénierie, Santé

Spécialités de doctorat :

Discipline :

Pharmacologie/ Gériatrie/ Vieillesse / Médecine Physique et réadaptation /
Neuromotricité

Soutenue publiquement le 13/11/2020, par :

Etienne OJARDIAS

Apport des techniques de méta-analyses dans la prise en charge thérapeutique d'une population de MPR gériatrique

Devant le jury composé de :

Président désigné par le jury :

Marc Verny /*PU-PH/ gériatre/APHP*

Rapporteur

Isabelle Bonan /*PU-PH/ MPR/ CHU Rennes*

Rapporteur

Gaëtan Gavazzi /*PU-PH /gériatrie / CHU de Grenoble*

Invité

Laurent Bertoletti /*PU-PH/Médecine Vasculaire et Thérapeutique/CHU St Etienne*

Directeur de thèse

Pascal Giraux /*PU-PH/MPR/CHU St Etienne*

Co-Directeur

Thomas Celarier /*Pr associé/gériatrie/ CHU St Etienne*

Encadrant

Edouard Ollier /*Maître de conférences universitaire/ CHU St Etienne*

Invité et co-

encadrant

Avant-propos

Cette thèse a été préparée dans le Service de gériatrie clinique du CHU de St Etienne, dirigé par le Pr Thomas Celarier, et au sein de l'équipe INSERM DVH (Dysfonctions Vasculaires et de l'hémostase) du laboratoire SAINBIOSE dirigé par le Dr Laurence Vico.

Ce travail a été réalisé sous la direction du Pr Laurent Bertoletti, chef du service de médecine vasculaire et thérapeutique et du Pr Pascal Giroux, chef de service de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle, du CHU de St Etienne.

Ce travail a été encadré par le Dr Edouard Ollier, maître de conférences universitaire en biostatistiques, à l'unité de recherche clinique Innovation et Pharmacologie du CHU de St Etienne et par le Pr Thomas Celarier, chef de service de gériatrie clinique au CHU de St Etienne.

Résumé

Le but de cette thèse était de montrer l'intérêt des techniques de méta-analyse afin d'optimiser les thérapeutiques dans le domaine de la Médecine Physique et Réadaptation gériatrique. Cette approche s'est nourrie d'un premier travail de synthèse des connaissances disponibles, concernant la pharmacocinétique des benzodiazépines et les modifications liées à l'âge sur les principales molécules prescrites en Europe. Cette revue a jeté les bases du travail suivant de méta-analyse. Nous avons analysé les effets de l'âge sur la modification des paramètres pharmacocinétiques des benzodiazépines à l'aide d'une méta-régression. Nos résultats ont tout d'abord permis de préciser la rareté des données de pharmacologie des benzodiazépines chez les personnes âgées, bien que la population gériatrique soit la principale exposée à cette classe pharmacologique. En effet, seulement 0,8% des données étaient obtenues chez les plus de 75 ans sur une population de plus de 2500 patients. De plus, nous avons pu déterminer les modifications liées au vieillissement physiologique reflétées par une diminution significative de $-0,99$ mL/min/an de la clairance de l'Alprazolam et une augmentation de $+0,42$ h/an pour la demi-vie du Diazépam.

Dans une dernière partie, nous avons réalisé une méta-analyse basée sur un modèle afin de mesurer les effets dose-réponse de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité après AVC. S'il s'agit maintenant du traitement de première intention de la spasticité, des données claires pour améliorer l'ajustement des posologies et déterminer les temps de réinjection sont nécessaires. Le but de notre étude était de déterminer les doses optimales selon la cible choisie et la durée d'efficacité des différentes toxines botuliques rendues comparables par le modèle. Nous avons mis en évidence une efficacité similaire des différentes toxines à 5 semaines après injection mais une différence dans leurs durées d'action, suggérant l'absence de bioéquivalence entre ces produits.

Si les techniques de méta-analyses sont de plus en plus utilisées dans la littérature scientifique pour conforter le niveau de preuve des interventions thérapeutiques, elles peuvent également être utilisées pour résoudre des questions qui ne sont pas traitées par les études individuelles. Notre travail a ainsi permis de mettre en lumière l'effet du vieillissement sur la pharmacologie des benzodiazépines et pointe le paradoxe de l'absence de données chez les patients les plus exposés en pratique courante. L'application des techniques de méta-analyse a aussi permis de préciser la taille et la durée de l'effet des toxines botuliques comme traitement de la spasticité après AVC, permettant de justifier des séquences thérapeutiques plus solides. Ces techniques s'adaptent parfaitement aux populations de médecine physique et réadaptation et de gériatrie qui sont difficilement incluables dans les essais thérapeutiques. Les méta-analyses sont un outil de choix pour démontrer un effet

dans les disciplines où des essais randomisés contrôlés de grande taille dédiés à ces populations sont difficiles à mettre en œuvre.

Mots clés : Méta-analyse ; Personne âgée ; Gériatrie ; Médecine Physique et Réadaptation ; Pharmacocinétique ; benzodiazépine ; AVC ; toxine botulique ;

Abstract

The aim of this thesis was to exemplify the benefit of pharmacological meta-analysis techniques applied to geriatric physical and rehabilitation medicine. This research was based on a first synthesis of the available knowledge concerning the pharmacokinetics of benzodiazepines and age-related changes on the main molecules prescribed in Europe. This synthesis laid the foundations for the meta-analysis work that followed. We analyzed the effects of age on the modification of benzodiazepine pharmacokinetic parameters using meta-regression. Our results clarified the lack of data regarding the pharmacology of benzodiazepines in the older people, although the geriatric population is the main population exposed to this pharmacological class. From a population of more than 2500 patients, only 0.8% of the data were obtained in subjects older than 75 years. In addition, we were able to determine changes related to physiological aging, reflected by a significant decrease of -0.99 ml/min/year in alprazolam clearance and an increase of $+0.42$ h/year in diazepam half-life.

In a final section, we performed a model-based meta-analysis to measure the dose-response effects of botulinum toxin in the treatment of spasticity after stroke. Clear data are still needed for this gold-standard treatment to improve dose-adjustment and determine re-injection times. The goal of our study was to determine optimal dosages based on target and duration of toxin efficacy. The model allows comparison between different botulinum toxins. We showed a similar efficacy of the different toxins at 5 weeks after injection but a difference in their duration of action, suggesting the lack of bioequivalence between them.

While meta-analysis techniques are increasingly used in the scientific literature to strengthen the level of evidence for therapeutic interventions, they can also be used to resolve questions that are not addressed by individual studies. Our work has highlighted the effect of aging on benzodiazepine pharmacology and reveals the paradox of the lack of data in patients most exposed in current practice. The application of meta-analytic techniques has also clarified the size and duration of the effect of botulinum toxins in the treatment of post-stroke spasticity, justifying more robust therapeutic sequences. These techniques are appropriate for PRM and geriatric populations in which participation in therapeutic trials is difficult. Meta-analyses are a useful tool to demonstrate evidence of effect in medical fields where large randomized controlled trials are difficult to implement.

Key Words: Meta-analysis; Geriatrics; Physical Medicine and Rehabilitation; Pharmacokinetics; Benzodiazepine; Stroke; Botulinum toxin.

Sommaire

Table des matières

Avant-propos	2
Résumé	3
Abstract	5
Sommaire	6
Liste des figures	10
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations	12
Remerciements	13
I. Introduction générale	16
A. Définition de la méta-analyse	16
B. Rappel historique sur la méta-analyse	16
C. Intérêt de la méta-analyse	17
D. Diversité d'applications de la méta-analyse	18
E. Méthodologie de la méta-analyse	19
1. Préparation de la recherche	19
2. Recherche des articles	20
3. Recueil des données	21
4. Synthèse des données	22
5. Rédaction	27
F. Limites	27
G. Intérêt de la méta-analyse en MPR	28
1. La méta-analyse classique appliquée en MPR	28
2. Les limites de l'application des méta-analyses classiques en MPR	30
H. Intérêt de la méta-analyse en gériatrie	30
1. Utilisation des méta-analyses en gériatrie	30
2. Les limites à son application	32
I. Les approches méthodologiques modernes de la méta-analyse	32
1. Méta-analyses sur données individuelles	33
2. Méta-analyse en réseau	33
3. Modèle à effet non linéaire	34

J.	Application de ces techniques en MPR gériatrique	38
1.	Approche des paramètres pharmacocinétiques et l'impact de l'âge sur le métabolisme des benzodiazépines	38
II.	Prescription de benzodiazépine chez le sujet âgé : peut-on diminuer la iatrogénie grâce à la pharmacologie ?	44
A.	Introduction	44
B.	Article 1	46
1.	Résumé	47
2.	Points clés	49
3.	Introduction	50
4.	Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines	52
5.	Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines chez le sujet âgé :	53
6.	Données pharmacocinétiques de l'ALPRAZOLAM	55
7.	Données pharmacocinétiques du BROMAZEPAM	55
8.	Données pharmacocinétiques du DIAZEPAM	56
9.	Données pharmacocinétiques de LORAZEPAM	57
10.	Données pharmacocinétiques de l'OXAZEPAM	57
11.	Données pharmacocinétiques du PRAZEPAM	58
12.	Discussion	58
13.	Conclusion	60
14.	Bibliographie	61
15.	Tables	65
16.	Figure	68
III.	L'effet du vieillissement sur la pharmacocinétique des benzodiazépines : revue et méta-analyse	70
A.	Introduction	70
B.	Article 2	71
1.	Abstract	73
2.	Abbreviations	74
3.	Introduction	75
4.	Methods	76
5.	Results	78
6.	Discussion	80
7.	Conclusion	82

8. Bibliography	83
1. Tables	86
2. Figures	88
3. Appendix	92
IV. Etude de l'effet dose-réponse des injections de toxine botulique et de son efficacité au cours du temps dans la spasticité après AVC : application d'une méta-analyse basée sur un modèle	103
A. Approche des effets de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité après accident vasculaire cérébral	103
1. Notions générales et épidémiologiques	103
2. Thérapeutiques	104
3. Aspects moléculaires et pharmacologiques de la toxine botulique	104
4. Etats des connaissances sur les effets doses et la durée d'efficacité de la toxine botulique	106
B. Présentation de l'article	107
C. Article 3	108
1. Abstract	110
2. Abbreviations	112
3. Introduction	113
4. Materials and methods	115
5. Results	119
6. Discussion	121
7. Conclusion	123
8. Acknowledgements	124
9. References	125
10. Figures	130
11. Tables	136
12. Appendix A	139
13. Appendix B	152
V. Conclusion générale	153
A. Synthèse générale	153
B. Limites	154
C. Perspectives	156
VII. Bibliographie	158
VIII. Annexe	170

A.	Annexe 1 : Cas de figures de démonstration de l'effet par méta-analyse _____	170
B.	Annexe 2 : Principales bases de données à consulter dans le cadre d'une recherche en MPR gériatrique _____	171
C.	Annexe 3 : Diagramme de flux Prisma _____	172
D.	Annexe 4 : Outils d'analyse de risques des biais _____	173
E.	Annexe 5 : Outil Cochrane de l'analyse des biais _____	174
F.	Annexe 6 : Check List Prisma _____	176
G.	Annexe 7 : Biais de la méta-analyse _____	179
	1. Le biais de publication _____	179
	2. Le biais des essais _____	179
	3. Les autres biais _____	179
H.	Annexe 8 : Récapitulatifs des déficiences post AVC _____	180
I.	Annexe 9 : Algorithme décisionnel des traitements de la spasticité _____	181
J.	Annexe 10 : Echelle d'Ashworth et échelle d'Ashworth modifiée _____	182
K.	Annexe 11 : Les différentes toxines commerciales _____	183

Liste des figures

<i>Figure 1 Niveau de preuve et grade de recommandations des études d'après la Haute Autorité de Santé (4).</i>	16
<i>Figure 2: nombre de publications de méta-analyse après recherche sur la base de données Medline en aout 2020 (équation "Meta-analysis [all fields]")</i>	17
<i>Figure 3 exemple 2 de présentation du risque de biais selon l'outil Cochrane issu de la méta-analyse sur la toxine</i>	22
<i>Figure 4: Exemple de forest plot (graphique issu de la méta-analyse de Sun et al. (22)). La barre verticale représente le seuil d'efficacité. L'indice de l'effet de chaque étude est représenté par le rectangle noir et la ligne noire horizontale correspond à l'IC₉₅. L'effet global correspond au losange blanc et la ligne pointillée verticale représente la valeur moyenne de l'effet commun.</i>	23
<i>Figure 5: exemple de funnel plot issu de l'article méthodologique de Stern. La distribution des études (point violet) est ici symétrique. La ligne verticale continue représente l'absence d'effet et la ligne pointillée l'effet commun. Les lignes pointillées extérieures indiquent la région triangulaire dans laquelle 95% des études devraient résider en l'absence à la fois de biais et d'hétérogénéité.</i>	25
<i>Figure 6: Exemple de représentation graphique d'une méta-analyse en réseau.</i>	34
<i>Figure 7: Représentation graphique de l'effet dose, adapté du collège national de pharmacologie médicale (52)</i>	35
<i>Figure 8: Représentation graphique de l'effet dose en fonction de l'apparition de l'effet secondaire fatigue musculaire après injection de toxine botulique d'après l'étude « Time course of botulinum toxin dose response in adult post-stroke spasticity : systematic review and model-based meta-analysis » (cf. IV).</i>	36
<i>Figure 9 Représentation graphique de la modélisation bayésienne dans le cadre de la mesure de l'effet secondaire faiblesse musculaire en fonction de la dose de toxine botulique d'après l'étude « Time course of botulinum toxin dose response in adult post-stroke spasticity : systematic review and model-based meta-analysis » (cf. IV).</i>	37
<i>Figure 10 Phases pharmacocinétiques mises en jeu après administration intraveineuse (A) ou extravasculaires (B) adapté de Hamitouche (72)</i>	41
<i>Figure 11: Algorithme décisionnel des traitements de la spasticité issu de « Spasticité musculaire : états des lieux et perspectives » par P. Le Cavernin dans l'encyclopédie médico-chirurgicale de médecine physique et réadaptation (85)</i>	181
<i>Figure 12 Echelle d'Ashworth modifiée d'après Ashworth et Bohannon (86,87). Source COFEMER (122)</i>	182
<i>Figure 13 Toxines commerciales A et leur différentes caractéristiques, tableau résumé de B. Poulain issu du livre « anatomy & botulinum toxin injections » (93)</i>	183

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: les différents cas de figures dans la démonstration de l'efficacité de la méta-analyse d'après M. Cucherat (7)</i>	<i>170</i>
<i>Tableau 2 Principales bases de données utilisées dans le champ des recherches en MPR gériatrique inspiré de « Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques » (13).</i>	<i>171</i>
<i>Tableau 3 Présentation des différents outils d'évaluation critique des articles scientifiques d'après l'université d'Ottawa (liste non exhaustive) (28)</i>	<i>173</i>
<i>Tableau 4 Modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments avec l'âge, adapté de la collégiale de pharmacologie médicale</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 5 prévalence des déficiences suite à un AVC d'après (83)</i>	<i>180</i>

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

A/Abo : Abobotulinumtoxin

A/Dae : Daewoong botulinumtoxinA

A/Inco : IncobotulinumtoxinA

A/Leti : LetibotulinumtoxinA

A/Neu : Neuronox

A/Ona : OnabotulinumtoxinA

BZD : benzodiazépine

B/Rima : Rimabotulinumtoxin

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

D_{50} : dose nécessaire pour obtenir 50% de l'effet maximum

E_{C50} : Concentration du médicament à 50% de l' E_{max}

E_{max} : Effet maximum

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : intervalle de confiance

IC_{95} : Intervalle de confiance à 95%

IV : Intra-veineux

MPR : Médecine Physique et Réadaptation

PD : Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

PO : Per os

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

RCT : Randomized Control trial

T_{max} : temps d'atteinte de C_{max}

$T_{\frac{1}{2}}$: Demi-vie

V_d : Volume de distribution

Remerciements

Aux rapporteurs et membres du jury

A monsieur le professeur Laurent Bertoletti :

Laurent, je te suis extrêmement reconnaissant que tu es accepté de diriger ce travail. Merci pour ta disponibilité malgré toutes tes implications au sein de notre centre hospitalier, notre université et tous les travaux que tu encadres déjà. Merci pour ta patience, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Ton soutien et tes remarques ont été indispensables à l'aboutissement de ce travail qui mêle : MPR, gériatrie et thérapeutique !

A monsieur le professeur Pascal Giroux :

Pascal, voilà maintenant 8 ans que vous m'accompagnez dans mon parcours. Merci d'avoir été présent pour cette collaboration de quatre années supplémentaires. Merci d'avoir accepté de modifier le projet initial pour qu'il reflète au mieux les nouvelles directions scientifiques que j'ai souhaité donner à mon parcours. Votre implication et disponibilité dans la direction de ce travail a été indispensable pour sa réalisation et sa qualité. En espérant pouvoir continuer de mêler MPR et gériatrie dans de futures collaborations !

A monsieur le professeur Thomas Celarier :

Thomas, je te remercie pour les excellentes conditions que tu as pu m'obtenir pour la réalisation de cette thèse. Ce travail n'aurait pas pu être possible sans toi. Je suis très reconnaissant du soutien et de la confiance que tu m'as accordée tout au long de ces 3 années de clinicat. J'espère que ces travaux et les futurs seront à la hauteur des attentes que tu as placés en moi. Ta prise de fonction à la tête du pôle est à la fois rassurante et inspirante dans la suite des projets à mener au sein de notre service de MPR gériatrique. Vois en ces quelques mots l'expression de ma sincère gratitude.

A monsieur le docteur Edouard Ollier :

Edouard, un ami que j'admire, tant il s'est fait parler les chiffres ! Je te remercie de t'être autant impliqué dans mon encadrement de thèse. Tu es pour moi un modèle d'excellence scientifique dont j'essaye de m'inspirer au quotidien dans mes travaux de recherche. Tu es aussi un modèle de cuisine dont il faut que je m'inspire pour égayer mes repas et mes pizzas ! J'espère sincèrement que cette amitié se poursuivra encore longtemps, tout comme les projets de recherche dans la bien sombre modélisation bayésienne !

A madame la professeure Isabelle Bonan, à monsieur le professeur Marc Verny, à monsieur le professeur Gaetan Gavazzi :

Je suis très reconnaissant que vous ayez accepté de juger ce travail. C'est un privilège de pouvoir bénéficier de vos expertises. Je vous remercie pour vos remarques pertinentes et bienveillantes qui ont permis d'améliorer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Aux personnes ayant contribué à ce travail :

A monsieur le professeur Bernard Paratte, merci pour votre expertise sur la toxine et le muscle spastique. Merci pour vos précieux conseils que vous avez pu apporter dans l'élaboration de ce dernier travail. J'espère pouvoir encore longtemps bénéficier de votre soutien et de votre apprentissage en anatomie et dans la prise en charge de la spasticité.

A monsieur le professeur Bernard Poulain, je vous remercie pour ces précieux échanges et toute la documentation que vous m'avez fournie sur la toxine botulique. J'espère sincèrement que nous aurons la possibilité de nous rencontrer pour bénéficier de votre grande expertise dans ce domaine.

A monsieur le professeur Régis Gonthier, vous étiez encore présent lorsque je vous ai sollicité durant la rédaction de ce manuscrit. Je vous remercie de la documentation que vous avez pu me fournir. Je vous remercie encore une fois pour tout ce que vous avez pu faire durant mon parcours. Par ces mots, recevez l'expression de ma plus profonde gratitude.

A Amélie Biemann, je te remercie pour ton aide précieuse et ton implication dans ce travail. Je suis ravi que tu puisses intégrer notre équipe pour les deux prochaines années

Aux personnes sans qui ce travail n'aurait été possible

A mes collègues de la Charité. A Cédric et Anne-Françoise, merci de m'avoir donné du temps à consacrer à la recherche. Le développement du projet de MPR gériatrique avec vous me tient vraiment à cœur. A toute la team des médecins de gériatrie, pour cette cohésion de groupe et cette solidarité si importante. A Marie-Ange Blanchon, pour m'avoir fait découvrir la MPR gériatrique, m'avoir transmis tout cet héritage et m'avoir confié votre suite, tout ce travail, vous y êtes pour beaucoup... A la gériatrie Aura que j'espère bientôt rejoindre dans son organisation.

A tous les acteurs de la MPR gériatrique, de gériatrie, de MPR, qui m'ont vu grandir et aidé à grandir depuis le début de mon internat. J'ai une pensée particulière aux personnels de la Charité, cadres, infirmiers, AS, ASH... et toute l'équipe de rééducation. Depuis ces 3 années, vous avez supporté mon éternel surbooking et retard !

A la grande famille de la MPR, toute la team de Bellevue si bienveillante et attachante. Aux professeurs Calmels et Gautheron qui ont continué à m'encourager depuis toutes ces années. A toute la MPR locale et régionale, riche et unie dans de nombreux projets de recherche et de futures collaborations. La famille nationale, la société française, les copains garchois et toute la neuro-orthopédie française, une référence mondiale. J'espère pouvoir contribuer au développement de notre spécialité pour le grand âge !

A ma famille, qui par leur regard critique me permet de prendre du recul sur ce que je fais. A mes parents pour leur bienveillance. A mes sœurs (une thèse pour chacune !), à Alexia. A ma belle-famille si attentive. Désolé pour mes absences régulières aux repas de famille. Vous avez permis de près ou de loin à la réussite de ce travail, je vous en suis tellement reconnaissant !

A mes amis, ceux d'enfance qui sont toujours là, aux amis médecins de l'externat jusqu'au clinicat. Je n'ai malheureusement pas pu vous accompagner comme je voulais ces dernières années. Votre

amitié m'est précieuse, indispensable à mon équilibre de vie. J'espère qu'elle pourra encore se poursuivre encore longtemps !

A Jeanne et Aurélie, les femmes de ma vie ! Merci pour votre confiance et votre soutien dans ces incalculables heures de travail qu'ont nécessité cette thèse. Sans vous tout cela n'aurait pas été possible : je vous aime.

« La science est un outil puissant. L'usage qu'on en fait dépend de l'homme, pas de l'outil. »

Albert Einstein

I. Introduction générale

A. Définition de la méta-analyse

Une méta-analyse est une synthèse systématique et quantifiée de tous les essais concernant la même question dont on peut calculer une mesure statistique de l'effet global de l'intervention (1). L'utilisation de techniques statistiques permet de prendre en compte l'effet du hasard dans l'obtention de résultats individuels dans les essais sélectionnés (2). Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet (2). La méta-analyse est une démarche utilisant une méthodologie précise, son utilisation et son interprétation doit se faire dans le cadre d'une démarche scientifique, avec des objectifs appropriés. La méta-analyse avec revue systématique est considérée comme ayant le plus haut niveau de preuve scientifique de la médecine basée sur les faits (3).

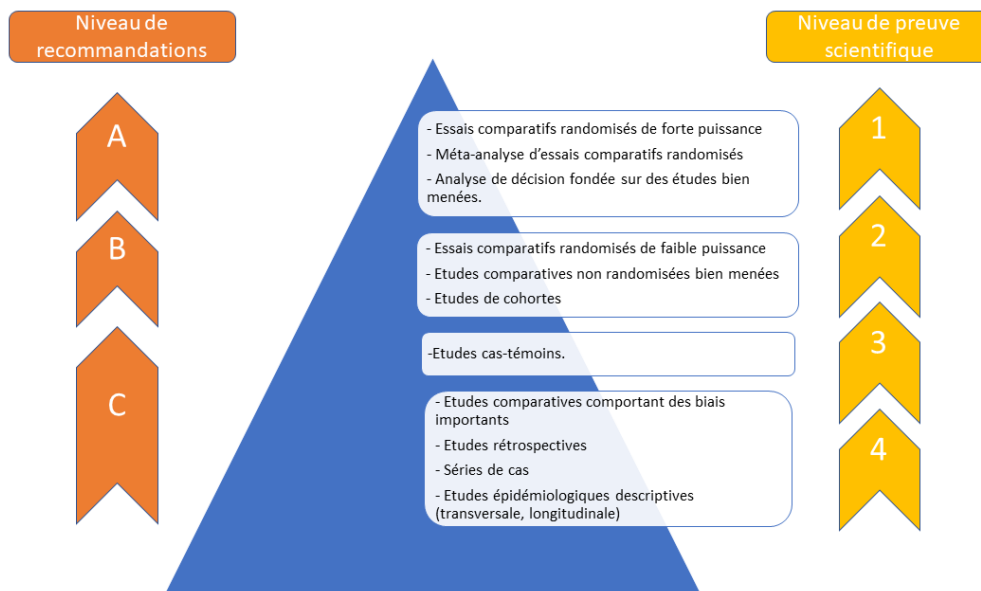


Figure 1 Niveau de preuve et grade de recommandations des études d'après la Haute Autorité de Santé (4).

B. Rappel historique sur la méta-analyse

Dès le début du développement de la recherche, plusieurs scientifiques ont conduit des travaux pour combiner les résultats d'essais cliniques notamment Cochrane dans sa publication de 1954 où il souligne « l'importance de rassembler et synthétiser les données scientifiques récentes » (5). Les statisticiens ont développé des moyens pour analyser les résultats de plusieurs essais thérapeutiques : combiner la valeur des p (Fisher en 1932) ou encore Mantel et Haenszel en 1959 dont la méthode de comparaison d'échantillons appariés reste une référence (6). La méta-analyse connaît son essor dans les années 90 avec la démocratisation des accès aux outils de recherche scientifique et aux

calculs statistiques. De nos jours, ce travail fait référence dans les publications pour sa solidité de niveau de preuve, le nombre de publications est toujours exponentiel (figure 2).

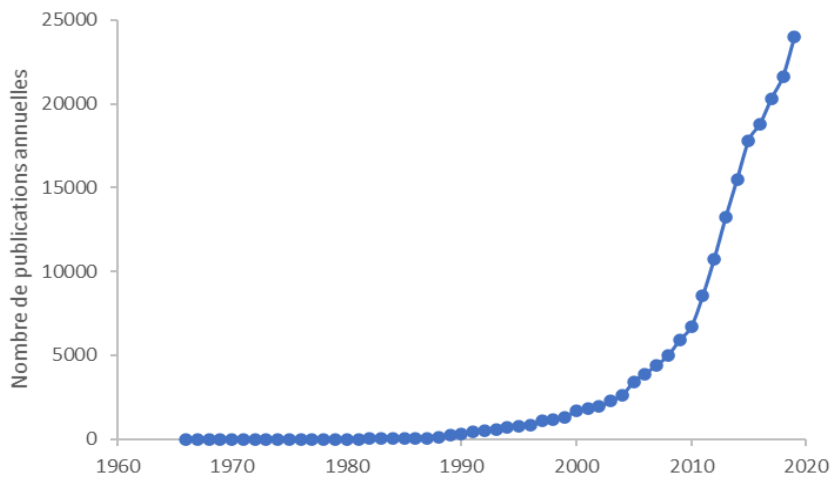


Figure 2: nombre de publications de méta-analyse après recherche sur la base de données Medline en aout 2020 (équation "Meta-analysis [all fields]")

C. Intérêt de la méta-analyse

« La question posée par un essai thérapeutique aboutit à des résultats dont la conclusion sur l'efficacité repose sur un test statistique qui laisse une place à l'erreur » (1). Pour répondre à une question, il est nécessaire de réaliser plusieurs essais avec régulièrement des résultats contradictoires. Ces essais réalisés ne sont pas étudiés sur une population homogène dans des conditions de réalisation identique et la méta-analyse permet de faire la synthèse de ces différents essais (2). L'avantage majeur d'une méta-analyse est l'augmentation de la puissance statistique grâce à l'augmentation du nombre de patients inclus (3). Les autres avantages sont listés dans l'ouvrage de Michel Cucherat sur les méta-analyses et restitués ici (1):

- Réconcilier les résultats discordants pour lever le doute
- Augmenter la puissance statistique
- Augmenter la précision et l'estimation de la taille de l'effet du traitement
- Synthétiser une somme d'informations importantes
- Tester et augmenter la généralisation d'un résultat à un large éventail de patients
- Expliquer la variabilité des résultats entre essais
- Réaliser des analyses en sous-groupes et effectuer une recherche des groupes de patients
- Mettre un essai en perspective et le comparer à d'autres essais du domaine

- Constaté un manque de données fiables dans un domaine et mettre en place un essai
- De répondre à une question initialement non posée par les essais

Contrairement à la revue de littérature, lieu souvent d'une synthèse partielle de différents résultats d'essais, la méta-analyse permet de s'affranchir par les tests statistiques de l'opinion de l'auteur (1). La méta-analyse permet une approche chiffrée avec des résultats statistiques.

Elle est souvent utilisée pour répondre à la question binaire de l'existence ou l'absence d'efficacité. Son résultat dépend du type et de la qualité des essais inclus dans la méta-analyse. Ainsi la synthèse permet de donner une réponse scientifiquement solide lorsque les essais sont de trop petite taille, discordants ou quand la réalisation d'un essai de grande taille est impossible (7). Ces différents cas de figures sont exposés en Annexe 1 (partie VIII.A). La méta-analyse fait partie des travaux utilisés par les institutions et les sociétés savantes pour grader la force des recommandations sur un niveau de preuve élevé. La Haute Autorité de santé (HAS) estime que s'il existe une méta-analyse de bonne qualité sur la question alors la recommandation peut avoir un grade A correspondant à un niveau de preuve élevé (4).

Cependant, il existe d'autres applications à la méta-analyse que de conclure ou non à l'absence d'efficacité d'un traitement. L'importance des données contenues grâce au recueil conséquent d'information permet d'appréhender d'autres types de résultats qui vont être développés dans la partie suivante.

D. Diversité d'applications de la méta-analyse

Nous avons vu dans le paragraphe précédent les intérêts statistiques de la méta-analyse pour répondre de manière dichotomique à l'efficacité d'un traitement ou de constater le manque de données fiables. Mais la méta-analyse n'est pas limitée à cet aspect. L'analyse en sous-groupes permet de prendre en compte simultanément plusieurs variables explicatives. La réalisation d'une méta-régression permet de mesurer l'influence de ces covariables. Ainsi ces analyses permettront d'expliquer tout ou une partie des différences dans l'effet du traitement entre les études incluses. A partir de la base de données, il est possible de construire des équations mathématiques permettant d'extrapoler et de prédire de nouveaux résultats, c'est ce qu'on appelle la modélisation. Enfin, l'utilisation de la méta-analyse peut produire de nouvelles connaissances à partir d'essais initialement inclus pour répondre à une autre question. Devant la richesse de ces applications, il est nécessaire de maîtriser une méthodologie rigoureuse et les grands principes du traitement de données de la méta-analyse. Cette partie est développée dans le paragraphe suivant.

E. Méthodologie de la méta-analyse

1. Préparation de la recherche

a) Type de méta-analyse

La méta-analyse sur données publiées est la typologie la plus commune. Elle consiste à réaliser la synthèse des résultats avec les informations disponibles dans les publications. Cette recherche s'expose au risque de biais de publication (cf. Annexe 7 : Biais de la méta-analyse, partie VIII.G).

La méta-analyse sur données individuelles est la méthode de référence en se basant sur les données de chaque patient à partir des fichiers de données des différents essais inclus. Elle permet de contourner certains biais méthodologiques des méta-analyses sur données résumées qui sont développés dans la partie I.1. Actuellement, le frein majeur à ce type de méta-analyse est la difficulté d'accès aux bases de données des essais publiés dans la littérature scientifique. Néanmoins ce type de méta-analyse est en plein développement avec l'avènement de l'open source (8).

b) Enregistrement du protocole

Les revues systématiques peuvent être enregistrées sur les registres d'essais cliniques comme clinicaltrials.gov, ou encore sur la base PROSPERO, spécialisée dans l'enregistrement des revues systématiques (9,10). Cet enregistrement est recommandé pour la transparence de l'étude et demandé par l'éditeur de la revue lors de la soumission de l'article.

c) Définition de la question de recherche

Formulée de façon claire et précise, les différents éléments de la question conditionnent la pertinence de la revue. Pour aider à déterminer celle-ci, la Cochrane recommande d'utiliser la méthode « PICO » acronyme de : *Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes*, afin de préciser quelle est la population étudiée, le type d'intervention recherché, les points de comparaison et de spécifier les résultats d'intérêts qui seront étudiés (11). Ces choix permettent de définir les critères d'inclusion et d'exclusion de la future sélection des études (cf. Définition des critères d'éligibilité). La constitution de la question de recherche permet aussi de vérifier que celle-ci n'a pas déjà été résolue récemment, grâce à une recherche approfondie de la littérature (12).

d) Définition des critères d'éligibilité

Il est indispensable de définir des critères d'éligibilité à partir du choix de la question pour sélectionner les futures études de la méta-analyse. Ils doivent être déterminés à partir de la même

méthode PICO pour choisir le type de population à inclure, les méthodes d'évaluation à utiliser, les résultats qui doivent être présents.

2. Recherche des articles

Cette partie est commune avec la revue systématique de la littérature et constitue le travail indispensable en préambule de la méta-analyse. La recherche bibliographique constitue le point clé de la méta-analyse.

a) Source de données

La recherche des ressources bibliographiques doit être exhaustive et s'effectuer sur les bases bibliographiques informatisées. Concernant la MPR gériatrique, les principales bases sont détaillées en annexe 2 (partie VIII.B). Le chercheur doit y consacrer beaucoup d'efforts. L'ensemble des sources disponibles doit être mobilisé (13).

La recherche est complétée à partir des références dans les articles sélectionnés. Il est conseillé d'élargir la recherche sur des données non publiées et donc non présentes sur les bases de données informatisées comme les abstracts de congrès, les essais non indexés des revues de spécialité, la littérature grise (thèse, revue journalistique...) et les essais réalisés mais non publiés dans les registres prospectifs comme *ClinicalTrials* ou le système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'Organisation mondiale de la santé (10,14).

La recherche ne doit pas se réduire à une consultation de la littérature anglaise. En utilisant des systèmes de traduction informatisée, les possibilités de consultation de toutes les langues sont facilitées.

b) Constitution des équations

Les équations de recherche doivent être constituées avec soin pour s'assurer d'un recueil adéquat des articles. Souvent multiples, les équations rassemblent les principaux concepts de la recherche. Elles nécessitent une bonne manipulation des connecteurs et une bonne connaissance du fonctionnement des différentes bases afin d'utiliser correctement les descripteurs et obtenir avec précision les équations. Les descripteurs sont détaillés dans le Tableau 3 (partie VIII.B) (15,16). Le choix final des équations est validé en équipe après plusieurs essais et l'analyse des articles issus des premières équations.

3. Recueil des données

a) Sélection des articles

Une fois les équations finalisées, les différentes références des articles rapportés par les différentes équations sur les différentes bases de données sont mises en commun. Les résultats génèrent de nombreux doublons qui sont éliminés. Il est ensuite nécessaire de sélectionner les articles en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion préalablement choisis. Cette sélection a souvent lieu sur la base du titre et du résumé puis dans un second temps sur la lecture des articles complets. Il est conseillé de synthétiser les résultats sous forme de diagramme (Annexe 1, partie VIII.CAnnexe). La sélection doit se faire de manière indépendante par deux auteurs avant une conciliation pour la résolution des désaccords (17). L'utilisation de logiciels de gestion d'articles comme Zotero® (lien (18)) ou Covidence outil développé par la Cochrane (lien (19)) peut faciliter cette sélection. Ils sont téléchargeables gratuitement.

b) Extraction des données

Une fois la sélection effectuée, les données cibles qui ont été préalablement sélectionnées lors de la conception de la recherche sont extraites. Elles sont recueillies dans une base de données préparée à recevoir les différentes données recherchées.

c) Evaluation des articles

Les biais présents dans les études peuvent impacter la fiabilité des résultats si les données extraites sont issues d'études avec une validité intrinsèque médiocre. La qualité méthodologique des études doit donc être analysée par une « évaluation du risque de biais » et éviter des interprétations erronées. Il existe de nombreux outils pour évaluer la qualité méthodologique des études, selon la nature de l'étude, il est nécessaire de sélectionner l'outil adéquat. Nous avons résumé ces outils dans le Tableau 4 situé en VIII.DAnnexe 4 : Outils d'analyse de risques des biais (partie VIII.C). Celui de la Cochrane pour les études d'interventions est assez répandu et c'est celui qui a été choisi dans notre travail (20). Il est détaillé en Annexe 5 : Outil Cochrane de l'analyse des biais (partie VIII.F). Afin de s'assurer que les risques de biais sont correctement jugés, au moins deux personnes doivent procéder de façon indépendante à leurs évaluations. Les risques de biais peuvent ensuite être synthétisés sous forme graphique (Figure 3). Pour une même taille d'effet, la présence ou l'absence de biais impacte le niveau de preuve des études. Ceci est pris en compte dans l'interprétation des résultats (12). Par exemple dans la méta-analyse, le biais de sélection contrôlé par la randomisation

peut devenir un critère qui analysé comme co-variable « randomisation » permet d'en étudier l'impact sur les résultats.

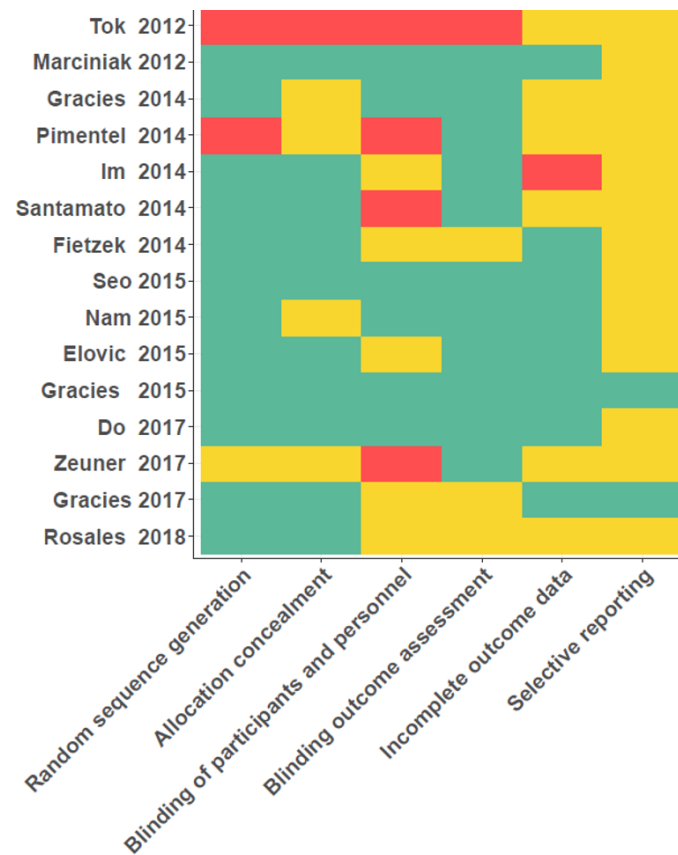


Figure 3 exemple 2 de présentation du risque de biais selon l'outil Cochrane issu de la méta-analyse sur la toxine

- No (high risk of bias)
- Unclear
- Yes (low risk of bias)

4. Synthèse des données

a) Tests statistiques

S'il est du domaine du statisticien à bien des égards devant la complexité des théorèmes et des équations, le traitement de données des méta-analyses doit être maîtrisé pour interpréter ses résultats. Il a grandement été simplifié dans cette partie de façon à présenter et comprendre les principaux tests ainsi que leurs représentations graphiques. Cette partie permettra au clinicien de mieux saisir les traitements statistiques réalisés dans les 2 méta-analyses de ce travail. Nul doute que le statisticien ne sera pas rassasié à la lecture de ce paragraphe mais les références lui permettront d'aller plus loin pour répondre à ses questionnements.

(1) Les calculs de méta-analyse :

(a) Calcul des indices d'effet

L'indice d'effet correspond à la mesure de l'effet de l'intervention. Un calcul d'efficacité est réalisé pour chaque essai. Le risque relatif ou l'odds ratio sont les plus souvent utilisés pour les variables binaires alors que pour des variables continues on utilisera généralement une différence de moyennes. Cette différence correspond à la différence entre le résultat moyen du groupe intervention et le résultat moyen du groupe contrôle. Si les résultats des différentes études sont exprimés par différentes unités ou différentes échelles, on utilise alors un effet standardisé ou différence de moyenne standardisée pour pouvoir les comparer (2,12,21).

(b) Estimation de l'effet traitement commun

Pour estimer l'indice d'effet de l'ensemble des études, on mesure l'effet commun. Il s'agit de l'effet traitement calculé en combinant l'ensemble de l'information apporté par les essais réunis dans la méta-analyse de manière pondérée en fonction de la précision ou de la taille de l'échantillon de chaque étude. Ainsi, plus les études ont de grands échantillons et un intervalle de confiance (IC) étroit, plus leur contribution à l'effet commun est importante.

Les résultats de l'indice d'effet et de l'effet commun sont généralement représentés sous forme graphique et le plus utilisé est le forest plot (Figure 4).

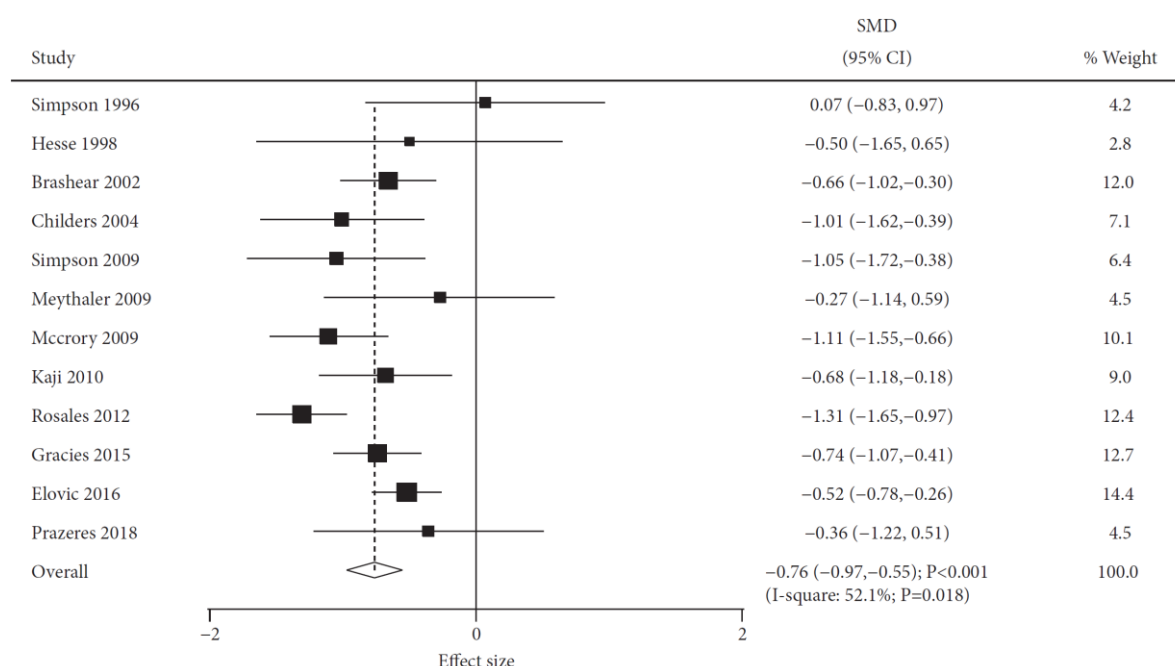


Figure 4: Exemple de forest plot (graphique issu de la méta-analyse de Sun et al. (22)). La barre verticale représente le seuil d'efficacité. L'indice de l'effet de chaque étude est représenté par le rectangle noir et la ligne noire horizontale correspond à l'IC₉₅. L'effet global correspond au losange blanc et la ligne pointillée verticale représente la valeur moyenne de l'effet commun.

(c) Méthode d'analyse de l'effet de données agrégées

Il existe deux grands types d'analyse des données agrégées, utilisées selon la distribution des résultats des différents essais inclus :

- Analyse à effet fixe

Le modèle à effet fixe fournit une moyenne pondérée d'une série d'estimations de l'étude. La méthode de l'inverse de la variance est utilisée pour prendre en compte le poids de chaque étude. Le poids attribué à chaque étude vise à minimiser la différence de taille d'effet entre les études attribuable à l'erreur (erreur intra-étude). Ainsi, les grandes études tendent à contribuer plus que les petites études à la moyenne pondérée. Cette méthode suppose surtout qu'il n'existe pas d'hétérogénéité entre les études et que la différence de l'effet traitement entre les essais ne repose que sur des fluctuations aléatoires (2).

- Analyse à effet mixte

Le modèle aléatoire ou modèle à effet mixte est utilisé lorsqu'une hétérogénéité existe avec un modèle fixe. On considère que l'effet véritable varie d'une étude à l'autre et que le regroupement de ces essais n'a pas de sens (23). En plus de la méthode de l'inverse de la variance mesurant l'erreur intra-étude, il est appliqué une composante des effets aléatoires à partir de la mesure de la variabilité des valeurs de l'effet des études (erreur inter-étude). En pratique, cette méthode accordera relativement plus de poids aux petites études par rapport à la méthode à effet fixe. Cette méthode ne résout pas l'hétérogénéité, elle n'en tient pas compte, il faudra donc appréhender les raisons de l'hétérogénéité de la méta-analyse avant d'appliquer la modélisation aléatoire (cf. Test d'hétérogénéité).

(d) Test d'hétérogénéité

L'hétérogénéité évalue si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires (cf. Analyse à effet fixe) (21).

L'hétérogénéité peut être considérée comme une nuisance et prise en compte par un modèle aléatoire (cf. Analyse à effet mixte) ou comme un paramètre informatif et sert à rechercher les composantes cliniques (variabilité des participants, des interventions, des résultats étudiés) ou méthodologiques (variabilité de la conception de l'étude, des outils de mesure des résultats et du risque de biais) susceptibles de modifier l'effet de l'intervention (24).

On mesure l'hétérogénéité avec le test Q de Cochrane qui correspond à un test de Chi² à k-1 degré de liberté (25). La puissance n'est satisfaisante que lorsqu'il y a plusieurs dizaines d'essais. On utilise alors le test du I² car il décrit le pourcentage de variation entre les études qui est dû à l'hétérogénéité

plutôt qu'au hasard. L'hétérogénéité est considérée comme faible jusqu'à 40% modérée jusqu'à 60% et importante au-delà.

Elle doit être visualisée et sa représentation graphique la plus commune est le funnel plot ou graphique en entonnoir. Il présente les résultats des études individuelles de manière à détecter un éventuel biais de publication des études (Figure 5).

En cas d'hétérogénéité significative, les méthodologistes décrivent plusieurs attitudes : poursuivre la méta-analyse soit en excluant la ou les études sources d'hétérogénéité soit en réalisant des analyses en sous-groupes pour dégager les caractéristiques à l'origine de l'hétérogénéité (cf. (f)). Si l'on considère que l'hétérogénéité n'est pas due à une co-variable ou étude particulière de la méta-analyse on utilisera le modèle aléatoire (cf. Méthode d'analyse de l'effet).

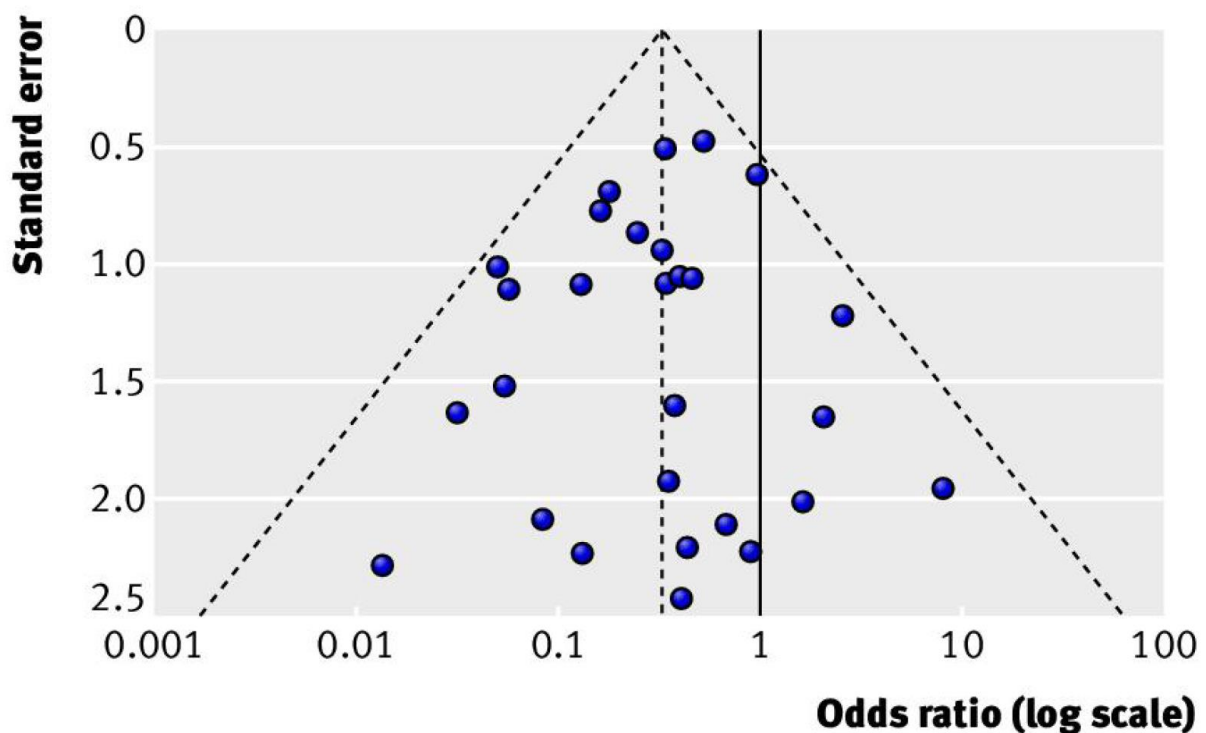


Figure 5: exemple de funnel plot issu de l'article méthodologique de Stern. La distribution des études (point violet) est ici symétrique. La ligne verticale continue représente l'absence d'effet et la ligne pointillée l'effet commun. Les lignes pointillées extérieures indiquent la région triangulaire dans laquelle 95% des études devraient résider en l'absence à la fois de biais et d'hétérogénéité.

Dans ce graphique, l'ordonnée correspond à la précision de l'étude et l'abscisse correspond à l'effet de l'intervention. L'effet commun de l'intervention est représenté par la ligne verticale continue. Plus une étude est précise, plus son intervalle de confiance est étroit, et plus haut elle est placée dans le funnel plot. Les résultats des études les plus précises sont généralement proches de l'effet commun, et au contraire les résultats des études moins précises ont plus de chance d'en être éloignés. Si ces hypothèses sont respectées, le funnel plot prend une forme symétrique et pyramidale.

(e) Test d'association

Lorsque l'effet commun a été calculé, un test d'association est réalisé. Il teste l'existence d'un effet traitement non nul c'est-à-dire d'une différence entre les deux groupes (traitement étudié versus traitement contrôle). Si ce test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun statistiquement significative. S'il est non significatif, se pose le problème de la puissance de la méta-analyse.

(f) Méta-régression

Classiquement, la régression est utilisée pour évaluer la relation entre une covariable (variable explicative) et une variable dépendante (variable à expliquer). Cette approche est la même en méta-analyse excepté le fait que la covariable est représentée au niveau étude et non au niveau sujet et la variable dépendante est la taille de l'effet (26). La méta-régression est une analyse en sous-groupes d'études qui peut être utilisée en cas d'hétérogénéité entre les essais ou lorsque l'on regroupe des essais dotés de caractéristiques différentes (27). Le coefficient de régression obtenu à partir d'une méta-analyse décrira comment la variable à expliquer (l'effet de l'intervention) change avec une augmentation de la variable explicative (le modificateur d'effet potentiel) (25). Les principes de la méta-régression peuvent être appliqués aux relations entre l'effet de l'intervention et la dose ou (effet dose réponse).(16)

b) Analyse de la sensibilité d'une intervention

Il est important d'associer aux données quantitatives, des analyses de sensibilité pour évaluer la robustesse des résultats pour renforcer ou affaiblir leur importance. Il s'agit d'analyser l'impact des hypothèses principales, des données analysées, des choix de traitement discutables et des études à haut risque de biais (25). « Une analyse de sensibilité est une répétition de l'analyse primaire ou de la méta-analyse dans laquelle des décisions alternatives ou des fourchettes de valeurs sont substituées aux décisions qui étaient arbitraires ou peu claires » (12). Par exemple, si l'éligibilité de certaines études dans la méta-analyse est douteuse parce qu'elles ne contiennent pas tous les détails, l'analyse de sensibilité peut impliquer d'entreprendre la méta-analyse deux fois : la première fois en incluant toutes les études et, la seconde, en n'incluant que celles dont on sait avec certitude qu'elles sont éligibles.

c) Analyse qualitative de l'intervention

Il s'agit d'une interprétation des données quantitatives pour expliquer les résultats de la méta-analyse ou commenter certaines données hétérogènes de manière qualitative. Ces interprétations

restent des informations subjectives et leur extrapolation doit se faire avec précautions compte tenu de leur faible valeur scientifique (28).

5. Rédaction

Plusieurs recommandations ont été rédigées pour la rédaction d'une méta-analyse. Parmi elles, les recommandations PRISMA sont souvent conseillées par les éditeurs des revues scientifiques (29). Une checklist synthétise les différents points de la rédaction. Il est proposé d'y reporter les pages de l'article pour chaque point de rédaction mentionné (Annexe).

Dans la présentation des résultats, il y a toujours une partie descriptive des études incluses avant d'exposer les résultats de la méta-analyse.

F. Limites

La première limite de la méta-analyse est sa faisabilité puisqu'elle nécessite un nombre d'études suffisant à inclure par rapport à la question posée. Devant sa technicité, la méta-analyse est un travail fastidieux parfois méconnu dont on conseille la réalisation au sein une équipe expérimentée dans le domaine. A défaut, sa réalisation nécessitera une bonne documentation avec les guides de recommandations dédiés et reconnus (4,30).

Actuellement l'accès aux données individuelles reste limité et la méta-analyse repose essentiellement sur les données résumées d'article ce qui augmente le risque de biais dont elle doit s'affranchir. Ces biais existent à plusieurs niveaux et sont détaillés si nécessaire en Annexe 7 : Biais de la méta-analyse (partie VIII.G)

Au-delà des aspects méthodologiques, la méta-analyse doit s'appliquer à un rationnel scientifique cohérent. Même si elle peut s'appliquer à tous les domaines, la problématique doit être pertinente. Ce propos peuvent être illustré par cette méta-analyse Cochrane sur les effets de l'homéopathie dans la grippe (31). La méta-analyse conclut à l'insuffisance d'essais scientifiques robustes pour se prononcer sur l'efficacité du traitement homéopathique alors qu'en préambule la probabilité d'efficacité de ce traitement est très faible et le rationnel scientifique sur son mécanisme d'action est remis en cause.

Les autres difficultés résident dans le traitement des données de la méta-analyse. Nous avons abordé le risque d'hétérogénéité qui n'est pas un biais en soit mais qui traduit un risque de mauvaise interprétation des résultats (cf. Test d'hétérogénéité).

Toutes ces limites ne doivent pas occulter tous les avantages de la méta-analyse précédemment détaillés et sa solidité scientifique en premier lieu grâce à l'augmentation de la puissance statistique pour analyser l'existence d'un effet. Il est donc tout à fait intéressant de l'appliquer à des domaines émergents comme la MPR gériatrique où les Randomized Control trials (RCTs) de grande taille sont complexes à mettre en œuvre.

G. Intérêts de la méta-analyse en MPR

1. La méta-analyse classique appliquée en MPR

La méta-analyse a fait l'objet de plusieurs publications d'intérêt en MPR qui ont permis d'asseoir l'efficacité de certaines techniques de rééducation et de les inclure dans les recommandations de prise en charge rééducative des patients. Nous l'illustrerons ici au travers de 3 exemples :

C'est le cas de la méta-analyse de Thieme et al. portant sur les effets de la thérapie miroir dans l'amélioration de la récupération des déficiences et des incapacités après AVC (32). Auparavant aucun traitement statistique de données regroupées n'avait été effectué. Dans ce travail Cochrane, la méthodologie rigoureuse a permis le regroupement de 14 essais randomisés contrôlés et le calcul de l'effet global a montré une différence moyenne (*standard mean deviation*) en faveur de la thérapie miroir comparativement aux autres techniques de rééducation.

Les chercheurs ont utilisé ici la technique de méta-analyse sur données continues pour mettre en évidence cette différence. Ils ont pris en compte l'effet post intervention pour chaque essai puis ils ont calculé l'effet global. Devant la diversité des scores cliniques utilisés, les auteurs ont basé leur calcul du critère principal sur la déviation standard de ces différents scores cliniques en fin de protocole. Dans un second temps, devant l'hétérogénéité des études, les auteurs effectuent une analyse de sensibilité en homogénéisant la population de sélection (éviction des sujets présentant un syndrome douloureux régional complexe) ce qui améliore le résultat.

Ces données sont importantes car elles mettent en évidence avec des preuves scientifiques solides l'intérêt de cette technique de rééducation par rapport aux autres dans la récupération motrice post AVC. Les auteurs vont même plus loin en parlant d'efficacité jusque sur la qualité de vie avec une consolidation des bénéfices jusqu'à 6 mois de suivi. En revanche les hypothèses formulées ne répondent pas à la question de la dose de rééducation nécessaire, l'effet seuil et l'effet plafond de cette thérapie.

Un autre exemple que l'on peut citer se rapporte à la méta-analyse de Mehrholz et al de 2017 portant sur les dispositifs robotiques d'assistance à la marche dans la prise en charge rééducative des patients après AVC (33). La spécialité de MPR est confrontée à l'évolution permanente de la technologie et cette méta-analyse est une révision d'une première méta-analyse sur le sujet datant de 2007, justifiée par la publication de nouvelles études sur le sujet. L'étude de 2007 concluait à l'existence d'un effet de ces techniques combiné à la rééducation standard avec la nécessité de plus d'études pour mieux caractériser ces techniques (34). Cette mise à jour effectuée 10 ans plus tard retrouve une efficacité des techniques robotisées sur les patients dans la récupération de la marche en précisant qu'elles se destinent plus en phase aigüe chez des patients qui n'ont pas encore récupéré d'activité de marche. Ici le critère principal est calculé sur un résultat dichotomique de score de marche (Functionnal Ambulation Category) permettant de calculer un Odd ratio. Les critères secondaires sont quant à eux des critères continus de performance de marche (vitesse ou endurance) calculés par différence de moyenne. L'effet significatif d'une reprise de la marche est retrouvé en fin de protocole mais il existe une perte de puissance ne permettant pas d'obtenir le même résultat en fin de suivi. Les autres résultats ne sont pas significatifs. C'est l'analyse de sensibilité qui permet de préciser la meilleure efficacité de la technique notamment dans le sous-groupe des patients pris en charge dans les 3 premiers mois après AVC.

Cet exemple souligne, le delta temps parfois nécessaire pour mettre en évidence une différence au-delà des aspects méthodologiques de la méta-analyse, il est parfois nécessaire de renouveler les recherches à distance.

Le dernier exemple se focalise sur le traitement de la spasticité post-AVC par toxine botulique. La plus récente des méta-analyses retrouve un effet significatif du traitement de la toxine au membre supérieur comme au membre inférieur. Les auteurs évaluent l'efficacité sur des critères cliniques continus : le tonus musculaire mesuré par l'échelle Ashworth et plusieurs échelles fonctionnelles. Avec les analyses en sous-groupes, les auteurs identifient des variables pénalisant l'interprétation des résultats : la chronologie de publication des études, leur qualité méthodologique, l'âge des patients, le délai post AVC et le sexe. Cette méta-analyse est en adéquation avec des méta-analyses précédentes sur les bénéfices de ce traitement (35). Sa force est de l'analyser au membre supérieur et inférieur sur de nombreuses échelles cliniques. Toutes ces preuves ont contribué à recommander ce traitement en première intention quand la spasticité est focale (36,37). Pour autant, beaucoup de questions restent présentes autour de ce traitement notamment le délai d'action et de perte d'efficacité du traitement justifiant à poursuivre la production de données.

2. Les limites de l'application des méta-analyses classiques en MPR

Les approches dites classiques de la méta-analyse sont souvent utilisées pour répondre de manière dichotomique à une question (33,38). Dans les exemples cités, il apparaît difficile de doser les protocoles de rééducation pour que l'efficacité soit optimale de manière individualisée pour chaque patient. Or les informations contenues dans les mêmes essais peuvent être utilisées d'une manière différente. En fixant d'autres objectifs lors de la conception de l'étude, on peut proposer par une méta-régression ou de manière plus complexe avec l'approche bayésienne de traiter ces données pour affiner les informations sur l'application de la technique. C'est l'approche que nous proposons dans la partie IV de ce travail.

L'autre difficulté provient souvent de l'hétérogénéité des études qui peut gêner la mise en évidence de l'effet (cf. Test d'hétérogénéité). En rééducation, l'essor des techniques de stimulations cérébrales non invasives par courant continu a été l'objet de nombreuses publications mais leurs effets ne démontrent pas d'effet significatif de ces techniques dans les méta-analyses (39,40). Comme nous l'avons vu pour les applications dans le domaine de la robotique, l'innovation amène souvent à une disparité des protocoles d'étude, une variété des méthodes d'utilisation des appareils, une sélection différente de la population. Or, quand il n'existe pas d'étude de forte puissance, cette diversité de pratique augmente l'hétérogénéité des données. L'analyse de sensibilité que l'on peut proposer va diminuer le nombre de sujets pouvant être inclus dans l'analyse. Si on restreint la sélection, on peut être confronté à une perte de puissance statistique trop importante. Ainsi il est souvent nécessaire d'avoir plus de recul et de mettre à jour les méta-analyses après la publication de nouvelles études afin de démontrer l'efficacité d'une technique de rééducation avec une plus forte puissance.

H. Intérêts de la méta-analyse en gériatrie

1. Utilisation des méta-analyses en gériatrie

Les méta-analyses s'appliquant spécifiquement aux populations âgées sont nombreuses. Nous avons sélectionné des méta-analyses récentes pour illustrer les possibilités d'application.

De nombreux travaux se sont intéressés à la diminution de la vitesse de marche comme facteur prédicteur de morbi-mortalité chez les sujets âgés. Des revues de littérature de bonne qualité méthodologique ont identifié un lien entre diminution de la vitesse de marche et le déclin fonctionnel, cognitif mais aussi sur le risque d'institutionnalisation, de chutes et de mortalité (41). Si ces travaux soulignent qu'une vitesse entre 0,8 et 1m/s correspond au seuil de bascule, aucune vérification statistique n'a pu s'assurer de la significativité de cette estimation. Complétées par des

travaux de méta-analyse recherchant spécifiquement un lien entre vitesse de marche et mortalité, ces études ont permis de vérifier l'association (42). Les modèles sont réalisés sur des données de survie et permettent de montrer une diminution significative du risque de mortalité entre 6 et 17% pour un gain de 0,1 m/s. Avec ajustement sur le sexe et l'âge, on retrouve bien la valeur de 0,8m/s comme médiane des prédictions sur l'espérance de vie et 1m/s comme seuil où la survie est plus longue par rapport à l'espérance de vie théorique de l'âge des patients.

Une autre illustration d'intérêt est celle de la prise en charge rééducative des patients âgés chuteurs. Siège de conséquences importantes, la prise en charge de la chute nécessite une approche multidimensionnelle associant correction des facteurs étiologiques et prise en charge des complications post-chute afin de prévenir la récurrence de celles-ci. De nombreuses interventions ont fait leur preuve d'efficacité dans des essais randomisés bien conduits. Le nombre important de ces essais nécessitait une synthèse chiffrée des bénéfices apportés par ces différentes thérapeutiques. Le travail de Gillespie effectué en 2012 est une méta-analyse portant sur les interventions proposées chez les patients âgés chuteurs non institutionnalisés (43). La même méta-analyse effectuée en 2009 dans la population générale avait noté un effet bénéfique des interventions sur le risque de chute mais pas sur leur nombre, préférentiellement chez les patients non institutionnalisés (44). Cette sélection de patients souligne la nécessité d'homogénéiser la population en regard de la question posée. En l'occurrence, les interventions et la prise en charge des facteurs de risque de chute ne sont pas les mêmes dans les populations institutionnalisées ou non. Le travail de 2012 inclus 159 RCT soit une population de presque 80000 patients et compare une rééducation ou un programme multimodal post-chute contre l'absence d'intervention ou une intervention non spécifique. Cette méta-analyse démontre l'efficacité de ce type de prise en charge en diminuant de 15% le risque de chute (nombre total de chute pendant la période de suivi) et de 30% le taux de chute (nombre de patient ayant chuté au moins une fois). En 2018, Hopewell et al. va encore plus loin en spécifiant que les modalités de prise en charge multimodales sont supérieures à la rééducation effectuée seule (45). Ces recherches ont eu un impact direct dans la pratique courante en contribuant à la mise en place de programme spécifique de la prise en charge des patients âgés chuteurs. En France, dans le cadre de l'expérimentation PAERPA (Personnes Agées En risque de Perte d'Autonomie), la HAS a permis le financement de programme d'éducation thérapeutique de prévention des chutes incorporant dans ces axes, l'intervention multifactorielle de la chute à l'aide d'un projet de soins personnalisé (46). C'est le cas dans notre structure avec un hôpital de jour dédié à cette prise en charge depuis 2011.

2. Les limites à son application

Les chercheurs en gériatrie sont bien au fait des difficultés rencontrées dans l'*Evidence based-medicine* concernant les critères d'exclusion des personnes âgées souvent employés dans les essais thérapeutiques. Ainsi lorsqu'on s'intéresse plus spécifiquement aux effets de l'âge sur une pathologie ou l'efficacité d'un médicament, les données disponibles peuvent être limitées.

La première limite revient au choix de la population cible et plutôt à l'âge choisi pour l'inclusion des patients. Si le gériatre se porte sur une approche globale qui ne se réfère pas à l'âge chronologique, les essais cliniques définissent la plupart du temps une limite d'âge pour l'inclusion des sujets dans les études. Cette limite est très arbitraire car aucun âge chronologique ne permet de définir une personne âgée. La barrière des 60 ou 65 ans est souvent utilisée mais dans les pays développés, les syndromes gériatriques sont plus fréquemment retrouvés après 80 ans alors que dans la région subsaharienne par exemple la personne est considérée comme âgée à partir de 50 ans (47,48). Il faut que les chercheurs soient rigoureux sur l'âge des populations incluses dans les études, de manière générale pour les méta-analyses il faut soit les moyennes et écart type de l'âge, soit les données individuelles des patients. Dans le cadre de l'interprétation des résultats, il faut justifier le ou les seuils d'âge retenus (49). Dans le cadre des essais thérapeutiques spécifiques sur les benzodiazépines (BZD), très peu d'études incluent des sujets âgés (cf. II et III). En l'absence des données individuelles sur les patients pour constituer des sous-groupes homogènes, la méta-régression permet d'appréhender les influences de l'âge sur des paramètres médicamenteux.

L'autre limite peut provenir de la caractérisation des variables ou sur la définition des participants (49). Au-delà des problématiques d'âge, les recrutements, orientés vers des personnes sans grandes comorbidités ne sont souvent pas représentatifs des populations gériatriques. D'autre part des syndromes gériatriques comme la fragilité sont l'objet de multiples définitions qui en fonction de l'outil choisi peuvent avoir une influence variable sur le résultat de la méta-analyse (50).

Ces limites dépassent les aspects méthodologiques de la revue de littérature. Des techniques d'analyse sont nécessaires pour contourner ces difficultés.

I. Les approches méthodologiques modernes de la méta-analyse

Dans la partie précédente nous avons pu entrevoir les limites méthodologiques des approches dites classiques des méta-analyses. Cette partie présente des méthodologies plus récentes permettant d'élargir les possibilités des méta-analyses :

1. Méta-analyses sur données individuelles

Déjà brièvement abordés en préambule de ce chapitre, les méta-analyses sur données individuelles ont des avantages statistiques et cliniques qui peuvent être utilisés lorsque les méta-analyses sur données résumées ne sont pas concluantes. Il convient néanmoins de prendre en compte la source des données en effectuant des analyses en grappes de patients provenant des différents essais. Ainsi d'un point de vue méthodologique, il est possible de revoir les critères d'inclusion et d'exclusion et des données manquantes « récupérées » permettant de limiter l'hétérogénéité. Une réanalyse en intention de traiter, non faite initialement, peut être réalisée. Les traitements statistiques peuvent être standardisés entre les études. On peut regrouper des données pour lesquels on avait peu d'informations avec les données résumées et ainsi améliorer la modélisation des effets (8).

2. Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau permet de comparer dans la même analyse, plusieurs traitements en utilisant des comparaisons directes dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et des comparaisons indirectes à l'aide d'un comparateur commun (49,51). Pour une même maladie, on peut ainsi comparer en utilisant des combinaisons mathématiques des traitements qui n'ont pas été comparés entre eux par un essai thérapeutique dédié (52). Ainsi on peut grader l'importance des effets pour chaque traitement et hiérarchiser leur efficacité. Ceci nécessite néanmoins un nombre de données suffisant comme une paire d'intervention dans le réseau afin d'obtenir des estimations plus précises. Il peut néanmoins exister des incohérences si les informations obtenues pour comparer les traitements ne sont pas concordantes entre elles. La Figure 6 illustre la représentation graphique d'une méta-analyse en réseau, ici sur les effets et la tolérance des inhibiteurs de la recapture de sérotonine chez les sujets âgés (53).

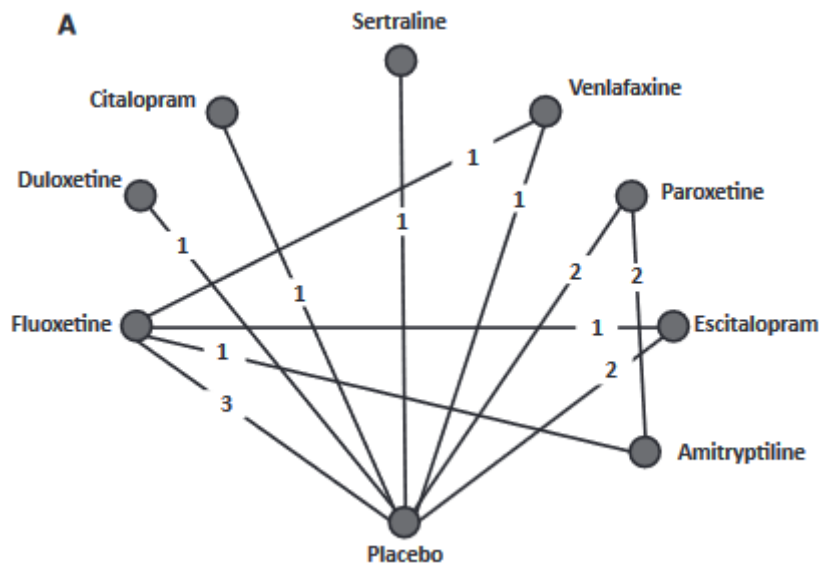


Figure 6: Exemple de représentation graphique d'une méta-analyse en réseau.

Chaque point représente un type de traitement, les lignes continues correspondent aux comparaisons directes avec le chiffre donnant le nombre d'articles comparateurs des traitements. D'après l'article de Thorlund et al 2015 (53).

3. Modèle à effet non linéaire

La méta-analyse basée sur un modèle a été développée en pharmacologie pour « appliquer des modèles mathématiques et méthodes statistiques pour caractériser, comprendre et prédire le comportement pharmacocinétique (PK) et/ou pharmacodynamique (PD) d'une molécule dans le temps, tout en quantifiant l'incertitude associée » (54). Ces modèles permettent de simuler les réponses des doses de médicaments en intégrant l'ensemble des informations collectées lors d'études préalables. Les modèles ne sont pas une représentation fidèle de la réalité mais constitue un outil pour décrire ou prédire les effets d'un produit sur le système.

a) Modèle dose-réponse

Cette modélisation est exploitée dans les études pharmacologiques. « Afin d'optimiser la démarche thérapeutique, la prescription du médicament doit s'effectuer avec une connaissance parfaite des relations reliant la concentration ou la dose administrée aux effets thérapeutiques qu'elle engendre ainsi qu'aux effets indésirables qu'elle peut faire apparaître » (55). Cette modélisation permet pour un effet maximal donné, d'identifier la dose, la fréquence d'administration et la durée de l'effet optimale. Elle peut aussi s'appliquer pour la mesure des effets cliniques et des effets secondaires de ces traitements. Le modèle le plus couramment utilisé pour la dose-réponse est E_{max} , une fonction non linéaire de la dose étroitement liée à la courbe logistique. De forme sigmoïde, la relation est caractérisée par 3 paramètres E_{max} (effet maximum), EC_{50} la concentration nécessaire pour induire

50% de l'effet maximum et λ un coefficient caractérisant la pente de la relation appelée coefficient de Hill.

$$\text{Réponse} = E_0 + \frac{E_{\max} \times Dose^\lambda}{EC_{50}^\lambda + Dose^\lambda}$$

La représentation graphique de l'effet dose est illustrée dans la figure ci-dessous ici pour une dose unique :

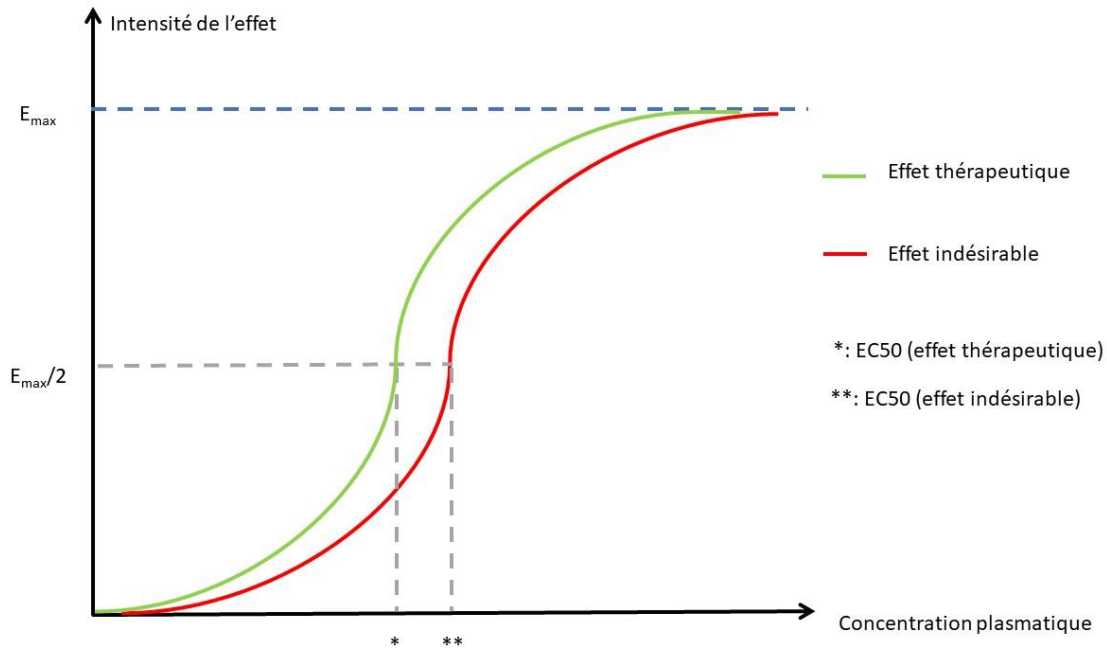


Figure 7: Représentation graphique de l'effet dose, adapté du collège national de pharmacologie médicale (56)

La portion oblique de la sigmoïde est assimilable à une droite dont la pente caractérise l'activité du médicament.

Appliquée à notre étude sur la toxine, la figure ci-dessous montre le nuage de points de l'effet dose en fonction de l'apparition des effets secondaires concernant la faiblesse musculaire après injection de toxine botulique.

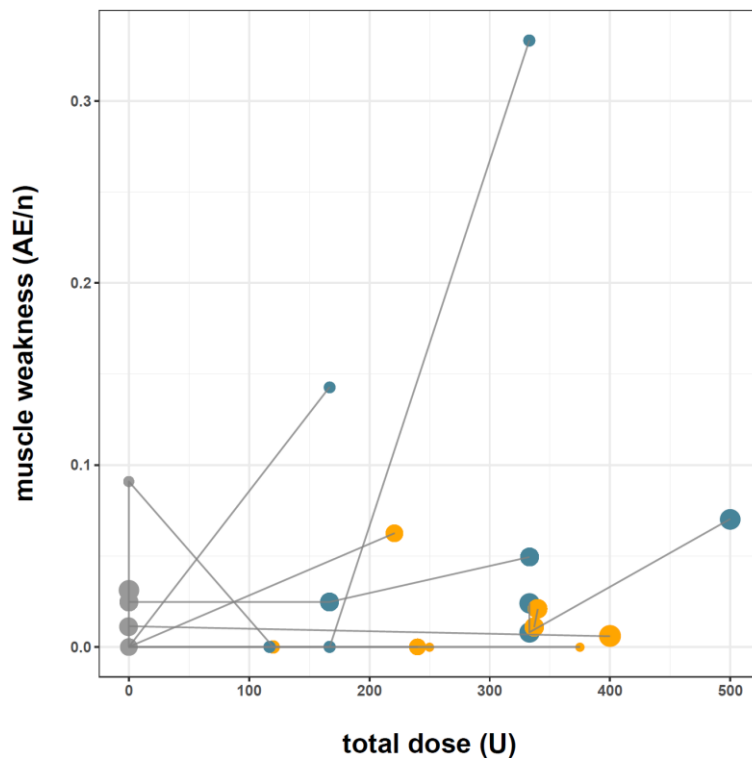


Figure 8: Représentation graphique de l'effet dose en fonction de l'apparition de l'effet secondaire fatigue musculaire après injection de toxine botulique d'après l'étude « *Time course of botulinum toxin dose response in adult post-stroke spasticity : systematic review and model-based meta-analysis* » (cf. IV).

Légende : les traits continus regroupent les différents points de chaque étude entre eux. Les couleurs représentent les différents traitements, ici en gris le placebo.

b) Modélisation Bayésienne

Une autre approche de la modélisation abordée dans cette thèse est celle dérivée des méthodes de Bayer. La statistique bayésienne est une approche basée sur une philosophie différente de la statistique classique fréquentiste. Elle permet de déduire la probabilité d'un évènement à partir des probabilités d'autres évènements déjà évalués (57). Ces méthodes combinent les informations issues a priori des études de la méta-analyse pour en déduire une loi de probabilité a posteriori. Une analyse bayésienne suit initialement les mêmes processus qu'une modélisation classique en ce qui concerne le choix de l'objectif, du critère principal de la population ou encore de l'analyse statistique. On propose ensuite un modèle probabiliste des observations ou modèle d'échantillonnage auquel on ajoute une loi de probabilité appelée distribution a priori. Puis conditionnellement aux observations, on calcule la distribution a posteriori. On va ensuite modéliser les paramètres du modèle par des lois de probabilité et inférer des paramètres. Ces paramètres deviennent d'autant plus plausibles que l'on connaît de nouveaux résultats d'observation.

Le résultat de l'analyse est généralement présenté comme une estimation ponctuelle et un intervalle de crédibilité à 95% de la distribution postérieure qui ressemblent beaucoup aux estimations et aux intervalles de confiance classiques (25).

Les approches bayésiennes ont l'avantage :

- d'incorporer les effets des interventions ou l'étendu des variations entre les études
- de tenir compte de l'imprécision de l'estimation de la variance entre les études
- d'effectuer des analyses complexes.

Si les hypothèses bayésiennes s'appliquent à l'analyse des effets secondaires précédents, nous allons ajouter au modèle E_{max} des prédictions qui sont représentées sur le graphique suivant. On retrouve ici les points précédents auxquels on superpose les prédictions du modèle.

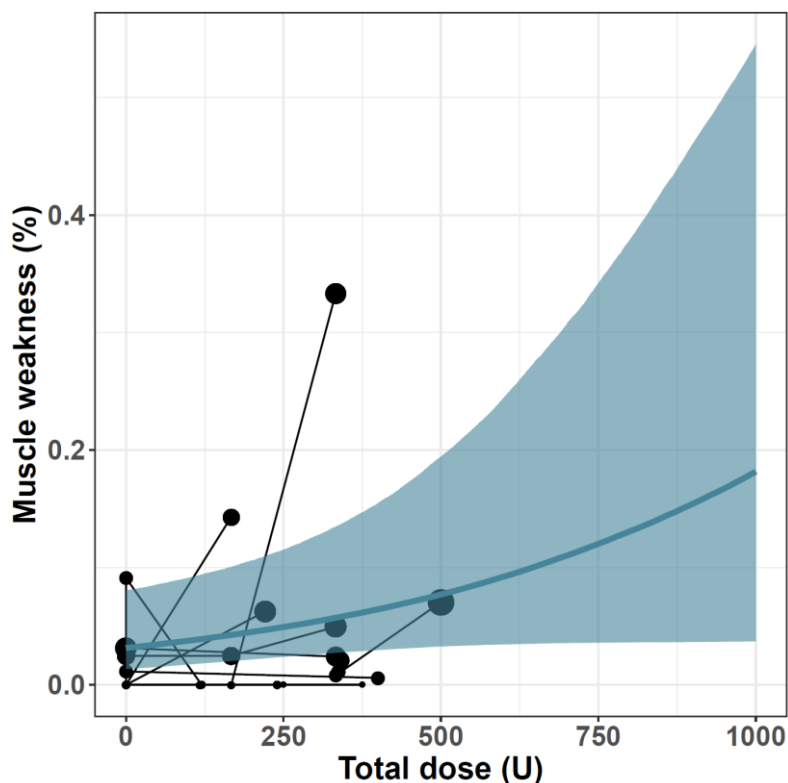


Figure 9 Représentation graphique de la modélisation bayésienne dans le cadre de la mesure de l'effet secondaire faiblesse musculaire en fonction de la dose de toxine botulique d'après l'étude « *Time course of botulinum toxin dose response in adult post-stroke spasticity : systematic review and model-based meta-analysis* » (cf. IV).

Ici le trait bleu représente la valeur médiane et l'effet moyen avec son intervalle de crédibilité à 95% (zone bleu superposée) ; les traits continus regroupent les différents points de chaque étude entre eux.

J. Application de ces techniques en MPR gériatrique

Basé sur ces connaissances, nous avons souhaité appliquer l'outil des méta-analyses à nos travaux de recherche dans le champ de la médecine physique et réadaptation gériatrique (MPR). La MPR gériatrique est orientée vers la récupération de capacités fonctionnelles et de qualité de vie des patients en situation de handicap spécifiquement chez les personnes âgées. Elle nécessite une approche gériatrique pour prendre en charge les syndromes gériatriques, une approche interniste dans la gestion des complications médicales sur un terrain de multiples comorbidités et enfin une expertise rééducative pour coordonner un programme de rééducation spécifique (58). Cette prise en charge spécialisée a montré des bénéfices supérieurs en termes de récupération d'autonomie et de survie par rapport aux prises en charge standard (59). La thématique de cette thèse était de voir comment nous pouvions améliorer les pratiques cliniques sur l'utilisation des traitements couramment employés chez les patients âgés des services de MPR gériatriques avec les techniques modernes de méta-analyses. Pour cela, nous avons identifié deux champs d'application. D'une part mesurer les effets de l'âge et des modifications physiologiques sur les propriétés pharmacologiques des médicaments. Pour cela, nous avons choisi d'effectuer une première approche sur une molécule largement utilisée en gériatrie, les benzodiazépines. D'autre part, nous avons choisi un médicament plus spécifique de la spécialité, la toxine botulique pour appliquer les techniques de modélisation afin d'améliorer l'ajustement des doses et de mieux identifier les durées d'efficacité de ce produit. L'application du modèle théorique en ce qui concerne la méta-analyse basée sur la modélisation, reste peu répandue en MPR comme en gériatrie. En pharmacologie, des travaux de thèse s'intéressant aux populations âgées commencent à utiliser certaines techniques modernes pour évaluer l'effet de l'âge sur les traitements (60). Concernant la toxine, de rares modèles développés par les industriels ont approché l'effet dose traitement (61). Nous présentons dans les parties suivantes les connaissances nécessaires à la compréhension des travaux réalisés.

1. Approche des paramètres pharmacocinétiques et l'impact de l'âge sur le métabolisme des benzodiazépines

a) Contexte général et épidémiologique

En France en 2018, la consommation de soins et de biens médicaux atteint 203,5 milliards d'euros, soit 8,6% du PIB dont 32 milliards rien que pour les médicaments ambulatoires (62). L'incidence des effets secondaires liés aux médicaments est corrélée à l'âge et au nombre de médicaments prescrits. La population est vieillissante et particulièrement exposée à la consommation médicamenteuse (63). Les pathologies iatrogènes représentent entre 5 et 15% des motifs d'hospitalisation chez les sujets

âgés (64). En France, la dépendance liée à la iatrogénie serait de l'ordre de 10% et évitable dans 80% des cas ce qui en fait une préoccupation importante des instances pour lutter contre les effets secondaires induits par ces traitements (65). Dans ce contexte, beaucoup d'outils ont été développés pour repérer le risque iatrogénique et favoriser la juste prescription à l'aide d'algorithmes décisionnels (66). Malgré ces efforts pour limiter les erreurs médicamenteuses, le gériatre se heurte à une problématique majeure : l'absence d'études pharmacologiques spécifiques dans les populations âgées et surtout gériatriques (67). Le terme gériatrique est souligné ici pour prendre en compte les particularités de cette population souvent fragilisée par la polymédication, les comorbidités, les déficits cognitifs ou moteurs. Malgré les recommandations internationales pour la promotion d'études spécifiques chez le sujet gériatrique ou d'études comparatives entre la population jeune et la population gériatrique, peu d'évolution ont été constatées depuis ces 20 dernières années (68). Hors « les doses doivent être souvent adaptées chez les sujets âgés et ces adaptations doivent être déduites d'études spécifiques » (67). Dans nos travaux, nous nous sommes intéressés à mesurer l'impact de ces modifications pharmacologiques dans les populations gériatriques. Ceci nécessite une connaissance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui régissent le métabolisme du médicament et les effets du vieillissement sur ces paramètres.

b) Rappel des données pharmacologiques essentielles

Cette partie n'essaie pas de faire un résumé de toute la pharmacologie mais expose les principales notions nécessaires à la compréhension de nos travaux. La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme alors que la pharmacodynamie étudie l'impact de l'organisme sur le médicament. Il est possible de décomposer le circuit du médicament dans l'organisme en quatre phases, rassemblées sous l'acronyme ADME et que l'on peut représenter sous forme graphique (Figure 10, ci-dessus) :

- une phase de résorption, ou d'absorption, qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation systémique. Cette phase est dépendante de la forme galénique du médicament. Elle est représentée par le T_{max} qui correspond au temps maximum pour atteindre la concentration plasmatique maximale (C_{max}). La biodisponibilité évalue l'efficacité de l'absorption en représentant la fraction du médicament qui atteint réellement la circulation par rapport à la voie veineuse. Elle dépend de la voie d'administration et des propriétés physicochimiques du médicament.

- une phase de distribution qui se déroule au fur et à mesure que le médicament est absorbé. Cette période correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme. La diffusion tissulaire d'un médicament sera d'autant plus importante que la concentration plasmatique du médicament sous forme libre sera élevée. Le médicament se lie de manière réversible aux protéines. La part de fraction liée aux protéines dépend de son affinité avec le médicament. Elle est essentiellement influencée par le taux d'albumine.

Le paramètre résumant la distribution est le volume de distribution (Vd). Elle correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Il s'agit du volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang. Il se calcule à partir de la quantité de médicament dans l'organisme divisée par la concentration plasmatique du médicament.

- une phase de métabolisme, correspondant à la biotransformation du médicament par l'organisme en métabolites. Elle est essentiellement hépatique et classée en deux types I et II.

La phase I est appelée oxydation. Elle est réalisée grâce aux complexes enzymatiques appelés cytochrome P450. Ces cytochromes permettent de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile et sont libérés par voie biliaire dans la lumière intestinale. Ils peuvent donc être réabsorbés.

Les réactions de phase 2 sont essentiellement des réactions de conjugaison. Elles permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles, éliminables par voie rénale. Le paramètre explorant cette étape est la demi-vie. Elle correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. La demi-vie dépend du volume de distribution mais aussi de la clairance (cf. infra).

- une phase d'élimination, s'intéressant aux processus d'élimination du médicament par l'organisme. Il se fait surtout par voie rénale et urinaire. Les paramètres étudiant cette voie sont la clairance et la demi-vie. La clairance correspond à la capacité qu'a l'organisme à épurer la molécule une fois qu'elle a atteint la circulation générale. Elle est égale au volume de plasma épuré par unité de temps. Le caractère lipophile de la molécule influence les différentes étapes, plus une molécule est liposoluble, plus son affinité sera importante. La vitesse d'absorption et de diffusion seront alors augmentées.

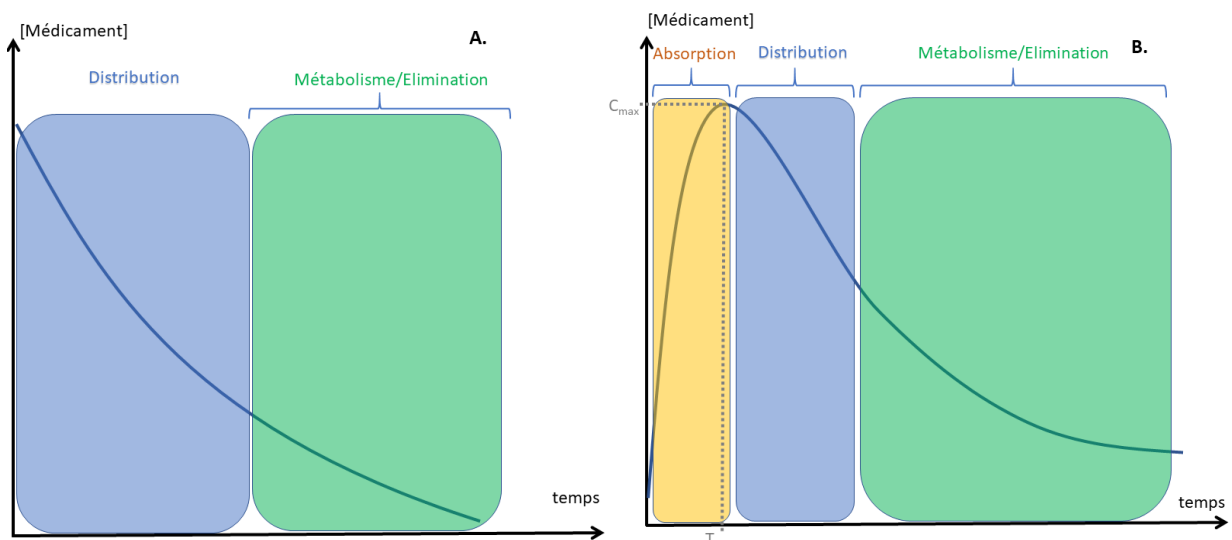


Figure 10 Phases pharmacocinétiques mises en jeu après administration intraveineuse (A) ou extravasculaires (B) adapté de Hamitouche (72)

c) Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés à l'âge

Les différences de réponse aux médicaments entre sujets jeunes et âgés dépendent de différences pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (67). Les paramètres pharmacocinétiques sont impactés à toutes les étapes du devenir du médicament par l'âge indépendamment de toute pathologie. Ces changements exposent la personne âgée à un plus grand risque d'effet secondaire. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 Modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments avec l'âge, adapté de la collégiale de pharmacologie médicale (69)

Légende : T_{max} : temps maximum pour atteindre C_{max} ; V_d : volume de distribution ; T_{1/2} : demi-vie ;

<i>Etape</i>	<i>Modification</i>	<i>Conséquences</i>
<i>Absorption</i>	<ul style="list-style-type: none"> ⊘ sécrétion en acide gastrique ⊘ de la vitesse de la vidange gastrique ⊘ de la motilité gastro-intestinale ⊘ du débit sanguin 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption ralentie ↗ T_{max} ↗ biodisponibilité possible
<i>Distribution</i>	<ul style="list-style-type: none"> ⊘ surface corporelle ⊘ eau corporelle et sensation soif ⊘ vascularisation tissulaire ⊘ masse maigre au profit de la masse grasse ⊘ diminution de l'albuminémie 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ V_d pour les molécules lipophiles ⊘ V_d pour les hydrophiles ↗ de la fraction libre ↗ concentration tissulaire ↗ T_{1/2}

<i>Métabolisme</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↳ masse hépatique ↳ flux sanguin hépatique ↳ pouvoir métabolique hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> ↳ clairance hépatique pour les molécules de la voie I ↳ élimination pour ces médicaments ↳ activité du cytochrome P450 ↗ $T_{1/2}$
<i>Élimination</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↳ flux sanguin rénal ↳ filtration glomérulaire ↳ fonction tubulaire ↳ sensation de soif 	<ul style="list-style-type: none"> ↳ clairance rénale ↳ élimination pour les médicaments à élimination rénale ↗ $T_{1/2}$ ↗ insuffisance rénale fonctionnelle

Devant ces modifications il est important de souligner que :

- Les médicaments ne sont pas tous concernés,
- Il existe des variations inter-individuelles,
- Les données sont incomplètes, parfois contradictoires
- La polypathologie et la polymorbidité qui caractérisent le sujet viennent se surajouter aux modifications physiologiques.

Sur le plan pharmacodynamique, les modifications d'efficacité ou de durée d'action des médicaments chez les sujets âgés sont associées à des altérations des récepteurs, des voies de signalisation, du fonctionnement cellulaire, de l'homéostasie physiologique. Il est souvent difficile de dissocier les interférences de type pharmacodynamique des modifications pharmacocinétiques et des pathologies fréquemment associées à cette période de la vie (70). Le sexe apparaît comme un facteur de variation pharmacodynamique limitée.

d) Focus sur les benzodiazépines

Après une très large prescription, l'augmentation de la consommation des BZDs semble maîtrisée (71). En France, suite aux différentes recommandations des autorités de santé, il est important de noter une baisse de la consommation des BZDs ces dernières années (72). Néanmoins, la France reste le deuxième pays le plus consommateur en Europe avec une prévalence d'utilisation à 13,4% et une exposition particulière des personnes âgées. Or, cette population est très exposée aux risques associés à l'usage de ces traitements. On note une augmentation du risque de chute et de fractures d'un facteur 2 ou encore un risque d'apparition troubles cognitifs (73,74). La fréquence de ces effets et leur impact sur le grand âge contribuent à des précautions particulières d'emploi en gériatrie (75). Pourtant dans le rapport de l'ANSM de 2017, il est mentionné la persistance de nombreux mésusages, notamment sur la durée du traitement ou l'emploi de posologies inadaptées chez le sujet âgé.

Commercialisées depuis les années 1960, les BZDs appartiennent à la classe médicamenteuse des anxiolytiques en agissant sur les récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui sont des inhibiteurs du système nerveux central. Les différentes molécules sont nombreuses, une cinquantaine à travers le monde, dont dix-huit commercialisées en France. Si elles se différencient par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, elles possèdent des propriétés pharmacologiques communes qui sont recommandées pour : anxiolyse, sédation, amnésie et anticonvulsive. Plus particulièrement en MPR gériatrique, elles sont utilisées pour leur effet myorelaxant. Ces molécules font également parti des possibilités de traitement de la spasticité lorsque celle-ci est diffuse (cf. IV.A.2.). Son utilisation pour l'anxiolyse et les troubles de l'endormissement reste largement employée.

Sur le plan pharmacocinétique, elles possèdent une bonne absorption, généralement rapide, qui reste très dépendante de la molécule. Elles ont une forte affinité avec les protéines plasmatiques et sont des molécules lipophiles. La voie métabolique dépend de la molécule employée. Elles sont éliminées principalement par voie rénale. Elles peuvent produire des métabolites actifs pouvant grandement augmenter la durée d'action de la molécule administrée. La vitesse de métabolisation et d'élimination est donc très variable.

Chez le sujet âgé, les modifications liées à l'âge sur cette classe médicamenteuse n'ont pas fait l'objet de revues de littérature récente. Dans les données existantes, peu semblent inclure une population gériatrique (76).

Alors que les données épidémiologiques vont dans le sens de prescriptions encore élevées chez le sujet âgé, l'incertitude des données pharmacologiques étudiant l'impact de l'âge sur les BZDs nous a poussés à réévaluer la littérature sur ce sujet au sein d'un travail dédié. Nous avons effectué une revue de littérature se focalisant sur les BZDs les plus prescrites en Europe (72). Il semblait important de synthétiser d'abord les connaissances générales sur la PK des benzodiazépines et l'influence de l'âge sur ces paramètres. Il était ensuite nécessaire de détailler les modifications rapportées pour chaque molécule de benzodiazépine. Au-delà de la synthèse des connaissances et des applications pratiques rapportées par ce travail, notre volonté était de vérifier la pertinence d'une analyse statistique pour étudier l'influence de l'âge sur ces traitements.

II. Prescription de benzodiazépine chez le sujet âgé : peut-on diminuer la iatrogénie grâce à la pharmacologie ?

A. Introduction

Le contexte épidémiologique exposé précédemment, nous a montré qu'il était nécessaire de poursuivre les efforts contre le mésusage des BZDs chez les patients âgés. Alors que les travaux de recherche récents se sont basés essentiellement sur la conception d'outils d'analyse du mésusage en thérapeutique (77,78), d'algorithme décisionnel (79), d'étude épidémiologique de la consommation de BZD (80) ou sur leurs conséquences (81), peu de travaux ont été réalisés sur la mesure de l'efficacité thérapeutique de ces traitements spécifiquement dans les populations gériatriques.

Historiquement, l'évaluation des BZDs a été effectuée dans le traitement de l'anxiété (citations). Les essais randomisés contrôlés ont été effectués à partir des années 1960 et se basent sur des durées courtes. Ces études ont amené les autorités de santé à émettre un service médical rendu jugé satisfaisant (82). Ce sont donc des traitements avec un rapport bénéfice/risque positif si l'utilisation est conforme aux recommandations.

Les règles de prescriptions des BZDs sont claires. Après s'être assuré de l'indication et de la nécessité de prescription et après évaluation de la balance bénéfice/risque favorable, il est préconisé de débiter un traitement à des doses faibles, avec des molécules de demi-vie courte, en limitant la prescription à 12 semaines et en anticipant les modalités d'arrêt progressif avec des réévaluations régulières (82). En dehors de ces recommandations, l'utilisation des BZDs n'a pas montré d'efficacité et est associée à certains effets indésirables.

Nous avons préalablement rappelé que chez la personne âgée il existait : aucune étude ayant évalué spécifiquement l'efficacité des BZDs, des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques, une plus grande fréquence des comorbidités et de la polymédication modifiant les effets indépendamment de l'âge et une sensibilité accrue des personnes âgées aux effets indésirables des BZDs. Ces éléments ont été pris en compte dans les recommandations actuelles mais reposent sur des recommandations d'expert, faute d'étude spécifique chez le sujet âgé.

En s'intéressant aux études d'efficacité nous nous sommes rendu compte qu'elles sont anciennes et n'ont pas fait l'objet de méta-analyses récentes évaluant l'impact de l'âge sur l'efficacité de ces traitements. Nous avons abordé l'utilité des approches pharmacologiques pour optimiser les prescriptions médicamenteuses. Avant d'envisager la réalisation d'un travail spécifique de méta-analyse, nous avons souhaité faire la synthèse des travaux existant sur les BZDs et les sujets âgés.

Cette revue narrative a pour intérêt de faire un état des lieux des connaissances pharmacologiques portant sur l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de ces molécules chez le sujet âgé. Nous avons également souhaité montrer comment les approches pharmacologiques pouvaient s'appliquer en pratique pour améliorer l'utilisation des BZDs.

Ainsi cette étude apporte plusieurs éléments forts :

- il existe une connaissance des effets du vieillissement sur les paramètres pharmacocinétiques à partir de petites populations de volontaires de plus de 65 ans mais pas sur les populations plus âgées comorbides prises en charge dans les services de gériatrie.

- la littérature sur le sujet est ancienne et les synthèses de la littérature n'ont pas réalisés de méta-analyse pour étudier spécifiquement les effets de l'âge sur ces traitements.

Ce travail valide la réalisation d'une méta-analyse pour appréhender au mieux les effets de l'âge sur les BZDs. Pour cela il est nécessaire d'obtenir une analyse plus systématique de la littérature avec une méthodologie rigoureuse.

B. Article 1

Cet article a été soumis à Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement et est en cours de relecture.

Prescription de benzodiazépine chez le sujet âgé : peut-on diminuer la iatrogénie grâce à la pharmacologie ?

Prescription of benzodiazepine in older people: reduce iatrogeny with pharmacology?

Auteurs :

Etienne Ojardias ^{1,2}
Edouard Ollier ^{2,3}
Lafaie Ludovic ^{1,2}
Aurélie Buisson ¹
Laurent Bertoletti ^{2,4}
Thomas Celarier ¹

Affiliations :

1 Service de gérontologie clinique, Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

2 U1059 INSERM – SAINBIOSE, Campus Innovation, Saint-Étienne, France+ INSERM CIC1408, CHU de St-Etienne, St-Etienne, France.

3 Unité de recherche clinique innovation et pharmacologie, Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

4 Service de Médecine vasculaire et thérapeutique, Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

Auteur correspondant : Dr Etienne Ojardias

Hôpital de la Charité

44 rue Pointe Cadet

42055 Cedex 2

Tel : 04-77-12-70-41

Mail : etienne.ojardias@chu-st-etienne.fr

1. Résumé

Les benzodiazépines sont une classe médicamenteuse à risque iatrogène élevé chez les personnes âgées. Leur indication et leur prescription restent fréquentes en gériatrie et toujours responsable d'effets secondaires potentiellement graves. Il existe de nombreuses molécules commercialisées et l'étude des propriétés pharmacocinétiques entre sujets jeunes et âgés, permet de mesurer l'effet du vieillissement sur les capacités d'absorption, de distribution et d'élimination des benzodiazépines. Historiquement, les études pharmacocinétiques datent des années 1980, celles concernant spécifiquement les personnes âgées sont peu nombreuses et réalisées chez des sujets non représentatifs des patients des services de gériatrie actuels. Les modifications liées à l'âge atteignent chaque étape du métabolisme, la clairance diminue, la demi-vie et la fraction libre du médicament augmente. Ceci engendre un risque d'accumulation plus important surtout si la molécule est d'abord dégradée en métabolite actif. De plus le sujet âgé est plus sensible à l'effet des benzodiazépines que le jeune. Cet article fait l'état de lieu des études pharmacocinétiques ayant été effectuées chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune. Notre mise au point incite à réévaluer la pharmacocinétique des benzodiazépines chez les patients en gériatrie pour étudier spécifiquement les modifications des paramètres dans cette population et optimiser leur prescription.

Mots clés : personne âgée, benzodiazépine, pharmacocinétique, pharmacodynamie, iatrogénie.

Abstract

Benzodiazepines are a class of drugs with high iatrogenic risk in the elderly. Their indication and prescription remain frequent in geriatrics and are still responsible for potentially serious side effects. There are many molecules on the market and the study of pharmacokinetic properties between young and elderly subjects allows to measure the effect of ageing on the absorption, distribution, and elimination capacities of benzodiazepines. Historically, pharmacokinetic studies date back to the 1980s; those specifically concerning the elderly are few and conducted on subjects that are not representative of patients in today's geriatric wards. Age-related changes occur at each stage of metabolism, clearance decreases, half-life, and free fraction of the drug increase. This creates a greater risk of accumulation, especially if the molecule is first degraded to an active metabolite. In addition, older people are more sensitive to the effect of benzodiazepines than younger people. This article provides an overview of pharmacokinetic studies that have been conducted in the elderly compared to the young. Our development prompts a re-evaluation of benzodiazepine pharmacokinetics in geriatric patients to specifically study parameter changes in this population and to optimize benzodiazepine prescribing.

Key words: elderly, benzodiazepine, pharmacokinetic, pharmacodynamic, iatrogenic disease

2. Points clés

- 1) Il existe une altération des capacités pharmacocinétiques des benzodiazépines avec l'âge, marquées par une diminution la clairance et un allongement de la demi-vie.
- 2) En plus de ces paramètres pharmacocinétiques, il est important de connaître la voie métabolique des benzodiazépines et l'éventuelle production de métabolite actif.
- 3) Les paramètres pharmacocinétiques ont été évaluées dans les années 1980 sur des petits échantillons de patients la plupart entre 65 et 85 ans avec relativement peu de comorbidités non représentatifs des populations gériatriques actuelles.
- 4) La réduction des posologies et l'augmentation des intervalles de prise adoptés par les gériatres sont satisfaisantes mais nécessitent d'être précisé spécifiquement pour chaque benzodiazépine de façon à optimiser leur action.

3. Introduction

Les benzodiazépines sont des psychotropes, indiquées principalement dans le traitement de l'anxiété, via leur action anxiolytique sur le système nerveux central. Ces traitements ont aussi d'autres propriétés, parmi elles l'effet hypnotique, myorelaxant, anticonvulsivant. Cependant, l'utilisation des benzodiazépines est associée à un risque iatrogénique majeur. Leurs principaux effets secondaires sont les troubles de la vigilance, l'effet amnésiant, et le risque de chute. De plus, ils exposent les patients à un risque de pharmacodépendance, justifiant une prescription théoriquement limitée dans le temps et une prévention du sevrage [1].

Chez le sujet âgé, la prescription de benzodiazépine représente un challenge thérapeutique. Premièrement, les sujets âgés sont la population la plus exposée à cette classe médicamenteuse [2], du fait d'une grande fréquence de leurs indications [3,4]. Deuxièmement, le sujet âgé est aussi plus sensible aux effets secondaires. En particulier, les benzodiazépines majorent le risque de chute [5,6], et leur utilisation prolongée est associée à une atteinte mnésique (6). Enfin, la prescription des benzodiazépines est fréquemment inadaptée chez le sujet âgé, augmentant de fait la iatrogénie [3,8]. Même si la prescription semble mieux contrôlée ces dernières années [9], l'exposition des sujets âgés n'en reste pas moins importante lorsque l'analyse de leur ordonnance est réalisée en service de gériatrie [10].

La France reste le 2^{ème} pays Européen le plus consommateur de cette classe médicamenteuse, avec 117 millions de boîtes vendues en 2015, malgré une baisse de la consommation de plus de 5% des benzodiazépines ces dernières années induite notamment par la restriction à la vente de clonazépam. Le dernier rapport de l'ANSM de 2017, précise que la consommation augmente avec l'âge avec plus de 38% de femmes de 80 ans et plus consommant des benzodiazépines alors que la prévalence des troubles anxieux diminue. Il est rapporté que 15% des nouvelles prescriptions de benzodiazépines ont une durée non conforme aux recommandations de prescription c'est-à-dire une prescription de plus d'une molécule de cette classe sur une ordonnance pendant une durée de plus de 1 mois [2]. Les benzodiazépines, associées aux autres psychotropes sont la 5^{ème} classe de molécule à l'origine d'hospitalisation pour iatrogénie en France [11].

Il existe plus d'une dizaine de benzodiazépines disponibles en France. Alors que toutes ces molécules sont regroupées dans la même classe thérapeutique, leurs propriétés

pharmacologiques différent. L'effet pharmacologique des benzodiazépines est médié via les récepteurs gamma amino butyric acid (GABA) au niveau du système nerveux central. A l'intérieur de cette famille, le délai et la durée d'action, le temps d'élimination varient d'une molécule à l'autre. Les benzodiazépines sont donc classiquement séparées en 2 grandes classes : les molécules de demi-vie courte (oxazépam, lorazépam, alprazolam...) et celles à demi-vie longue (bromazépam, diazépam, prazépam...).

Chez le sujet âgé, il est recommandé de privilégier les molécules à demi-vie courte (<20h), dans l'objectif de diminuer la iatrogénie [12,13]. Cependant, d'autres paramètres peuvent modifier les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines, et diminuer leur rapport bénéfices/risques lors d'une prescription chez la personne âgée.

Dans cette mise au point, nous présentons les principales données pharmacologiques pour les benzodiazépines, avec un accent particulier sur les données disponibles chez le sujet âgé.

4. Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) ont été introduites en 1961 pour remplacer les barbituriques dont les effets secondaires étaient jugés trop importants. L'étude des propriétés pharmacocinétiques des BZD ont été principalement réalisées dans les 20 années qui suivent leur introduction [13]. Elles sont métabolisées par différents processus depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Les molécules de benzodiazépine se distinguent par des propriétés pharmacocinétiques variables qui leur sont propres (Figure 1).

La forme galénique utilisée orale ou injectable a son importance. Dans la plupart des cas, lorsque des profils de concentration sanguine intraveineuse ont été obtenus comme norme pour l'évaluation de l'absorption orale des différentes benzodiazépines, la conclusion est une absorption rapide et complète de la forme orale [14]. Cette absorption permet au médicament d'atteindre la circulation générale. La vitesse d'absorption est appréciée sur la courbe pharmacocinétique par la valeur du T_{max} correspondant au temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (C_{max}). Ainsi le pic de concentration moyen estimé pour les BZD est atteint entre 0,5 à 8 heures après administration [15]. La quantité de médicament auquel a été exposé le sujet est mesurable par le calcul de l'air sous la courbe.

Secondairement, le médicament diffuse dans le tissu périphérique. Cette phase correspond au processus de distribution, il est apprécié quantitativement par le volume de distribution (V_d), c'est-à-dire le volume dans lequel les benzodiazépines vont se répartir pour que la concentration du médicament dans le tissu périphérique soit la même que dans le plasma. Les BZD sont métabolisés en deux temps, le premier selon une distribution rapide suivie d'une redistribution plus lente au sein des zones les moins perfusées comme le tissu adipeux. La distribution varie selon le caractère liposoluble de la molécule. Les molécules peu liposolubles comme le LORAZEPAM auront un délai d'action plus long par rapport au DIAZEPAM car son caractère lipophile lui donne une plus grande vitesse d'absorption et de diffusion [16].

Ensuite, la benzodiazépine est éliminée. Plusieurs paramètres reflètent ce processus : la clairance qui mesure l'épuration du volume de benzodiazépine par unité de temps, et la demi-vie qui correspond au temps nécessaire pour diminuer la concentration plasmatique de moitié. La demi-vie est dépendante dans sa formule du V_d et de la Cl : $T_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl$. Il existe 2 voies d'élimination pour les médicaments, la phase 1 dite d'oxydation par les enzymes du

Cytochrome P450 dont le sous-type 3A est le plus impliqué pour les BZD. Les différents produits de dégradation sont communs aux différentes BZD et certaines molécules sont directement des métabolites et donc actifs. Leur accumulation constitue un potentiel risque de surdosage. Ces métabolites vont ensuite être conjugués via l'UPD-glucuronosyltransférase (phase 2) en vue de leur excrétion urinaire par le rein ou dans les fèces [15]. La phase 2 dite de conjugaison est une voie privilégiée pour certaines benzodiazépines comme l'OXAZEPAM, le LORAZEPAM ou le NORDAZEPAM.

Dans le cadre de l'exposition chronique aux benzodiazépines, la concentration plasmatique doit être mesurée à l'état d'équilibre. En effet, la répétition des prises entraîne une saturation des sites périphériques et modifie la dose plasmatique active [13]. Cette concentration est dépendante du dosage et de la clairance ($Cl_{eq} = \text{Dose} / (Cl \times \text{intervalle dose})$).

Dans cette mise au point, nous présentons les principales données pharmacologiques pour les benzodiazépines, à partir des données de la littérature sur les paramètres pharmacocinétiques des benzodiazépines les plus utilisées dans leurs formes orales en Europe d'après le rapport de l'ANSM de 2017 [2] c'est à dire l'ALPRAZOLAM, l'OXAZEPAM, le BROMAZEPAM, le LORAZEPAM, le PRAZEPAM et le DIAZEPAM.

5. Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines chez le sujet âgé :

Le vieillissement a un impact significatif sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments, il y a donc une modification physiologique du métabolisme des benzodiazépines avec l'âge (Figure 1) [13].

Au niveau de l'absorption, la sécrétion de l'acide gastrique est diminuée et l'augmentation secondaire du pH gastrique peut modifier la solubilité de certaines benzodiazépines. De plus, la vidange et la motilité gastrointestinale sont diminuées. Associées à la diminution du débit sanguin, ceci entraîne une diminution de la surface d'absorption des benzodiazépines [17]. On observe donc une tendance à l'augmentation du T_{max} .

Au niveau de la distribution, physiologiquement la masse grasse diminue au profit de la masse maigre avec pour conséquence une augmentation de la distribution des médicaments liposolubles comme le DIAZEPAM. La variation volume de distribution (V_d) et par conséquent sa demi-vie d'élimination se modifie. L'augmentation du V_d est corrélée à une

augmentation de la demi-vie risquant l'accumulation des benzodiazépines liposolubles [18]. La répartition de la masse grasse n'étant pas la même selon le sexe, les femmes présentent un Vd supérieur aux hommes. Cette différence entre les sexes, est donc une dimension particulière à prendre en compte en plus de l'âge avec le vieillissement [19]. Par ailleurs l'eau corporelle totale diminue d'environ 10% augmentant ainsi le Vd des benzodiazépines hydrophiles et ainsi leur pic de concentration plasmatique.

Au niveau de l'élimination, c'est la phase 1 qui est le plus impacté avec l'âge. On constate une diminution de la capacité d'oxydation attribuable à la diminution de l'activité des cytochromes CYP450-3A et entraînant une diminution de la clairance. La diminution de la clairance médicamenteuse induit une concentration plus importante pour une même dose pour un sujet âgé par rapport à un sujet jeune [19]. La saturation des capacités oxydatives correspond à une diminution du flux sanguin hépatique. On considère que le métabolisme diminue de 30% après 70 ans [17]. En revanche, la phase 2 n'est pas impactée et l'activité de glucuronoconjugaison est conservée d'où le maintien des capacités d'élimination hépatiques pour certaines benzodiazépines comme l'OXAZEPAM. Ces modifications au niveau hépatique sont associées à une diminution progressive de la clairance rénale, impactant l'excrétion urinaire des benzodiazépines, nécessaire à l'élimination de la molécule parent et de ces métabolites. Cela renforce le risque d'accumuler les BZD pour le sujet âgé.

Ceci est encore plus marqué lors d'une prise médicamenteuse chronique, puisque la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est plus importante.

Un autre mécanisme induit des modifications de la clairance, il s'agit de la diminution des protéines plasmatique avec l'âge qui va entraîner une augmentation de la fraction libre des benzodiazépines et ainsi augmenter son activité pharmacologique. Cette diminution est estimée entre 15 et 20% chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune [4].

De façon constante, il existe une sensibilité intrinsèque accrue des sujets âgés aux benzodiazépines par rapport aux groupes d'âge plus jeunes. La réponse clinique pour chaque dose et concentration donnée sera plus importante chez le patient âgé que chez le sujet jeune. Ceci est lié aux modifications pharmacocinétiques d'une part mais également aux altérations au niveau de la liaison des molécules sur les neurorécepteurs et la densité de ceux-ci [20,21].

Toutes ces modifications sont différentes selon la molécule de benzodiazépine utilisée, il est donc indispensable de les évaluer spécifiquement et indépendamment chez le sujet âgé. Les

différentes données pharmacocinétiques concernant les benzodiazépines sont retranscrites dans le tableau 1 et 2.

6. Données pharmacocinétiques de l'ALPRAZOLAM

Les données pharmacocinétiques ont été étudiées concernant l'ALPRAZOLAM chez le sujet âgé [22–26]. Il s'agit d'un anxiolytique de type triazolobenzodiazépine d'élimination principalement par oxydation hépatique en métabolites, l'alpha- et le 4-hydroxy alprazolam, moins actifs et rapidement conjugués pour être éliminés. Les doses habituellement utilisées sont de 0.25 à 0.5 mg 3 fois par jours avec une posologie maximale de 3 mg. Les données sont variables selon les études puisque concernant la clairance, les estimations varient entre l'absence de modification liée à l'âge et des diminutions significatives jusqu'à 50%. Néanmoins la clairance semble diminuer chez le sujet âgé que ce soit pour une administration unique (0,64 vs 1,34 mL/min/kg dans le groupe des femmes pour Greenblatt) que répétée (Cl : 0,56mL/min/kg pour Kroboth) [22,23]. Le sexe semble avoir une influence avec une modification des données pharmacocinétiques prédominantes chez l'homme [23]. Même si il existe toujours une hétérogénéité importante, la demi-vie s'allonge globalement entre 13 à 26h chez le sujet âgé contre 11 à 15h chez le sujet jeune pour un volume de distribution qui reste sensiblement le même entre les 2 populations. Il semble exister un effet de tolérance plus faible chez la personne âgée que chez le sujet jeune, mais il n'est pas lié à l'accumulation de métabolite, l'utilisation de petites doses fragmentées induit moins d'effet sédatif [22]. Une étude a évalué des sujets âgés malades et comorbides, les différences sont encore plus marquées dans cette population par rapport aux sujets sains et à une population âgée en bonne santé [24].

7. Données pharmacocinétiques du BROMAZEPAM

Le BROMAZEPAM est une molécule largement prescrite en Europe dans les troubles anxieux [2]. Son métabolisme actif est largement médié par oxydation en 3-hydroxybromazepam. Les doses habituellement utilisées sont entre 1.5-12 mg 3 fois par jours, avec une posologie maximale de 120 mg. Nous n'avons retrouvé qu'une étude qui a traité des paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé comparativement à des sujets jeunes [27]. Les concentrations plasmatiques du BROMAZEPAM sont significativement plus importante chez le sujet âgé avec une différence significative dans la population féminine (139 vs 73

ng/mL, $p < 0,001$). En dehors de ce résultat sur les concentrations, le sexe ne semble pas avoir d'influence significative sur les autres paramètres pharmacocinétiques. La différence entre sujet jeune et âgé est marquée concernant la fraction libre de BROMAZEPAM ce qui a pour conséquences de diminuer largement le volume de distribution (1,36 vs 0,89L/Kg chez les hommes, $p < 0,02$) et ainsi la clairance libre du produit (0,43 vs 0,79mL/min/Kg, $p < 0,01$). Ces modifications des paramètres pharmacocinétiques entraînent une augmentation significative du principe actif du médicament et donc ces potentiels effets secondaires, impactant plus significativement le sujet âgé [27].

8. Données pharmacocinétiques du DIAZEPAM

Concernant le DIAZEPAM, il existe une demi-vie longue (20-80h). L'existence de plusieurs biotransformations favorise son accumulation et ainsi sa demi-vie [13]. Le DIAZEPAM est métabolisé au niveau hépatique par N-déméthylation pour être transformé principalement en desméthyldiazépam métabolite encore actif qui est ensuite dégradé en Oxazépam, métabolite toujours actif puisqu'il est utilisé comme une benzodiazépine à part entière [28]. Sa dose anxiolytique habituellement prescrite est de 6 mg/j administrée en 3 fois. En dose injectable, il est souvent utilisé à la posologie de 10mg. Beaucoup de travaux ont étudié les données pharmacocinétiques avec l'effet de l'âge et du sexe [28–44]. Les capacités oxydatives du sujet âgé sont altérées entraînant une diminution de la clairance ainsi qu'une augmentation de la demi-vie [28–30,32,33,40–44]. Ces modifications sont majorées par les propriétés liposolubles du DIAZEPAM qui augmentent son volume de distribution et à l'augmentation de la fraction libre du médicament [28]. La sensibilité accrue des sujets âgés au DIAZEPAM a été étudiée spécifiquement. Il existe une dégradation des performances psychomotrices et de mémoire [9,33,42,44]. Le médicament impacte de manière privilégiée les performances du sujet âgé et est corrélée à la dose administrée. Son effet se prolonge plus longtemps que chez le sujet jeune [44]. Il n'est pas noté d'effet prédominant sur le sexe. L'administration de dose répétée entraîne l'augmentation des effets du DIAZEPAM et l'accumulation de son métabolite actif, le desméthyldiazépam [32]. L'effet additif du métabolite prolonge nettement l'effet pharmacologique du médicament. En cas d'utilisation chronique, les effets se prolongent sur plus de 24h avec une seule prise quotidienne, les doses doivent donc être réduite de manière appropriée [21].

9. Données pharmacocinétiques de LORAZEPAM

Le LORAZEPAM est une benzodiazépine dérivée de la 3-hydroxy-1.4-benzodiazépine et métabolisée au niveau du foie par l'acide glucuronique en lorazépam glucuronide avant son élimination urinaire [45]. Plusieurs études se sont intéressées aux données pharmacocinétiques de cette molécule en incluant des sujets âgés, la plupart sur des traitements injectable [45–48]. Les groupes ayant étudiés l'absorption orale, rapportent une biodisponibilité très bonne de 100% sans différence entre les groupes avec un pic atteint en 2,5h. On constate chez les sujets âgés, des diminutions de la clairance et du volume de distribution. Ces différences augmentent lorsque les résultats sont ajustés sur la fraction libre de la molécule. Le volume de distribution diminue de 11% entre les sujets jeunes et les sujets âgés en fraction totale et jusqu'à 18% en fraction libre. Il en est de même pour la clairance qui diminue de 22 à 28% [45]. Ces résultats ne sont pas influencés par le sexe et peuvent être variables sur les études moins spécifiques du sujet âgé comme dans l'étude de Kraus et al. qui ne retrouve pas d'évolution des paramètres pharmacocinétiques avec le LORAZEPAM dans un groupe de 11 sujets âgés de 15 à 73 ans [46]. Malgré la modification des autres paramètres la demi-vie de 15h ne semble pas être impactée chez les sujets âgés.

10. Données pharmacocinétiques de l'OXAZEPAM

Tout comme le LORAZEPAM, l'OXAZEPAM est un dérivé de la 3-hydroxy-1.4-benzodiazépine biotransformée par conjugaison avec l'acide glucuronique. Sa dose journalière se situe entre 45-120 mg en 3-4 administrations chez l'adulte. Il est considéré comme ayant une demie courte (5-10h). Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution des paramètres pharmacocinétiques de l'OXAZEPAM notamment en fonction de l'âge [12,49–51]. L'évaluation dans la population de 10 sujets les plus âgés (80-94 ans) par rapport à 10 sujets jeunes montre une absorption identique, un pic de concentration plasmatique stable. Il existe une clairance totale qui n'est pas augmentée significativement, en revanche l'augmentation de la fraction libre et de sa clairance augmentent significativement [50,51]. La demi-vie et le volume de distribution s'allongent également [50,51]. L'évaluation des effets pharmacodynamiques sur un test de performance motrice met en évidence une atteinte significative des sujets âgés par rapport au placebo à concentration est maximale, ce qui n'est pas le cas pour les sujets jeunes [51]. Lorsqu'on compare l'effet de l'OXAZEPAM à des benzodiazépines à demi-vie plus longue, les paramètres pharmacocinétiques et le retentissement clinique reste moins impactés incitant à la prescription de cette molécule [12].

11. Données pharmacocinétiques du PRAZEPAM

Le PRAZEPAM est une 1,4 benzodiazépine qui n'est pas détectable sous cette forme dans le sang puisqu'elle est transformée en desméthyldiazépam. Cette desméthyldiazépam est commune à de nombreuses benzodiazépines comme le diazépam ou le clorazébate par exemple. Chez le sujet âgé, deux études mesurent l'évolution des paramètres pharmacocinétiques avec l'âge [52,53]. L'étude de Allen est la plus aboutie portant sur 29 sujets, âgés de 22 à 85 ans. Elle retrouve une augmentation du volume de distribution avec l'âge pour les 2 sexes. La clairance libre diminue uniquement chez l'homme mettant en évidence une influence du sexe sur la modification des paramètres pharmacocinétiques pour cette molécule. La demi-vie d'élimination augmente significativement en fonction de l'âge uniquement chez les hommes passant d'environ 50h chez le sujet jeune à plus de 120h chez le sujet âgé [52,53].

12. Discussion

A partir des données de la littérature, cette mise au point a pu mettre en évidence les modifications des propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines avec l'âge. Pour toutes les molécules, la clairance des médicaments diminue et le temps d'élimination s'allonge.

Si pour toutes les molécules, il existe des études prenant en compte les modifications pharmacocinétiques avec l'âge, la plupart de ces études datent des années 1980 avec des populations dites âgées correspondant à des patients volontaires de plus de 65 ans et rarement de plus de 75 ans. Les patients recrutés ne sont donc pas le reflet des populations accueillies dans les services de gériatrie actuellement plus âgées, polyopathologiques et polymédiquées.

Il n'apparaît que très peu d'études récentes sur le sujet or les systèmes de mesure et d'analyse ont évolué ce qui permettrait d'une part de vérifier les paramètres pharmacocinétiques dans les populations en gériatrie et de préciser d'autre part les paramètres encore non rapportés dans la littérature.

A partir des résultats, nous proposons une aide à la prescription d'une benzodiazépine en prenant en compte les paramètres pharmacocinétiques les plus importants chez le sujet âgé : l'existence d'une diminution du métabolisme hépatique et rénal doit inciter à l'utilisation d'une benzodiazépine à posologie minimale efficace, de demi-vie courte, s'éliminant par voie conjuguée sans production de métabolite actif (figure 2). En cas d'utilisation de BZD à demi-

vie longue, il convient de réinterroger les diagnostics à l'origine de la prescription et d'étudier l'ensemble des alternatives médicamenteuses ou non. Le sevrage supervisé des BZD est possible y compris chez le sujet âgé [54]. Il faut éviter le report systématique de prescription vers les autres psychotropes.

Enfin, les données recueillies doivent être complétées, en premier lieu par un travail plus systématique d'analyse de la littérature afin de caractériser réellement les effets de l'âge sur le métabolisme des benzodiazépines à partir de toute la littérature disponible. Il faudra s'intéresser particulièrement aux données sur la concentration libre plus adaptée que la concentration totale pour apprécier l'efficacité et la toxicité d'un médicament chez le sujet âgé. Le deuxième axe de travail serait de réaliser des nouvelles études pharmacocinétiques avec des techniques de dosage récentes sur des populations représentatives des patients âgés de nos services. Ces études devront vérifier et mesurer précisément l'importance des modifications pharmacocinétiques pour ajuster les modalités de prescriptions des benzodiazépines.

13. Conclusion

Les paramètres pharmacocinétiques montrent une altération connue des capacités de métabolisme des benzodiazépines avec l'âge mais ces éléments ne sont pas adaptés aux populations gériatriques actuelles. L'attitude de diminution des prescriptions et des posologies des benzodiazépines que nous réalisons sont adaptées mais les indications restent réelles et nombreuses en gériatrie justifiant une optimisation de leur prescription. Pour cela, un travail approfondi de la littérature ainsi que des essais cliniques spécifiques sont justifiés.

Tous les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts sur ce travail.

14. Bibliographie

1. Netgen. Usage et abus des benzodiazépines chez la personne âgée. *Rev Médicale Suisse* n.d.
2. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.n.d.
3. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep* 2016 ; 18 : 89.
4. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 2004 ; 3 : 485–93.
5. Rossat A, Fantino B, Bongue B, Colvez A, Nitenberg C, Annweiler C, *et al.* Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *J Nutr Health Aging* 2011 ; 15 : 72–7.
6. Uhart M, Odouard E, Carlier C, Maire P, Ducher M, Bourguignon L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. </data/revues/00034509/v70i1/S0003450911001362/> 2012.
7. Péluchon R. Benzodiazépines et démence, le lien semble se confirmer. /data/revues/05153700/00510520/7_2/ 2013.
8. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 57 : 419–25.
9. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam in the Elderly: Looking Back, Ahead, and at the Evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2020 ; 40 : 215–9.
10. Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 177–86.
11. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol* 2015 ; 29 : 106–11.
12. Salzman C, Shader RI, Greenblatt DJ, Harmatz JS. Long v short half-life benzodiazepines in the elderly. Kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 40 : 293–7.
13. Bailey L, Ward M, Musa MN. Clinical Pharmacokinetics of Benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 2013 ; 34 : 804–11.

14. Priest RG, Filho UV, Amrein R, Skreta M. *Benzodiazepines: Today and Tomorrow*. Springer Science & Business Media, 2012.
15. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr Drug Metab* 2008 ; 9 : 827–44.
16. Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. *Cell Mol Neurobiol* 1999 ; 19 : 533–52.
17. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 25–32.
18. Meyer BR. Benzodiazepines in the elderly. *Med Clin North Am* 1982 ; 66 : 1017–35.
19. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991 ; 21 : 165–77.
20. Swift CG. Special problems relating to the use of hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1986 ; 329 : 92–8.
21. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1991 ; 21 : 262–73.
22. Kroboth PD, McAuley JW, Smith RB. Alprazolam in the elderly: pharmacokinetics and pharmacodynamics during multiple dosing. *Psychopharmacology (Berl)* 1990 ; 100 : 477–84.
23. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Moschitto LJ, Smith RB, Shader RI. Alprazolam kinetics in the elderly. Relation to antipyrine disposition. *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 40 : 287–90.
24. Mühlberg W, Rieck W, Arnold E, Ott G, Lungershausen E. Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases. *Arch Gerontol Geriatr* 1997 ; 25 : 91–100.
25. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Harmatz JS, Shader RI. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 : 14–21.
26. Bertz RJ, Kroboth PD, Kroboth FJ, Reynolds IJ, Salek F, Wright CE, *et al*. Alprazolam in young and elderly men: sensitivity and tolerance to psychomotor, sedative and memory effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ; 281 : 1317–29.
27. Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Locniskar A, Harmatz JS, *et al*. Bromazepam pharmacokinetics: influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1987 ; 41 : 562–70.

28. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam Kinetics in Relation to Age and Sex. *Pharmacology* 1981 ; 23 : 24–30.
29. Cook PJ, Flanagan R, James IM. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. *Br Med J Clin Res Ed* 1984 ; 289 : 351–3.
30. Divoll M, Greenblatt DJ, Ochs HR, Shader RI. Absolute bioavailability of oral and intramuscular diazepam: effects of age and sex. *Anesth Analg* 1983 ; 62 : 1–8.
31. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 27 : 301–12.
32. Herman RJ, Wilkinson GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 42 : 147–55.
33. Hinrichs JV, Ghoneim MM. Diazepam, behavior, and aging: increased sensitivity or lower baseline performance? *Psychopharmacology (Berl)* 1987 ; 92 : 100–5.
34. Kanto J, Mäenpää M, Mäntylä R, Sellman R, Valovirta E. Effect of age on the pharmacokinetics of diazepam given in conjunction with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1979 ; 51 : 154–9.
35. Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975 ; 55 : 347–59.
36. Macklon AF, Barton M, James O, Rawlins MD. The effect of age on the pharmacokinetics of diazepam. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1980 ; 59 : 479–83.
37. MacLeod SM, Giles HG, Bengert B, Liu FF, Sellers EM. Age- and gender-related differences in diazepam pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1979 ; 19 : 15–9.
38. Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet* 1978 ; 3 : 72–91.
39. Nikaido AM, Ellinwood EH, Heatherly DG, Gupta SK. Age-related increase in CNS sensitivity to benzodiazepines as assessed by task difficulty. *Psychopharmacology (Berl)* 1990 ; 100 : 90–7.
40. Ochs HR, Otten H, Greenblatt DJ, Dengler HJ. Diazepam absorption: effects of age, sex, and Billroth gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1982 ; 27 : 225–30.
41. Pomara N, Stanley B, Block R, Guido J, Russ D, Berchou R, *et al.* Adverse effects of single therapeutic doses of diazepam on performance in normal geriatric subjects: relationship to plasma concentrations. *Psychopharmacology (Berl)* 1984 ; 84 : 342–6.
42. Pomara N, Stanley B, Block R, Berchou RC, Stanley M, Greenblatt DJ, *et al.* Increased sensitivity of the elderly to the central depressant effects of diazepam. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46 : 185–7.

43. Reidenberg MM, Levy M, Warner H, Coutinho CB, Schwartz MA, Yu G, *et al.* Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther* 1978 ; 23 : 371–4.
44. Swift CG, Ewen JM, Clarke P, Stevenson IH. Responsiveness to oral diazepam in the elderly: relationship to total and free plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 1985 ; 20 : 111–8.
45. Divoll M, Greenblatt DJ. Effect of age and sex on lorazepam protein binding. *J Pharm Pharmacol* n.d. ; 34 : 122–3.
46. Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, Johnson RF, Schenker S, Wilkinson GR. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1978 ; 24 : 411–9.
47. Aaltonen L, Kanto J, Arola M, Iisalo E, Pakkanen A. Effect of age and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of lorazepam. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1982 ; 51 : 126–31.
48. Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979 ; 26 : 103–13.
49. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 ; 215 : 86–91.
50. Dreyfuss D, Shader RI, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Bioequivalence studies in the elderly: a pilot study of two oxazepam dosage forms. *J Clin Psychopharmacol* 1987 ; 7 : 200.
51. Sonne J., Loft S., Dossing M., Boesgaard S., Andreasen F. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam in very elderly institutionalised subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 719–22.
52. Klotz U, Müller-Seydlitz P. Altered elimination of desmethyldiazepam in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1979 ; 7 : 119–20.
53. Allen MD, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Desmethyldiazepam kinetics in the elderly after oral prazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 28 : 196–202.
54. Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2014 ; 204 : 98–107.
55. Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979 ; 26 : 103–13.
56. Divoll M, Greenblatt DJ. Effect of age and sex on lorazepam protein binding. *J Pharm Pharmacol* 1982 ; 34 : 122–3.
57. Dreyfuss D, Shader RI, Harmatz JS, Greenblatt DJ. Kinetics and dynamics of single doses of oxazepam in the elderly: implications of absorption rate. *J Clin Psychiatry* 1986 ; 47 : 511–4.

15. Tables

Tableau 1

		PK jeunes		PK âgés		Réf
		IV	Oral	IV	Oral	
Alprazolam	Demi-vie (h)	H : 12,5 F : NA	H&F : 14,8 H : 11,1/ F : 10,8	H : 16,7/ F : NA	H&F : 14,8-23 H : 13,5-20,4/ F : 19-35,6	[22–24,26]
	V _d (L/kg)	H : 0,98 F : NA	H : 1,17/ F : 1,13	H : 1,0/ F : NA	H&F : 1,17-1,27 H : 0,97-1,29 / F : 0,99-1,10	[22–24,26]
	Cl (mL/min/kg)	H: 0,96 F: NA	H: 1,33/ F: 1,34	H: 0,76/ F: NA	H&F: 0,54-0,62 H: 0,6-0,8/ F: 0,6-1,1	[22–24,26]
	T _{max} (h)	NA	H&F : 1,31 H : 1,4/ F : 1,8	NA	H&F : 0,84-1,25 H : 1,2-3,3/ F : 0,6-2,4	[23–25]
	C _{max} (ng/mL)	H : 44,9 F : NA	H&F : 21,2 H : 20,1/ F : 15,7	H : 50,7 F : NA	H&F : 20,4-24,9 H : 13,8-21,2/ F : 15,9-21,2	[22–24,26]
Bromazépan	Demi-vie (h)	NA	H : 20,4/ F : 28,5	NA	H : 32,2/ F : 28,2	[27]
	V _d (L/kg)	NA	H: 1,36/ F: 1,56	NA	H: 0,89/ F: 0,86	[27]
	Cl (mL/min/kg)	NA	H: 0,79/ F: 0,71	NA	H: 0,43/ F: 0,39	[27]
	T _{max} (h)	NA	H: 1,46/ F: 2,17	NA	H: 1,22/ F: 2,0	[27]
	C _{max} (ng/mL)	NA	H: 88/ F: 73	NA	H: 126/ F: 139	[27]
Diazépan	Demi-vie (h)	H&F: 32-44 H: 32-36 F: 42,4-46	H&F: 20 H: 34,4 F: 37,1	H&F: 41,7-71 H: 98,5-101 F: 71,8-99	H&F: 80	[30,31,35,37]
	V _d (L/kg)	H: 0,88-1,2 F: 1,28-1,71	H: 1,34 F: 1,87	H: 1,65-1,83 F: 2,46-2,64		[30,31,37]
	Cl (mL/min/kg)	H&F: 0,37 H: 0,37-0,46 F: 0,35-0,51	H: 0,49/ F: 0,63	H&F: 0,32 H: 0,24 F: 0,290,48		[30,31,37]
	T _{max} (h)	NA	H : 0,55/ F : 1,14	NA	H : 0,95/ F : 0,82	[30]
	C _{max} (ng/mL)	NA	H&F : 261 H : 182/ F : 255	NA	H&F : 161 H : 153/ F : 148	[30,44]
Lorazépan	Demi-vie (h)	H&F : 14		H&F : 14	H&F : 17,2	[55]
	V _d (L/kg)	H&F : 1,11	H : 1,07/ F : 1,14	H&F : 0,99	H : 1,02/ F : 0,95	[55,56]
	Cl (mL/min/kg)	H&F: 0,99	H: 1,0/ F: 0,98	H&F: 0,77	H: 0,8/ F: 0,72	[55,56]
	T _{max} (h)	NA	NA	NA	H&F : 0,95	[55]
	C _{max} (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	
Oxazépan	Demi-vie (h)	NA	H&F : 5,7	NA	H&F : 8,0	[51]
	V _d (L/kg)	NA	H&F : 0,65	NA	H&F : 0,85	[51]
	Cl (mL/min/kg)	NA	H&F : 1,44	NA	H&F : 1,24	[51]
	T _{max} (h)	NA	H&F : 2,4	NA	H&F : 3	[51]
	C _{max} (ng/mL)	NA	H&F : 268	NA	H&F : 268	[51]
Prazépan	Demi-vie (h)	NA	H&F : 51 H : 62/ F : 85	NA	H&F : 151 H 127/ F : 75	[52,53]
	V _d (L/kg)	NA	H&F : 0,64	NA	H&F : 0,85	[52,53]
	Cl (mL/min/kg)	NA	H : 0,35/ F : 0,39	NA	H : 0,27/ F : 0,46	[53]
	T _{max} (h)	NA	H : 17/ F : 16	NA	H : 12/ F : 20	[53]
	C _{max} (ng/mL)	NA	H&F : 40-174	NA	H&F : 40-174	[53]

Données pharmacocinétiques des principales benzodiazépines chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes / Pharmacokinetics of the main benzodiazepines in older people versus younger subjects

Légende : Cl : Clairance ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; F : femme ; h : heure ; H : homme ; IV : intra-veineux ; Kg : kilogramme ; mL : millilitre ; NA : non disponible ; ng : nanogramme ; PK : pharmacocinétique ; réf : références ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale ; Vd : Volume de distribution ;

Legend: Cl: Clearance; C_{max} : maximum plasma concentration; F: female; h: hour; H: male; IV: intravenous; Kg: kilogram; mL: milliliter; NA: not available; ng: nanogram; PK: pharmacokinetics; ref : references ; T_{max} : time to reach maximum plasma concentration; Vd: volume of distribution ;

Tableau 2

Molécule	T _{1/2}	Cl	V _d	C _{max}	T _{max}	V _d Fl	Cl Fl	Fl	Impact psychomoteur	Réf
Alprazolam	↗	↘	=	=	↘	NA	NA	NA	↗	[22,23,25,26]
Bromazépam	↗	↘	↘	↗	=	↘	↘	↗	NA	[27]
Oxazépam	↗	↘(NS)	↗	↘	=	NA	↘	↗	NA	[49–51,57]
Lorazépam	=	↘	↘	NA	NA	↘	↘	↗	NA	[55,56]
Prazépam	↗	↘(NS)	↗	↘	↘	↗	↘(NS)	↗	NA	[52,53]
Diazépam	↗	↘	↗	↘(NS)	↘(NS)	↗	NA	NA	↗	[30,31,35,37,44]

**Evolution des paramètres pharmacocinétiques des benzodiazépines chez les sujets âgés /
Evolution of benzodiazepine pharmacokinetic parameters in older people**

Légende : ↗ : Augmente ; ↘ : diminue ; = : Stable ; Cl :Clairance ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; F : femme ; Fl : Fraction libre ; h : heure ; H : homme ; IV : intra-veineux ; Kg : kilogramme ; mL : millilitre ; NA : non disponible ; ng : nanogramme ; NS :Non significatif ; PK : pharmacocinétique ; réf : références ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale ; V_d : Volume de distribution ;

Legend : ↗ :Increases; ↘ : Decreases; = : Stable; Cl : Clearance; C_{max} : Maximum plasma concentration; F : female; Fl : Free fraction; h : hour; H : male; IV : intravenous; Kg : kilogram; mL : milliliter; NA : not available; ng : nanogram; NS : Not significant; PK : pharmacokinetics; ref : references; T_{max} : time to reach maximum plasma concentration; V_d : Volume of distribution ;

16. Figure

Figure 1

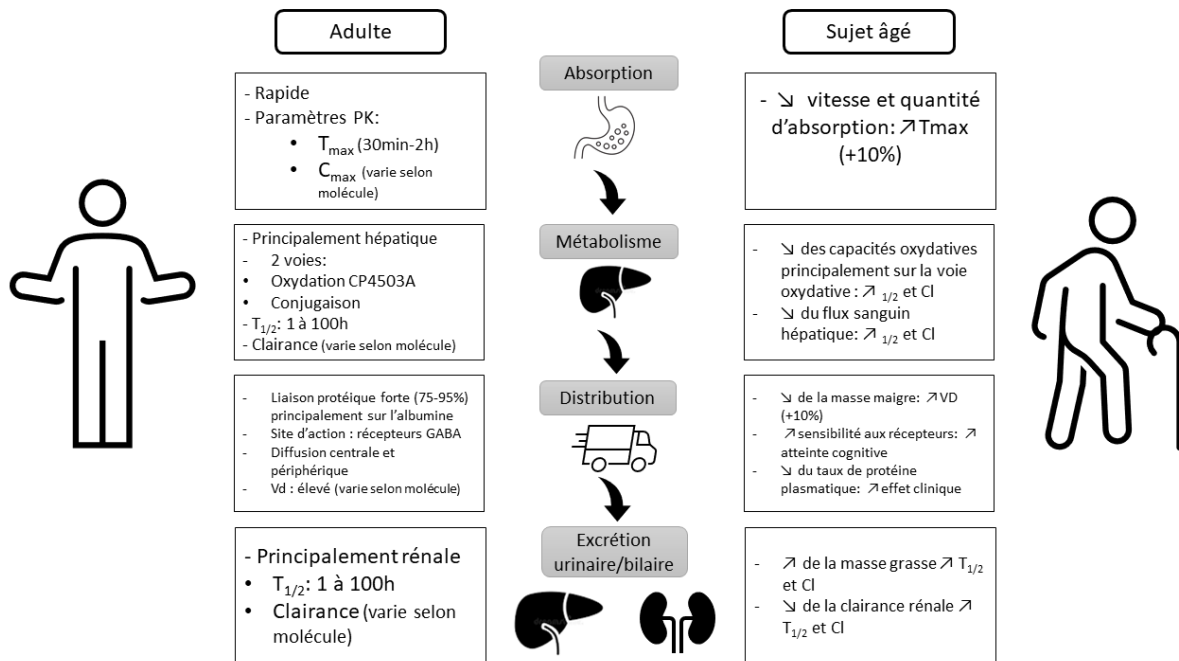


Figure 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des benzodiazépines et impact de l'âge

\nearrow : Augmente ; \searrow : diminue ; Cl : clairance ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; CP4503A : cytochrome P4503A ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale ; $T_{1/2}$: demi-vie ; Vd : Volume de distribution ;

Figure 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of benzodiazepines and influence of age

\nearrow : Increase ; \searrow : Decrease; Cl: Clearance; C_{max} : maximum plasma concentration; CP4503A: cytochrome P4503A; T_{max} : time to reach maximum plasma concentration; $T_{1/2}$: half-life; Vd: volume of distribution ;

Figure 2

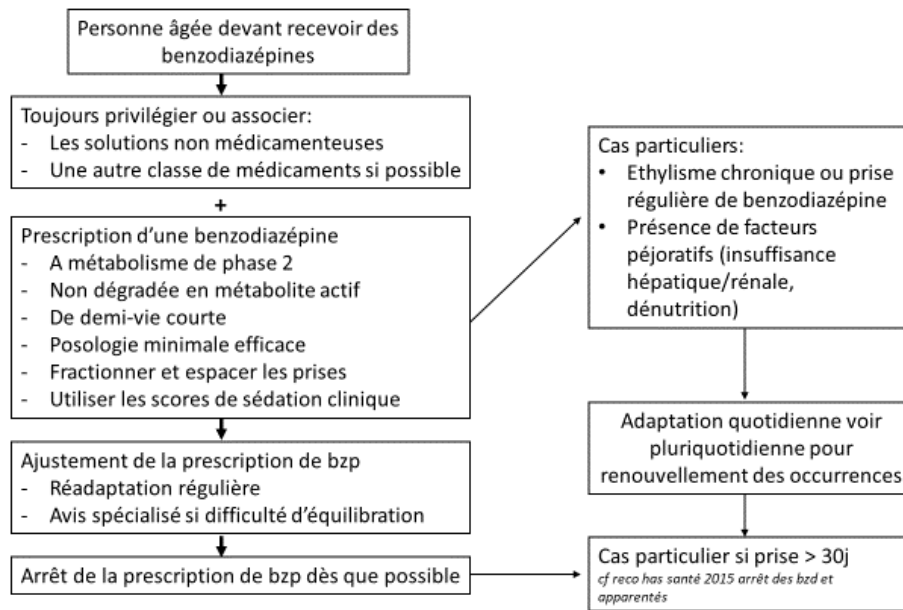


Figure 2. Conduite à tenir lors d'une prescription d'une benzodiazépine chez une personne âgée.

Figure 2. Proposed algorithm of benzodiazepine prescription for older people.

III. L'effet du vieillissement sur la pharmacocinétique des benzodiazépines : revue et méta-analyse

A. Introduction

Ce travail est une méta-analyse étudiant l'évolution des paramètres pharmacocinétiques en fonction de l'âge. Nous avons vu l'intérêt d'appliquer ce type de méthodologie pour répondre à la question des effets de l'âge (cf. III). Cette étude a pour but de réaliser une revue systématique de la littérature puis d'étudier les effets de l'âge sur la PK à partir d'essais randomisés contrôlés. Par soucis méthodologique, nous avons choisi de ne pas inclure les autres types d'essai. Les paramètres pharmacocinétiques nécessitant des dosages plasmatiques, aucune étude de cohorte n'étudie au long cours la PK des BZDs.

L'hypothèse était de retrouver une atteinte des paramètres avec l'avancée en âge dont l'impact était plus fort chez les patients les plus âgés ou dans un sous-groupe de patients polyopathologiques. Notre objectif était de pouvoir estimer cette atteinte à l'aide d'une méta-régression et d'appliquer une modélisation unie puis multivariée pour isoler les covariables les plus impactantes sur la PK.

Devant le nombre élevé de molécules de BZDs disponibles avec des propriétés pharmacocinétiques différentes, nous avons dû faire un choix dans les molécules à étudier. Celui-ci s'est porté sur trois d'entre elles : l'Alprazolam, le Diazépam et l'Oxazépam. Ce choix est lié d'une part à la fréquence des études réalisées pour ces 3 molécules (83). D'autre part, ces trois BZDs ont différentes caractéristiques qui sont représentatives de cette classe médicamenteuse. Les caractéristiques des trois molécules sont résumées dans le premier tableau de notre étude. Enfin, ces 3 molécules sont largement prescrites en Europe et sont souvent retrouvées dans les ordonnances de nos patients en gériatrie (84).

L'autre difficulté reposait sur le choix des formes galéniques. Si les premières études se basent essentiellement sur la voie intra-veineuse (IV), peu de BZDs sont disponibles sous cette voie en pratique clinique. De plus, l'intérêt d'étudier la PK de ces molécules est de pouvoir modéliser les 4 phases du médicament y compris la phase d'absorption qui est contournée par l'accès direct de la molécule au compartiment intravasculaire par voie IV. Aussi nous avons pris le parti de n'étudier que la forme orale (PO) dans cette étude.

Comme nous l'avons décrit dans l'approche des paramètres pharmacocinétiques (I.J.1.b), il existe pour chaque étape du métabolisme différents paramètres. En pratique, les modalités actuelles de

prescription des BZDs reposent essentiellement sur la demi-vie (75). Or avec le vieillissement ce n'est pas le seul paramètre qui est atteint. Nous avons donc extrait les données pour tous les paramètres PK, mais le manque de données disponibles sur certains n'a pas permis de les prendre en compte dans les résultats. De plus, notre volonté étant de démocratiser la PK/PD aux non-pharmacologues, nous avons sélectionné les paramètres les plus facilement interprétables : la demi-vie et la clairance.

Cette étude nous a permis de confirmer l'existence de la faible quantité de données pour les patients âgés notamment chez les plus de 75 ans. Cette faible représentation contribue à la perte de significativité de la méta régression pour certains paramètres PK à cause d'une perte de puissance statistique. Nos résultats sont représentatifs du vieillissement physiologique et ils confirment les modifications connues liées à l'âge. Mais ils pointent aussi les limites de la méta-analyse lorsqu'il n'y a que peu de données sur la variable à expliquer. Cette étude confirme surtout l'inexistence d'évaluation de ces médicaments chez les patients gériatriques suggérant la réalisation d'une étude spécifique. Celle-ci pourrait servir de modèle pour l'appliquer au reste des traitements très utilisés en gériatrie pour lequel il n'existe pas d'évaluation des effets au grand âge.

B. Article 2

Cet article a été soumis à Therapies et est en cours de relecture.

Title: The effect of increasing age on the pharmacokinetics of benzodiazepines: a review and meta-analysis

Running title: Effect of age on benzodiazepines' pharmacokinetics

Auteurs :

Etienne Ojardias^{*,#}

Edouard Ollier^{*,#}

Amélie Biemann^{*}

Ludovic Lafaie^{*}

Laurent Bertoletti^{*,#}

Thomas Celarier^{*}

* Service de gérontologie clinique, Hôpital de la Charité, CHU Saint-Étienne, France

& Unité de recherche clinique innovation et pharmacologie, CHU NORD, Saint-Étienne, France

\$ Service de Médecine vasculaire et thérapeutique, CHU NORD, Saint-Étienne, France

U1059 INSERM – SAINBIOSE, Campus Innovation, Saint-Étienne, France

Corresponding author:

Etienne Ojardias

Adress : Hôpital de la Charité

Service de gérontologie clinique

44 rue Pointe Cadet

FR-42055 Saint-Etienne cedex

Phone : +33 (0)4 77 12 70 49

Email: etienne.ojardias@chu-st-etienne.fr; etienne.ojardias@univ-st-etienne.fr

ORCID 0000-0003-3413-4341

Declaration of Sources of Funding

All authors designed and conducted the study. Dr. E. Ojardias and A. Biemann performed the data collection. Dr. E. Ojardias and Dr. E. Ollier carried out data analysis. Dr. E. Ojardias prepared the manuscript draft with essential intellectual input from Prof. L. Bertoletti, Dr. E. Ollier, Prof. T. Celarier, as well as L. Lafaie and A. Biemann and provided funding for editorial support. Dr. E. Ojardias and Dr. E. Ollier had complete access to the study data.

This work was presented at the 38th JASFGG (annual days of the French Society of Geriatrics and Gerontology) in November 2019.

1. Abstract

Purpose

Old data on the pharmacokinetics and persistence of large prescription of benzodiazepines in the older people prompted us to study with a meta-analysis, the effect of age on the pharmacokinetics of oral forms of three benzodiazepines with different characteristics, namely alprazolam, oxazepam and diazepam.

Materials and Methods

According to PRISMA guidelines, the search based on the Medline, Cochrane, and ClinicalTrial.gov databases was conducted until May 2019 with the following keywords: "Name of the benzodiazepine" and "pharmacokinetics" and "aged" or "elderly" or "adult" or "renal failure" or "hepatic clearance". Randomized controlled trials studying the clearance (Cl) and half-life ($T_{1/2}$) of the 3 molecules were included. The meta-analysis of Cl and $T_{1/2}$ as well as the meta-regression on age, weight and sex were performed using the R software.

Results

The literature-based meta-analysis included 147 studies corresponding to 2,814 patients, with the population over 60 years of age representing only 8% and 0,8 % for patients over 75 years of age. Multivariate analysis revealed a significant decrease in clearance with age for alprazolam (meta-regression coefficient of Clearance - 0,99 mL/min/year; $p=0.002$), whereas there were no significant changes observed for oxazepam and diazepam. Concerning the drugs' half-lives, the duration increased with age for diazepam (meta-regression coefficient of $T_{1/2} = + 0.42$ hours/year; $p<0.0001$), whereas the age-related changes were non-significant for oxazepam and alprazolam.

Conclusions

There is an effect of age on alprazolam clearance and diazepam half-life and no effect on oxazepam in the large population included. These data are limited due to the small proportion of older people included and should be verified in the very elderly population.

Key words: pharmacokinetics, benzodiazepine, metabolic clearance rate, half-life, adult, older people

2. Abbreviations

AB: Amélie Biemann

BZD: Benzodiazepine

CL: clearance

EOj: Etienne Ojardias

EOl: Edouard Ollier

min: minute

mL: milliliters

T $\frac{1}{2}$: half-life

Vd: volume of distribution

PK: pharmacokinetics

3. Introduction

Iatrogenic disease is a major cause of both death and illness among older people (85). Several risk factors for iatrogenic disease in older people exist, such as multiple chronic diseases, multiple physicians, hospitalization, as well as medical or surgical procedures (85). Drug-induced disease constitutes one of the main issues. The older people are especially exposed to iatrogenic risks and consequently to multiple pathologies and polypharmacy (86). Moreover, pharmacodynamics and pharmacokinetics may be affected by aging, thereby resulting in a decreased functional capacity of many organs and systems, with an increased risk of iatrogenic issues (87). Significant alterations in renal function, changes in body compositions, and reduced hepatic clearance can alter the bioavailability of several drugs (88,89). Drug binding and the effect of albumin depletion, especially in patients with illness and advanced age, is an important factor in drug-related undesirable effects (90). Pharmacokinetic parameters impacted by half-life elimination ($T_{1/2}$) and total metabolic clearance have a direct impact on clinical effect. Thus, the accurate estimation of these parameters in older people is more complex due to the various parameters mentioned above (89,91,92).

Since 1950s, Benzodiazepines (BZD) are effective and provide medical service for anxiety treatment despite their side effects (93). There is a definite benefit to their use, and it remains widely prescribed (71). The benzodiazepine use may be impacted by polypharmacy, misdiagnosis, rather than intentional misuse (94,95). The main reported side-effects include delirium, falls, sedation, cognitive impairment, and addiction (95). In older people, the therapeutic interval is small due to changes in the pharmacokinetic properties and the iatrogenic risk is increased, especially for people chronically exposed to non-optimized doses. (93). Thus, the prescription of BZD should be better controlled.

Common factors influencing benzodiazepine pharmacokinetic properties include age, renal or hepatic function, gender, obesity, as well as alcohol or tobacco use (96). The individual benzodiazepine characteristics are likewise known to influence its metabolisms, such as half-life, metabolic elimination pathway, and tissue distribution. Clinicians must consider reductions in the ability of older people to biotransform benzodiazepines including renal and hepatic capacity with the cytochrome P450 activity (87,97). BZDs pharmacokinetic studies have been conducted in the elderly versus young adults suggesting age-related effects, but in small patient groups and no pooled data of these findings have been performed (98,99).

Therefore, it appeared to be crucial to perform a systematic review along with a meta-analysis to pool all the literature. The aim was to assess the effect of age on the pharmacokinetics of the BZD range with alprazolam, oxazepam, and diazepam especially. These three molecules have different pharmacokinetics namely various half-lives, different metabolic elimination pathways, as well as different liposolubility and tissue distribution, reflecting the different types of benzodiazepines (table 1). The first two molecules are widely prescribed around the world, while oxazepam is a half-short-acting benzodiazepine that is widely used in Europe (100).

Insert Table 1 above here

4. Methods

a) Literature review

We performed a systematic review of published clinical trials according to PRISMA guidelines. An independent review of citations from the Medline, Cochrane, and ClinicalTrial.gov databases, ranging from 1969 (first trial) to May 2019, was conducted. Keyword combinations employed in our search included the following medical subject headings (MeSH) and free-text words: "name of benzodiazepine" AND "pharmacokinetics" AND "Adult" OR "Aged" OR "renal failure" OR "hepatic failure". Sources from citations in other studies, reviews, and meta-analyses were also identified. Unavailable studies were requested from their authors.

b) Study selection

After removing duplicates, the search results were screened for eligibility by two reviewers (EOj and AB), sharing the retrieved citations. To be included in the meta-analysis, clinical trials had to meet the following criteria: trials involving only humans and adults (children under 18 years of age were excluded), since venous treatments are less used in routine geriatric clinical practice, we have focused this research on oral treatments (sublingual, intravenous, and intrarectal forms were excluded). All trials were focused on the pharmacokinetic properties of alprazolam, diazepam, or oxazepam (meta-analysis, review, epidemiological studies, trials involving only pharmacodynamic data, or other benzodiazepines were all excluded). The pharmacokinetics data did not study interactions with other drugs. The search was restricted to English language literature. The two reviewers independently screened the remaining abstracts and full texts that met selection criteria. In the event of discrepancies between the reviewers, a consensus was reached via discussion or resolved by a third author (EOI) in case of persistent disagreement.

c) Data extraction

The data were extracted independently by two of the authors (EOj and AB). For each clinical trial, details pertaining to study characteristics (authors' names, year of publication, and the number of patients) and patient characteristics (mean age, measurements, and gender) were extracted. Older people were categorized as people > 60 years old and old-old as >74 years old (101). Treatment information (number of samples, dose, and treatment schedule) and pharmacokinetic characteristics (clearance and/or $T_{1/2}$, if V_d was reported, along with CL , $T_{1/2}$ was estimated from $\ln 2 \times V/CL$) were also extracted. When multiple dose was administered in the design of the study, we calculated the mean dose/day.

d) Statistical analysis

For each characteristic, the median, Interquartile (IQ), minimum, and maximum values were calculated. A meta-analysis of clearance and half-life values was performed using a random-effect model on log-transformed scales [10]. For each meta-analysis, statistical heterogeneity among studies was performed using Cochrane's Q statistic, study consistency being quantified using the I_2 statistic. To explore the correlation between age and clearance or half-life values, we performed a meta-regression using a linear random effect model on log-transformed scales [10]. For regression coefficients, a p-value for the association <0.05 was considered statistically significant. All

statistical analyses were performed using R statistical software, Version 3.4.3 with the meta and metafor packages.

5. Results

a) Alprazolam

We identified 150 articles following de-duplication (137 duplicates) (Fig 1, Electronic Supplementary Material), with an additional trial identified through other sources. We excluded 25 articles based on the pre-selected abstracts. We excluded 84 articles according to full-text screening for: study design (n = 9), population (n = 2), intervention (n = 59), language (n = 2), full text not available (n = 12), eventually leaving 67 trials for inclusion. This review included 1,410 participants, median per study = 10, IQ= [7-13]; max=94 patients. The median age of the participants was 31.6 years, IQ= [28-36.4]; max= 81 years. The proportion of patients over 60 years of age was 7 % and 1% over 75 years of age. The gender ratio of male/female was 3/1. The median patient weight was 70.7kg, IQ = [63-77]; max= 111.6 kg. The data collected a set of 35,000 blood samples, median=14, IQ = [12-16]; max=26. The median alprazolam dose was 1.5mg, IQ = [1-2], max=9mG. All these data have been summarized in table 2 and all the references of the trials included are available in appendix 1 of the Electronic Supplementary Material.

Table 2 above here

While clearance was reported in 74 studies, the meta-analysis revealed a median value of 69.99 mL/min; IC_{95%} = [65.09; 75.26] with high heterogeneity between trials. Given that half-lives were documented in 112 trials, the meta-analysis obtained a median value of 14.80 hours: IC_{95%} = [13.92; 15.74], yet with high heterogeneity (Table 3).

The multivariate analysis showed a decreasing clearance with age, log (CI)= -0.009 mL/min/year, p=0.002, with results not differing from those obtained in the univariate analysis (Fig 2). While the drug's half-life increased with age, there was no significant age-related modification any longer (log (T_{1/2})= + 0.0039 p=0.1) following multivariate analysis (Fig 2).

Insert Fig 2 and Table 3 above here

b) Diazepam

We identified 432 articles following de-duplication (394 duplicates) (Fig 3, Electronic Supplementary Material). We excluded 287 based on abstract screening for the following: study design (n = 27), population (n = 64), intervention (n = 168), language (n = 28), eventually leaving 145 trials for inclusion. We excluded 97 based on full-text screening for the following: study design (n = 3), population (n = 1), intervention (n = 65), full text not available (n = 28), eventually leaving 48 trials for inclusion. This review included 1,016 participants, median per study = 11, IQ = [8-18]; max=48 patients. The median age of participants was 28 years; IQ= [25;32]; max= 73 years. There was 11% of patients over 60 years of age but none over 75 years of age. The gender ratio

male/female was 4/1. The median patient weight was 72Kg, IQ = [66-76]; max= 92Kg. The data collected a set of 14,824 blood samples, median=14, IQ = [12;16]; max=102. The median diazepam dose was 10mg, IQ = [5-15], max=60mG (Table 2). All the references of the trials included are available in the appendix 2 of the Electronic Supplementary Material.

While clearance was reported in 31 studies, the meta-analysis revealed a median value of 22.04 mL/min; IC_{95%} = [18.44; 26.34] again with high heterogeneity among trials. Half-lives were documented in 55 trials, the meta-analysis obtaining a median value of 51.33 hours; IC_{95%} = [41.37; 63.69] again with great heterogeneity (Table 3).

The multivariate analysis showed no significant modification on clearance with age, log (Cl)= -0.005mL/min /year; p=0.23. However, the half-life increased with age (log (T_{1/2})= + 0.016; p<0.0001) (Fig 2). These results did not differ from those obtained using univariate analysis.

c) Oxazepam

We identified 211 articles following de-duplication (119 duplicates) (Fig 4, Electronic Supplementary Material). We excluded 50 based on abstract screening for the following: study design (n = 6), population (n = 9), intervention (n = 22), language (n = 5), not abstract available (n = 8), eventually leaving 42 trials for inclusion. We excluded 14 articles based on full-text screening for the following: study design (n = 3), intervention (n = 3), full text not available (n = 5), eventually leaving 28 trials for inclusion. This review included 468 participants, median per study = 8, IQ = [7-10.5]; max=63 patients. The median age of participants was 34 years, IQ [27.5-47]; max= 88 years. The proportion of patients over 75 years of age was 2% of the participants. There were no more patients between 60 and 75 years of age. The gender ratio of male/female was 3/2. The median patient weight was 70Kg, IQ = [61-72]; max= 88Kg. The data collected a set of 4,000 blood samples, median=11, IQ = [9-14.5]; max=18. The median oxazepam dose was 17.5mg, IQ = [15-30], max=50mG (Table 2). All the references of the trials included are available in the appendix 3 of the Electronic Supplementary Material.

Clearance was reported in 34 studies. The meta-analysis revealed a median value of 106.08mL/min [88.77; 126.77], with high heterogeneity among trials. While half-lives were documented in 41 trials, the meta-analysis obtained a median value of 8.26 hours; IC_{95%} = [6.49;10.50], yet with great heterogeneity (Table 3). The multivariate analysis revealed no significant age-related difference in clearance log (Cl)= - 0.0068 mL/min /year; p=0.17). The half-life was not modified by age (log (T_{1/2}) = + 0.007 hours/year p= 1.02) (Fig 2).

6. Discussion

Our meta-analysis-derived results indicated a significant age-related decrease in clearance for alprazolam (log transformation of meta-regression coefficient of clearance: $-0,99$ mL/min/year; $p=0.002$), whereas the results for oxazepam and diazepam were not statistically significant. Half-lives increased with age for diazepam (log transformation meta-regression coefficient of $T_{1/2}$: $+ 0.42$; $p<0.0001$), although not for oxazepam and alprazolam.

Our meta-analysis focused on data from oral drugs. It highlighted an influence of age which varies according to the molecule. Our data, on a larger scale, confirm the impact of age on the clearance of alprazolam and the half-life of diazepam [16]. Phase II elimination should be preferred in the elderly because it is less affected by age. Our meta-analysis reports data on 8% of patients > 60 years of age and 0,8 % over 75 years. This lack of patients at the high age range decreased the power to detect age effects. Post-hoc research on benzodiazepine clinical trials involving patients over 60 years of age reported more studies but studying the intravenous route (102–107). We found 9 very old volunteers (>75 years old age) and only 2 with important comorbidities (103,106,108). It is questionable whether the changes found in the evolution of PK parameters can be applied to very old patients (> 80 years), who are poly-medicated, have several comorbidities, and are frail and more frequently suffering from malnutrition.

Alprazolam is a widely used BZD in geriatrics due to its short half-life (109). The significant impact of the age-related reduced clearance should be a warning concerning the potential risks of using this drug in older people without dose adjustment. The mean $T_{1/2}$ of 15 hours found in our meta-regression was also identified in other literature reviews (110,111). In Delhin et al study, older patients, 77 years of age on average, received multiple and increasing doses of alprazolam for 42 days without accumulation. However, pharmacokinetics analysis was complicated by the lack of blood samples and uneven drug dosage (112). Lower clearance and longer $T_{1/2}$ as revealed in our study suggest dose reduction in older people. It is crucial to note that the median 1.5mg dose found in our meta-analysis was higher than the dose that should be used in geriatric patients. Pharmacological effects, such as sedation and memory, observed in the older people are associated with higher alprazolam plasma concentrations (113). Studies also suggest a greater sensitivity coupled with slower onset of action to explain this effect (109,114–116).

About Oxazepam, age does not exert a significant influence on clearance. Greenblatt's study, reported age related clearance impact with a weak statistical power. (91). Oxazepam versus diazepam comparisons have already been carried out in middle-aged healthy volunteers (mean age of 66 years) (117). Salzman et al. used a higher dose (60mg) than the median dose found in our study 17.5 mg, which is closer to that used in current geriatric practice. Oxazepam accumulation was significantly lower and elimination significantly faster than for diazepam. The metabolic pathway of glucuroconjugation for oxazepam which is not impacted with age versus oxidation for diazepam explain the difference (91). Thus, conjugated BZD are clinically safer or more appropriate for older people. Therefore, oxazepam should be the BZD to be prescribed first-line to the older people.

Diazepam clearance appears not to be significantly influenced by age. Interpretation of these results remains limited since we found no trials studying pharmacokinetic parameters in an older population. A literature review pertaining to the pharmacokinetics of diazepam provides a similar estimation of clearance and half-life in young people, yet without any data on the effect of age (118). Moreover the median dose in our meta-analysis being slightly higher than that usually prescribed in older people (92). Diazepam is biotransformed by oxidation in desmethyldiazepam, an active metabolite which leads to slow elimination with age. The oxidative pathway is influenced by age and involves the accumulation of diazepam with a higher half-life. This significant changes in the half-life corroborated with the study of Greenblatt, where the drug's $T_{1/2}$ was significantly prolonged with age (91). In this study clearance is also impacted with age and suggest a lack of statistical power for this parameter in our study.

Generally, BZD metabolism also depends on additional other factors, such as the binding protein rate. In this study, clearance was calculated based on total concentration. Quantifying the extent of drug binding to plasma proteins must similarly be considered to adjust the prescription. Due to the limited data available, it was not possible to adjust the clearance to the free and bound concentration and this may bias the estimate (119).

Besides, some individual factors exert their influence: gender, fasting, diet type, stomach acidity level, as well as concomitant use of other treatments (120). The post hoc gender adjustment shows no sex-related influence on the pharmacokinetic parameters of the three molecules studied as a function of age. For some benzodiazepines, clearance seems to be more diminished in young men, but this difference appears less clear with age, which may make its influence disappear in our study (97). Moreover, this gender effect does not seem to be present for drugs that are substrates for P3A cytochromes such as our 3 molecules.

It is questionable whether a pharmacokinetic study with so many influencing variables is possible (114). Using EC50 to model the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions could be a useful technique (121). Nevertheless, none of these aspects has so far been studied in a large population of older people. This observation justifies carrying out further work on the pharmacokinetic evaluation of these different medicines using larger-scale clinical trials.

7. Conclusion

These results from a meta-analysis of pharmacokinetic data confirm the diversity across the BZD class of drugs and the variability associated with age-related changes in older people. Clearance appears to be the parameter the most affected by age. Given oxazepam's particular elimination, it's less affected by age. It would now be interesting to check these data in very elderly, polypathological patients in geriatric wards.

Declaration of Sources of Funding

There is no source of funding to report.

Conflict of Interest

The authors reported no conflict of interest.

8. Bibliography

- [1] Permpongkosol S. Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention. *Clin Interv Aging* 2011;6:77–82. <https://doi.org/10.2147/CIA.S10252>.
- [2] Mira JJ. Medication errors in the older people population. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:491–4. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1615442>.
- [3] Onder G, van der Cammen TJM, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing* 2013;42:284–91. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft038>.
- [4] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67–76. <https://doi.org/10.1080/03602530902722679>.
- [5] McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163–84. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.4>.
- [6] Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:271–90. <https://doi.org/10.2165/00003088-200038030-00005>.
- [7] Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Benzodiazepine kinetics: implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. *Drug Metab Rev* 1983;14:251–92. <https://doi.org/10.3109/03602538308991391>.
- [8] Piepho R, Whelton A, Mayor G, Neu H, Laddu A. Pharmacokinetic principles in clinical medicine. *J Clin Pharmacol* 1992;32:118–23. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb03815.x>.
- [9] Salzman C, Shader RI. Not Again: Benzodiazepines Once More Under Attack. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:493–5. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000383>.
- [10] Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Update on Psychotropic Drug Prescribing in the United States: 2014-2015. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:1–4. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000831>.
- [11] Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance Abuse Among Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2014;30:629–54. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.008>.
- [12] Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:89. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0727-9>.
- [13] Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:52–76. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630010-00004>.
- [14] Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:33–60. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544010-00002>.

- [15] Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Implications of altered drug disposition in the elderly: studies of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 1989;29:866–72. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03246.x>.
- [16] Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991;21:165–77. <https://doi.org/10.2165/00003088-199121030-00002>.
- [17] Lapeyre-Mestre M, Gony M, Carvajal A, Macias D, Conforti A, D’Incau P, et al. A European community pharmacy-based survey to investigate patterns of prescription fraud through identification of falsified prescriptions. *Eur Addict Res* 2014;20:174–82. <https://doi.org/10.1159/000356812>.
- [18] Lee SB, Oh JH, Park JH, Choi SP, Wee JH. Differences in youngest-old, middle-old, and oldest-old patients who visit the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2018;5:249–55. <https://doi.org/10.15441/ceem.17.261>.
- [19] MacLeod SM, Giles HG, Bengert B, Liu FF, Sellers EM. Age- and gender-related differences in diazepam pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1979;19:15–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1979.tb01612.x>.
- [20] Kanto J, Mäenpää M, Mäntylä R, Sellman R, Valovirta E. Effect of age on the pharmacokinetics of diazepam given in conjunction with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1979;51:154–9. <https://doi.org/10.1097/00000542-197908000-00013>.
- [21] Herman RJ, Wilkinson GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:147–55.
- [22] Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:86–91.
- [23] Macklon AF, Barton M, James O, Rawlins MD. The effect of age on the pharmacokinetics of diazepam. *Clin Sci* 1980;59:479–83. <https://doi.org/10.1042/cs0590479>.
- [24] Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975;55:347–59. <https://doi.org/10.1172/JCI107938>.
- [25] Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam Kinetics in Relation to Age and Sex. *PHA* 1981;23:24–30. <https://doi.org/10.1159/000137524>.
- [26] Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:453–71. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324060-00003>.
- [27] Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1109–25.
- [28] DeVane CL, Ware MR, Lydiard RB. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and treatment issues of benzodiazepines: alprazolam, adinazolam, and clonazepam. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:463–73.
- [29] Dehlin O, Kullingsjö H, Lidén A, Agrell B, Moser G, Olsen I. Pharmacokinetics of alprazolam in geriatric patients with neurotic depression. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:121–4.

- [30] Bertz RJ, Kroboth PD, Kroboth FJ, Reynolds IJ, Salek F, Wright CE, et al. Alprazolam in young and elderly men: sensitivity and tolerance to psychomotor, sedative and memory effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:1317–29.
- [31] Mühlberg W, Rieck W, Arnold E, Ott G, Lungershausen E. Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases. *Arch Gerontol Geriatr* 1997;25:91–100.
- [32] Closser MH. Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:35–41.
- [33] Swift CG. Special problems relating to the use of hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1986;329:92–8.
- [34] Salzman C, Shader RI, Greenblatt DJ, Harmatz JS. Long v short half-life benzodiazepines in the elderly. Kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:293–7. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790030063008>.
- [35] Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:72–91. <https://doi.org/10.2165/00003088-197803010-00005>.
- [36] Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:297–321. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847050-00002>.
- [37] Greenblatt DJ, Allen MD, MacLaughlin DS, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam absorption: effect of antacids and food. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:600–9. <https://doi.org/10.1002/cpt1978245600>.
- [38] Danhof M, Mandema JW, Hoogerkamp A, Mathôt RA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in pre-clinical investigations: principles and perspectives. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993;18:41–7. <https://doi.org/10.1007/BF03220007>.

1. Tables

a) Table 1

Table 1: Characteristics of the three benzodiazepines

	<i>Alprazolam</i>	<i>Oxazepam</i>	<i>Diazepam</i>
Absorption	Rapid (1h)	Moderate (2h)	Rapid (1h)
Bioavailability	High 90%	High 90%	High 90%
Protein binding	Low 70%	Intermediate 85%	High 80-100%
Lipophilicity*	0,54	0,45	1
Distribution	Intermediate	Low	Rapid
Metabolic elimination pathway	Oxidation CYP3A	conjugation	Oxidation CYP3A
Urinary excretion	20%	0%	0%
Active metabolite	Alprazolam	0	Diazepam/ Desmethyldiazepam
Approximate literature Half-life	10-18 hours	5-15 h	20-80 h
Approximate dose equivalence (mg)**	0,5	15	5

* Lipophilicity relative to diazepam (Ochs 1987).

** Equivalence proposed by Altamura 2013

b) Table 2

Table 2: Study patient characteristics for the three benzodiazepines

	<i>Alprazolam</i>	<i>Oxazepam</i>	<i>Diazepam</i>
Population (n; median by study [IQ])	1410; 10 [7-13]	468; 8 [7-10.5]	1016; 11 [8-18]
Age (median [IQ])	31.6 y [28-36,4]	34 y [27.5-47]	28 y [25;32]
Ratio (Male/female)	3/1	3/2	4/1
Weight (median [IQ])	70.7Kg [63-77]	70Kg [61-72]	72Kg [66-76]
Blood samples* (n; median [IQ])	35,000; 14 [12-16]	4,000; 11 [9-14.5]	14,824; 14 [12;16]
Dose n; median [IQ]	1.5mg [1-2]	17.5mg [15-30]	10.0mg [5-15]
People over age of 75y (%)	1%	2%	0%
Number of studies	67	42	51

n: number; IQ: quartile; y: years; * parameter estimates derived from each study

c) Table 3

Table 3: Pharmacokinetics data for the three benzodiazepines

	<i>Alprazolam</i>	<i>Oxazepam</i>	<i>Diazepam</i>
Cl/F (mL/min)	69,99 [65,09; 75,26]	106.08 [88,77; 126.77]	22,04 [18.44; 26.34]
T_{1/2} (h)	14.80 [13.92; 15.74]	8.26 [6.49;10.50]	53.74 [41.37; 63.69]

Data represent the values of the meta-regression and confidence interval at 95% (in square brackets); CL/F: clearance; mL: milliliters; min: minute; T_{1/2}: half-life; Vd: volume of distribution; L: liter

2. Figures

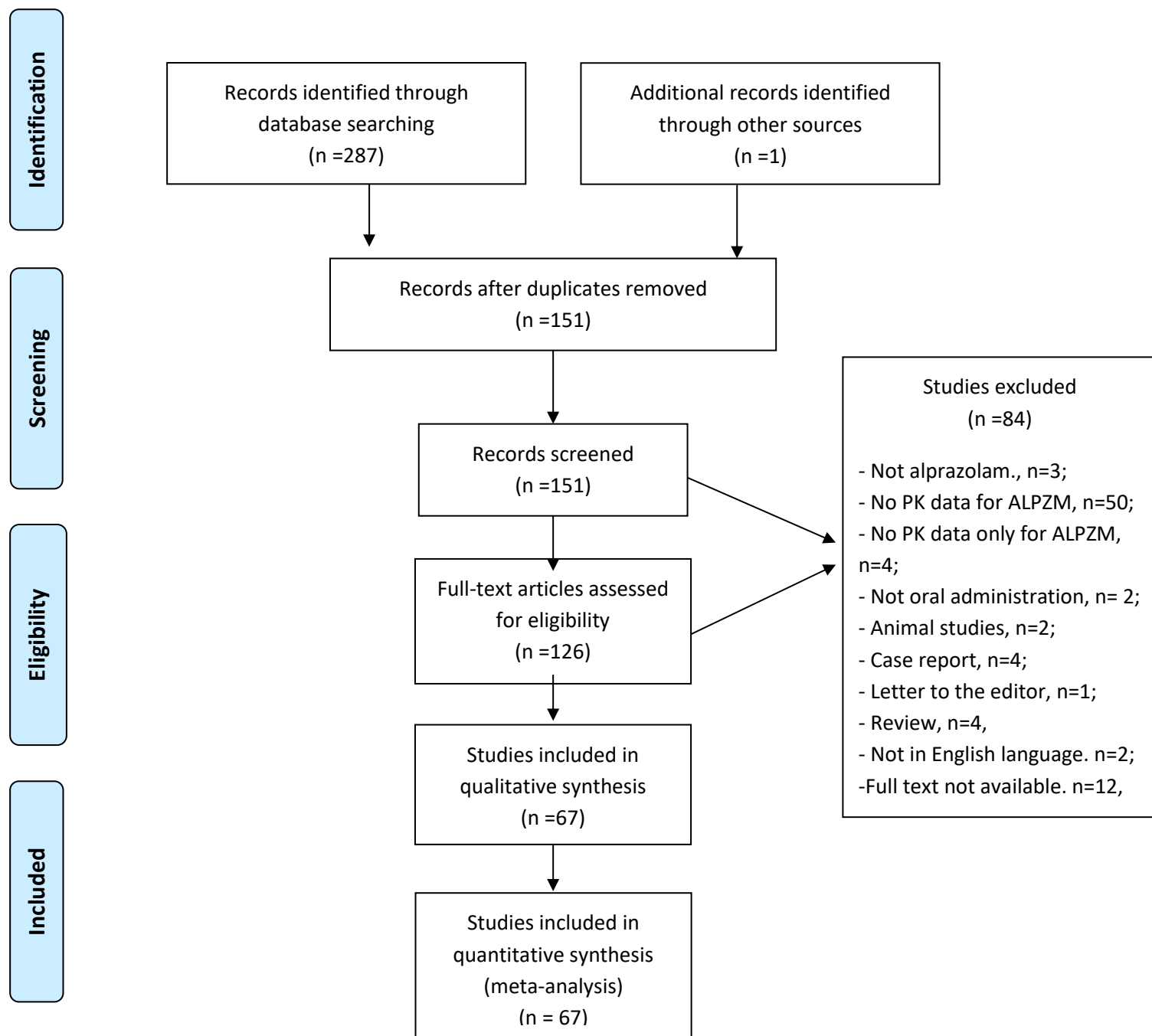


Fig 1. PRISMA 2009 Flow diagram of trial selection for alprazolam (supplementary materials)

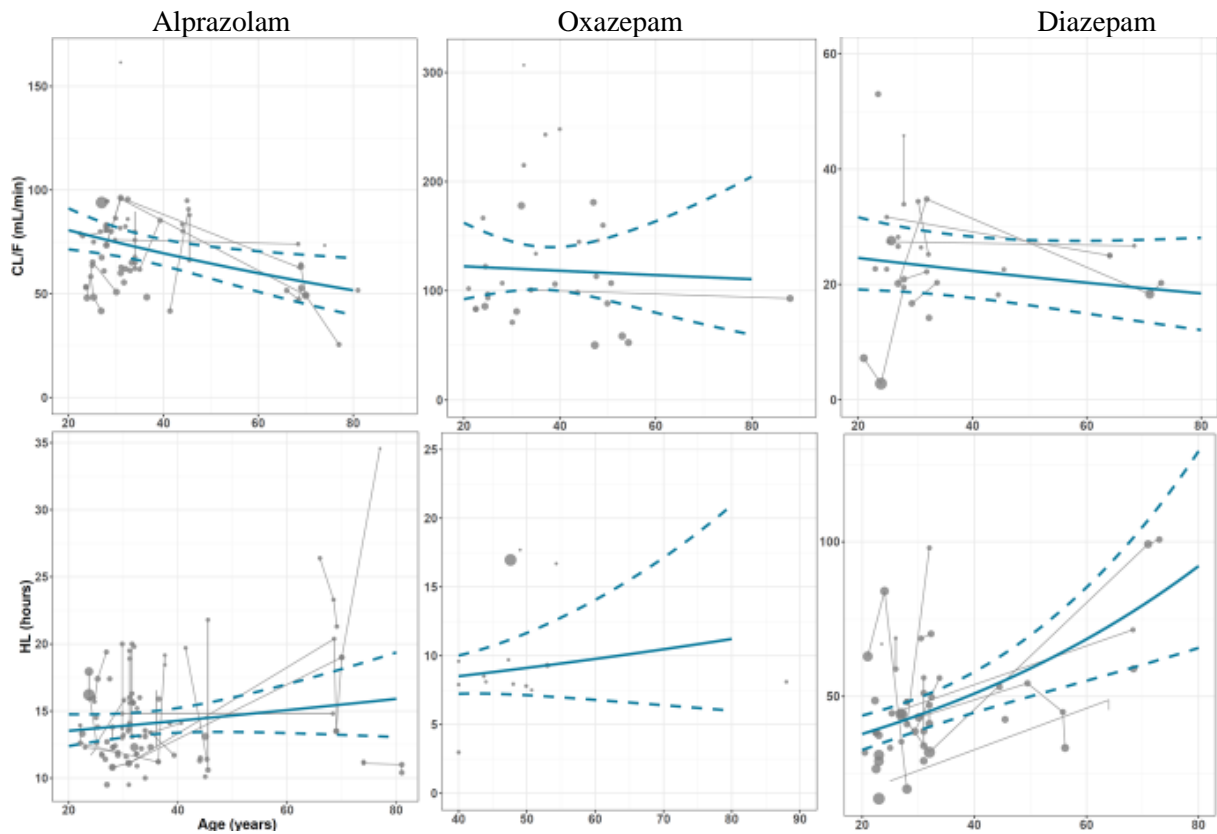


Fig. 2: Age versus clearance and half-life for alprazolam, oxazepam, and diazepam
 Data are represented using meta-regression (solid line) and confidence interval at 95% (dotted line); CL/F: clearance; mL: milliliters; min: minute; T_{1/2}: half-life; L: liter. Each point represents each study group. Grey solid line connects the different study groups. The size of the point is representing according to the ratio of \sqrt{n}/SD_n .

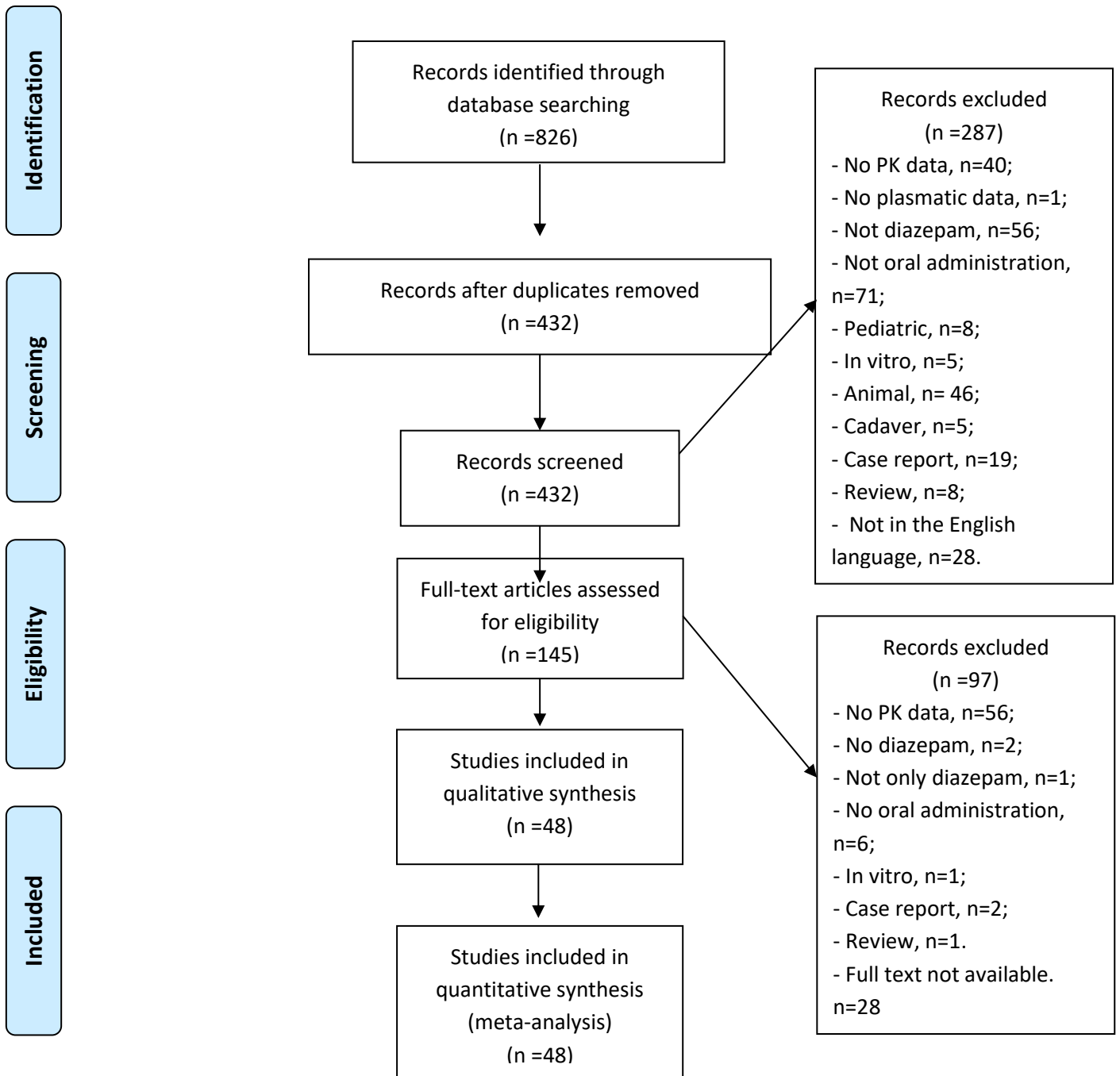


Fig 3. PRISMA 2009 Flow diagram of trial selection for diazepam (supplementary materials)

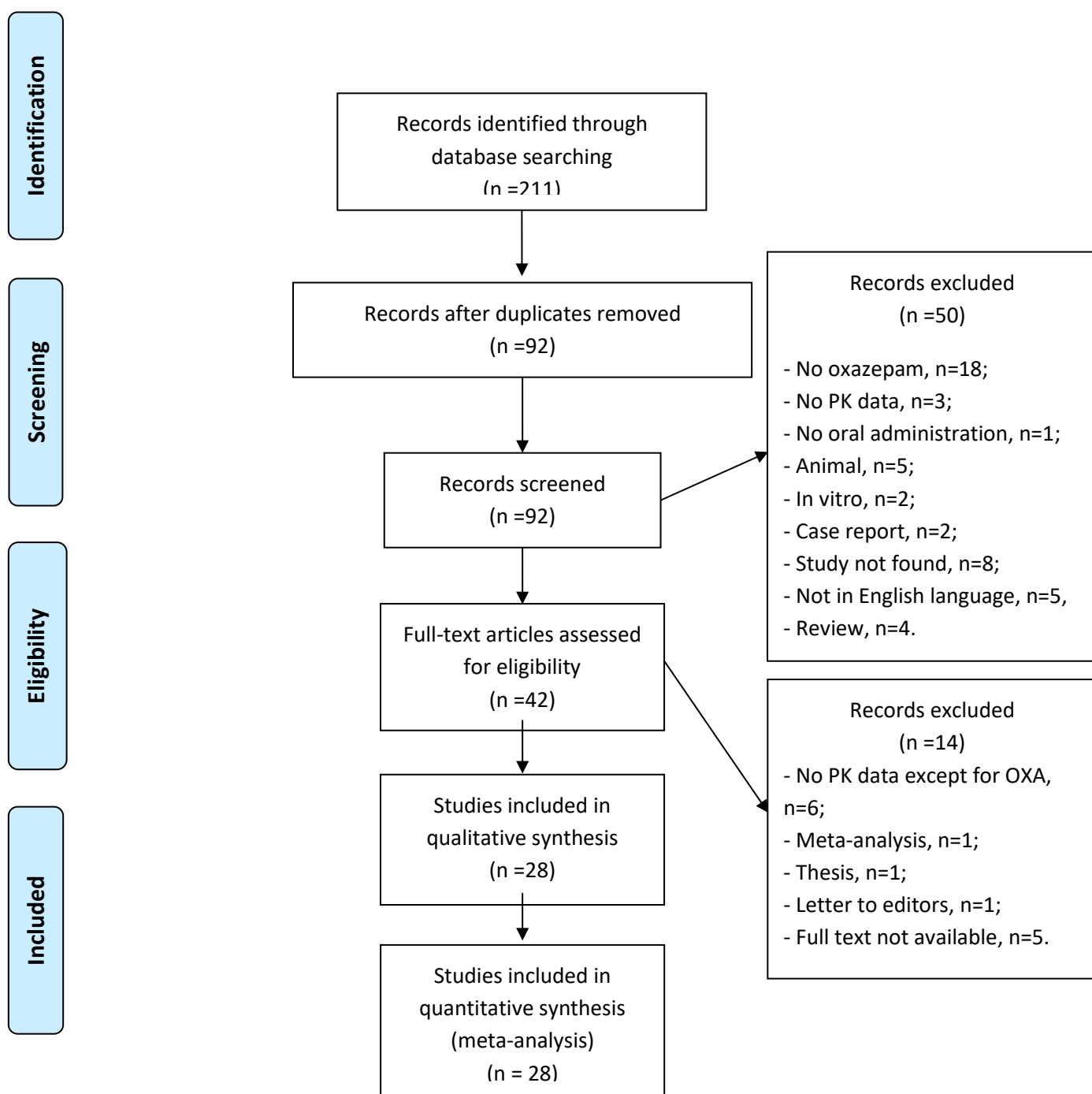


Fig 4. PRISMA 2009 Flow diagram of trial selection for oxazepam (supplementary materials)

3. Appendix

a) Appendix 1: list of the articles included for alprazolam

[1–67]

- [1] Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Moschitto LJ, Harmatz JS, Shader RI. Interaction of cimetidine with the triazolobenzodiazepines alprazolam and triazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;80:275–8. <https://doi.org/10.1007/BF00436169>.
- [2] Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Smith RB, Shader RI. The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:177–83. <https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00005>.
- [3] Abernethy DR, Greenblatt DJ, Morse DS, Shader RI. Interaction of propoxyphene with diazepam, alprazolam and lorazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:51–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb02612.x>.
- [4] Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Bauer S, Henneicke-von Zepelin H-H, et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John's wort extract. *Planta Med* 2005;71:331–7. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864099>.
- [5] Azzaro AJ, Ziemniak J, Kemper E, Campbell BJ, VanDenBerg C. Selegiline transdermal system: an examination of the potential for CYP450-dependent pharmacokinetic interactions with 3 psychotropic medications. *J Clin Pharmacol* 2007;47:146–58. <https://doi.org/10.1177/0091270006296151>.
- [6] Barbanoj MJ, Urbano G, Antonijoan R, Ballester MR, Valle M. Different acute tolerance development to EEG, psychomotor performance and subjective assessment effects after two intermittent oral doses of alprazolam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2007;55:203–12. <https://doi.org/10.1159/000108379>.
- [7] Blyden GT, Scavone JM, Greenblatt DJ. Metronidazole impairs clearance of phenytoin but not of alprazolam or lorazepam. *J Clin Pharmacol* 1988;28:240–5. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb03139.x>.
- [8] Boulenc X, Nicolas O, Hermabessière S, Zobouyan I, Martin V, Donazzolo Y, et al. CYP3A4-based drug-drug interaction: CYP3A4 substrates' pharmacokinetic properties and ketoconazole dose regimen effect. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2016;41:45–54. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0235-4>.
- [9] Buch AB, Van Harken DR, Seidehamel RJ, Barbhैया RH. A study of pharmacokinetic interaction between buspirone and alprazolam at steady state. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1104–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1993.tb01947.x>.
- [10] Calvo G, García-Gea C, Luque A, Morte A, Dal-Ré R, Barbanoj M. Lack of pharmacologic interaction between paroxetine and alprazolam at steady state in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:268–76. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000125689.05091.c6>.
- [11] Chen L, Boinpally R, Gad N, Greenberg WM, Wangsa J, Periclou A, et al. Evaluation of Cytochrome P450 (CYP) 3A4-Based Interactions of Levomilnacipran with Ketoconazole, Carbamazepine or Alprazolam in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig* 2015;35:601–12. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0318-2>.
- [12] Ciraulo DA, Barnhill JG, Boxenbaum HG, Greenblatt DJ, Smith RB. Pharmacokinetics and clinical effects of alprazolam following single and multiple oral doses in patients with panic disorder. *J Clin Pharmacol* 1986;26:292–8. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1986.tb03526.x>.

- [13] Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Greenblatt DJ, Shader RI. Parental alcoholism as a risk factor in benzodiazepine abuse: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1989;146:1333–5. <https://doi.org/10.1176/ajp.146.10.1333>.
- [14] Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Sarid-Segal O, Knapp C, Greenblatt DJ, et al. Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic men: subjective responses, abuse liability, and electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol* 1997;37:64–73. <https://doi.org/10.1177/009127009703700111>.
- [15] D’Souza DL, Levasseur LM, Nezamis J, Robbins DK, Simms L, Koch KM. Effect of alosetron on the pharmacokinetics of alprazolam. *J Clin Pharmacol* 2001;41:452–4. <https://doi.org/10.1177/00912700122010168>.
- [16] Dehlin O, Kullingsjö H, Lidén A, Agrell B, Moser G, Olsen I. Pharmacokinetics of alprazolam in geriatric patients with neurotic depression. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:121–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb02048.x>.
- [17] DeVane CL, Grasela TH, Antal EJ, Miller RL. Evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. IV. Application to postmarketing surveillance. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:521–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.1993.65>.
- [18] DeVane CL, Donovan JL, Liston HL, Markowitz JS, Cheng KT, Risch SC, et al. Comparative CYP3A4 inhibitory effects of venlafaxine, fluoxetine, sertraline, and nefazodone in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:4–10. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000104908.75206.26>.
- [19] Diquet B, Gujadhur L, Lamiable D, Warot D, Hayoun H, Choisy H. Lack of interaction between disulfiram and alprazolam in alcoholic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:157–60. <https://doi.org/10.1007/BF00265976>.
- [20] Donovan JL, Chavin KD, Devane CL, Taylor RM, Wang J-S, Ruan Y, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) extract does not alter cytochrome p450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004;32:906–8. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.000083>.
- [21] Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Markowitz JS. Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metab Dispos* 2003;31:519–22. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.5.519>.
- [22] Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang J-S, Gibson BB, Gefroh HA, et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1333–6. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.001164>.
- [23] Ellinwood EH, Heatherly DG, Nikaido AM, Bjornsson TD, Kilts C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;86:392–9. <https://doi.org/10.1007/BF00427897>.
- [24] Erdman K, Stypinski D, Combs M, Witt P, Stiles M, Pollock S. Absence of food effect on the extent of alprazolam absorption from an orally disintegrating tablet. *Pharmacotherapy* 2007;27:1120–4. <https://doi.org/10.1592/phco.27.8.1120>.
- [25] Evans RL, Nelson MV, Melethil S, Townsend R, Hornstra RK, Smith RB. Evaluation of the interaction of lithium and alprazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:355–9.
- [26] Fleishaker JC, Garzone PD, Chambers JH, Sirocco K, Weingartner H. Comparison of the spectrum of cognitive effects of alprazolam and adinazolam after single doses in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;120:169–76. <https://doi.org/10.1007/BF02246190>.

- [27] Fleishaker JC, Hulst LK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:35–9. <https://doi.org/10.1007/BF00195913>.
- [28] Fleishaker JC, Phillips JP, Eller MG, Smith RB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam following single and multiple oral doses of a sustained-release formulation. *J Clin Pharmacol* 1989;29:543–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03379.x>.
- [29] Glue P, Fang A, Gandelman K, Klee B. Pharmacokinetics of an extended release formulation of alprazolam (Xanax XR) in healthy normal adolescent and adult volunteers. *Am J Ther* 2006;13:418–22. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000182358.63457.48>.
- [30] Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Moschitto LJ, Smith RB, Shader RI. Alprazolam kinetics in the elderly. Relation to antipyrine disposition. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:287–90. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790030057007>.
- [31] Greenblatt DJ, Harmatz JS, Dorsey C, Shader RI. Comparative single-dose kinetics and dynamics of lorazepam, alprazolam, prazepam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:326–34. <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.158>.
- [32] Greenblatt DJ, Preskorn SH, Cotreau MM, Horst WD, Harmatz JS. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:479–86. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.175>.
- [33] Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, et al. Alprazolam-ritonavir interaction: implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:335–41. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.105757>.
- [34] Greenblatt DJ, Wright CE, von Moltke LL, Harmatz JS, Ehrenberg BL, Harrel LM, et al. Ketoconazole inhibition of triazolam and alprazolam clearance: differential kinetic and dynamic consequences. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:237–47. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90172-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90172-2).
- [35] Hassan PC, Sproule BA, Naranjo CA, Herrmann N. Dose-response evaluation of the interaction between sertraline and alprazolam in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:150–8. <https://doi.org/10.1097/00004714-200004000-00006>.
- [36] Juhl RP, Van Thiel DH, Dittert LW, Smith RB. Alprazolam pharmacokinetics in alcoholic liver disease. *J Clin Pharmacol* 1984;24:113–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1984.tb02773.x>.
- [37] Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Harmatz JS, Shader RI. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol* 1998;38:14–21. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04370.x>.
- [38] Kirkwood C, Moore A, Hayes P, DeVane CL, Pelonero A. Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:404–9. <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.157>.
- [39] Kroboth PD, McAuley JW, Smith RB. Alprazolam in the elderly: pharmacokinetics and pharmacodynamics during multiple dosing. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;100:477–84. <https://doi.org/10.1007/BF02243999>.
- [40] Lin KM, Lau JK, Smith R, Phillips P, Antal E, Poland RE. Comparison of alprazolam plasma levels in normal Asian and Caucasian male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96:365–9. <https://doi.org/10.1007/BF00216063>.
- [41] Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:170–7. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00148-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00148-6).

- [42] Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-4. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1500>.
- [43] Markowitz JS, Donovan JL, Devane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, et al. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:536-42. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.08.010>.
- [44] Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:576-81. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095340.32154.c6>.
- [45] Masica AL, Mayo G, Wilkinson GR. In vivo comparisons of constitutive cytochrome P450 3A activity assessed by alprazolam, triazolam, and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:341-9. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.07.003>.
- [46] Mühlberg W, Rieck W, Arnold E, Ott G, Lungershausen E. Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases. *Arch Gerontol Geriatr* 1997;25:91-100. [https://doi.org/10.1016/s0167-4943\(96\)00774-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4943(96)00774-1).
- [47] Norman TR, Burrows GD, McIntyre IM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of a single nocturnal dose of alprazolam. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:111-7. <https://doi.org/10.1097/00004850-199004000-00005>.
- [48] Ochs HR, Greenblatt DJ, Labedzki L, Smith RB. Alprazolam kinetics in patients with renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:292-4.
- [49] Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:231-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb05778.x>.
- [50] Otani K, Yasui N, Furukori H, Kaneko S, Tasaki H, Ohkubo T, et al. Relationship between single oral dose pharmacokinetics of alprazolam and triazolam. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:153-7. <https://doi.org/10.1097/00004850-199705000-00006>.
- [51] Otani K, Yasui N, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Sugawara K, et al. Effects of genetically determined S-mephenytoin 4-hydroxylation status and cigarette smoking on the single-dose pharmacokinetics of oral alprazolam. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:8-14. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00165-0).
- [52] Park J-Y, Kim K-A, Park P-W, Lee O-J, Kang D-K, Shon J-H, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:590-9. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.02.008>.
- [53] Scavone JM, Blyden GT, Greenblatt DJ. Lack of effect of influenza vaccine on the pharmacokinetics of antipyrine, alprazolam, paracetamol (acetaminophen) and lorazepam. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:180-5. <https://doi.org/10.2165/00003088-198916030-00004>.
- [54] Scavone JM, Greenblatt DJ, Goddard JE, Friedman H, Harmatz JS, Shader RI. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual and oral alprazolam in the post-prandial state. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:439-43. <https://doi.org/10.1007/BF00280132>.
- [55] Scavone JM, Greenblatt DJ, Locniskar A, Shader RI. Alprazolam pharmacokinetics in women on low-dose oral contraceptives. *J Clin Pharmacol* 1988;28:454-7. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05759.x>.
- [56] Scavone JM, Greenblatt DJ, Shader RI. Alprazolam kinetics following sublingual and oral administration. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:332-4.

- [57] Schmider J, Brockmöller J, Arold G, Bauer S, Roots I. Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity in vivo with alprazolam and caffeine. *Pharmacogenetics* 1999;9:725–34. <https://doi.org/10.1097/01213011-199912000-00007>.
- [58] Schmith VD, Piraino B, Smith RB, Kroboth PD. Alprazolam in end-stage renal disease: I. Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1991;31:571–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03740.x>.
- [59] Smith RB, Kroboth PD. Influence of dosing regimen on alprazolam and metabolite serum concentrations and tolerance to sedative and psychomotor effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93:105–12. <https://doi.org/10.1007/BF02439595>.
- [60] Smith RB, Kroboth PD, Vanderlugt JT, Phillips JP, Juhl RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;84:452–6. <https://doi.org/10.1007/BF00431449>.
- [61] Wennerholm A, Allqvist A, Svensson J-O, Gustafsson LL, Mirghani RA, Bertilsson L. Alprazolam as a probe for CYP3A using a single blood sample: pharmacokinetics of parent drug, and of alpha- and 4-hydroxy metabolites in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:113–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0861-x>.
- [62] Wong SL, Locke C, Staser J, Granneman GR. Lack of multiple dosing effect of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;135:236–41. <https://doi.org/10.1007/s002130050505>.
- [63] Wright CE, Sisson TL, Fleishaker JC, Antal EJ. Pharmacokinetics and psychomotor performance of alprazolam: concentration-effect relationship. *J Clin Pharmacol* 1997;37:321–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1997.tb04309.x>.
- [64] Yasui N, Kondo T, Furukori H, Kaneko S, Ohkubo T, Uno T, et al. Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:185–90. <https://doi.org/10.1007/s002130000438>.
- [65] Yasui N, Kondo T, Otani K, Furukori H, Kaneko S, Ohkubo T, et al. Effect of itraconazole on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139:269–73. <https://doi.org/10.1007/s002130050715>.
- [66] Yasui N, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Sugawara K, et al. A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:514–9. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(96\)90179-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90179-4).
- [67] Yasui-Furukori N, Kondo T, Kubota T, Otake H, Ohkubo T, Nagasaki T, et al. No correlations between the urinary ratio of 6beta-hydroxycortisol to free cortisol and pharmacokinetics of alprazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:285–8. <https://doi.org/10.1007/s002280100313>.

b) Appendix 2: list of the articles included for Diazepam

[1–48]

- [1] Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *J Clin Pharmacol* 1983;23:369–76. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02750.x>.
- [2] Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The effect of the antimycotic itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:314–8. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1996.tb00312.x>.
- [3] Albengres E, Urien S, Tillement JP, Oury P, Decourt S, Flouvat B, et al. Interactions between smectite, a mucus stabilizer, and acidic and basic drugs. In vitro and in vivo studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:601–5. <https://doi.org/10.1007/BF00544074>.
- [4] Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG. Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:102–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb07186.x>.
- [5] Bateman DN. The action of cisapride on gastric emptying and the pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:205–8. <https://doi.org/10.1007/BF00614304>.
- [6] Bertilsson L, Henthorn TK, Sanz E, Tybring G, Säwe J, Villén T. Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism: relationship to S-mephenytoin, but not debrisoquin, hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:348–55. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.40>.
- [7] Caraco Y, Tateishi T, Wood AJ. Interethnic difference in omeprazole's inhibition of diazepam metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:62–72. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90073-X](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90073-X).
- [8] Chen G, Nomikos GG, Affinito J, Zhao Z. Lack of Effect of Vortioxetine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ethanol, Diazepam, and Lithium. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1115–27. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0389-0>.
- [9] Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Sarid-Segal O, Knapp C, Greenblatt DJ, et al. Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic men: subjective responses, abuse liability, and electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol* 1997;37:64–73. <https://doi.org/10.1177/009127009703700111>.
- [10] Dhillon S, Oxley J, Richens A. Bioavailability of diazepam after intravenous, oral and rectal administration in adult epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:427–32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb01397.x>.
- [11] Divoll M, Greenblatt DJ. Alcohol does not enhance diazepam absorption. *Pharmacology* 1981;22:263–8. <https://doi.org/10.1159/000137498>.
- [12] Eatman FB, Colburn WA, Boxenbaum HG, Posmanter HN, Weinfeld RE, Ronfeld R, et al. Pharmacokinetics of diazepam following multiple-dose oral administration to healthy human subjects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5:481–94. <https://doi.org/10.1007/BF01061729>.
- [13] Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kusanagi H, Sekine A, Ohkubo T, et al. Enhanced heat loss and age-related hypersensitivity to diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:639–46. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000144890.45234.e9>.
- [14] Ellinwood EH, Heatherly DG, Nikaido AM, Bjornsson TD, Kilts C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;86:392–9. <https://doi.org/10.1007/BF00427897>.

- [15] Friedman H, Greenblatt DJ, Peters GR, Metzler CM, Charlton MD, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:139–50. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.123>.
- [16] Gough PA, Curry SH, Araujo OE, Robinson JD, Dallman JJ. Influence of cimetidine on oral diazepam elimination with measurement of subsequent cognitive change. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:739–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb04966.x>.
- [17] Greenblatt DJ, Harmatz JS, Friedman H, Locniskar A, Shader RI. A large-sample study of diazepam pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 1989;11:652–7. <https://doi.org/10.1097/00007691-198911000-00007>.
- [18] Gustafson JH, Weissman L, Weinfeld RE, Holazo AA, Khoo KC, Kaplan SA. Clinical bioavailability evaluation of a controlled release formulation of diazepam. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9:679–91. <https://doi.org/10.1007/BF01070900>.
- [19] Hawksworth G, Betts T, Crowe A, Knight R, Nyemitei-Addo I, Parry K, et al. Diazepam/beta-adrenoceptor antagonist interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17 Suppl 1:69S-76S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02431.x>.
- [20] Heine PR, Weyer G, Breuel HP, Mück W, Schmage N, Kuhlmann J. Lack of interaction between diazepam and nimodipine during chronic oral administration to healthy elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:39–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04319.x>.
- [21] Herman RJ, Wilkinson GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:147–55. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1996.03642.x>.
- [22] Kaplan SA, Jack ML, Alexander K, Weinfeld RE. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J Pharm Sci* 1973;62:1789–96. <https://doi.org/10.1002/jps.2600621111>.
- [23] Klotz U, Antonin KH, Bieck PR. Comparison of the pharmacokinetics of diazepam after single and subchronic doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;10:121–6. <https://doi.org/10.1007/BF00609470>.
- [24] Klotz U, Gottlieb W, Keohane PP, Dammann HG. Nocturnal doses of ranitidine and nizatidine do not affect the disposition of diazepam. *J Clin Pharmacol* 1987;27:210–2. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1987.tb02186.x>.
- [25] Klotz U, Reimann IW, Ohnhaus EE. Effect of ranitidine on the steady state pharmacokinetics of diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:357–60. <https://doi.org/10.1007/BF00610055>.
- [26] Kumana CR, Lauder IJ, Chan M, Ko W, Lin HJ. Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians--relation to body lipid stores. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:211–5. <https://doi.org/10.1007/BF00542199>.
- [27] Lima DR, Santos RM, Werneck E, Andrade GN. Effect of orally administered misoprostol and cimetidine on the steady state pharmacokinetics of diazepam and nordiazepam in human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991;16:161–70. <https://doi.org/10.1007/BF03189954>.
- [28] Locniskar A, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Bioequivalence of a generic brand of diazepam. *Biopharm Drug Dispos* 1989;10:597–605. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510100609>.
- [29] Locniskar A, Greenblatt DJ, Zinny MA, Harmatz JS, Shader RI. Absolute bioavailability and effect of food and antacid on diazepam absorption from a slow-release preparation. *J Clin Pharmacol* 1984;24:255–63. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1984.tb02782.x>.
- [30] Luurila H, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Interaction between erythromycin and the benzodiazepines diazepam and flunitrazepam. *Pharmacol Toxicol* 1996;78:117–22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00191.x>.

- [31] Nakano S, Watanabe H, Nagai K, Ogawa N. Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:271–7. <https://doi.org/10.1038/clpt.1984.174>.
- [32] Ochs HR, Otten H, Greenblatt DJ, Dengler HJ. Diazepam absorption: effects of age, sex, and Billroth gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1982;27:225–30. <https://doi.org/10.1007/BF01296920>.
- [33] Ohnhaus EE, Park BK, Colombo JP, Heizmann P. The effect of enzyme induction on diazepam metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:557–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb01044.x>.
- [34] Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998;23:55–9. <https://doi.org/10.1007/BF03189827>.
- [35] Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S, et al. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:471–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.167>.
- [36] Qin XP, Xie HG, Wang W, He N, Huang SL, Xu ZH, et al. Effect of the gene dosage of CgammaP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:642–6. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)90075-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)90075-9).
- [37] Roberts RJ, Leff RD. Influence of absorbable and nonabsorbable lipids and lipidlike substances on drug bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:299–304. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.32>.
- [38] Saano V, Hansen PP, Paronen P. Interactions and comparative effects of zopiclone, diazepam and lorazepam on psychomotor performance and on elimination pharmacokinetics in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1992;70:135–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1992.tb00443.x>.
- [39] Saari TI, Laine K, Bertilsson L, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Voriconazole and fluconazole increase the exposure to oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:941–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0350-0>.
- [40] Silvestri TM, Wills RJ. Pharmacokinetics of diazepam during multiple dosing of a 6-mg controlled-release capsule once daily. *Ther Drug Monit* 1988;10:64–8.
- [41] Troy SM, Lucki I, Peirgies AA, Parker VD, Klockowski PM, Chiang ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and diazepam. *J Clin Pharmacol* 1995;35:410–9. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04082.x>.
- [42] Vakily M, Lee RD, Wu J, Gunawardhana L, Mulford D. Drug interaction studies with dexlansoprazole modified release (TAK-390MR), a proton pump inhibitor with a dual delayed-release formulation: results of four randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:35–50. <https://doi.org/10.2165/0044011-200929010-00004>.
- [43] van Steveninck AL, Gieschke R, Schoemaker RC, Roncari G, Tuk B, Pieters MS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:565–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1996.38514.x>.
- [44] Wills RJ. Pharmacokinetics of diazepam from a controlled release capsule in healthy elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1984;5:241–9. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510050306>.
- [45] Wills RJ, Colburn WA. Multiple-dose pharmacokinetics of diazepam following once-daily administration of a controlled-release capsule. *Ther Drug Monit* 1983;5:423–6. <https://doi.org/10.1097/00007691-198312000-00008>.

- [46] Wills RJ, Crouthamel WG, Iber FL, Perkal MB. Influence of alcohol on the pharmacokinetics of diazepam controlled-release formulation in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1982;22:557–61. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1982.tb02649.x>.
- [47] Yamazaki A, Kumagai Y, Fujita T, Hasunuma T, Yokota S, Maeda M, et al. Different effects of light food on pharmacokinetics and pharmacodynamics of three benzodiazepines, quazepam, nitrazepam and diazepam. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:31–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00795.x>.
- [48] Zuo X-C, Zhang B-K, Jia S-J, Liu S-K, Zhou L-Y, Li J, et al. Effects of Ginkgo biloba extracts on diazepam metabolism: a pharmacokinetic study in healthy Chinese male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:503–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0795-4>.

c) Appendix 3: list of the articles included for oxazepam

[1–28]

- [1] Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Weyers D, Divoll M, Harmatz JS, et al. Lorazepam and oxazepam kinetics in women on low-dose oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:628–32. <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.85>.
- [2] Andersen V, Sonne J, Larsen S. Antipyrine, oxazepam, and indocyanine green clearance in patients with chronic pancreatitis and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:813–7. <https://doi.org/10.1080/003655299750025750>.
- [3] Greenblatt DJ, Abernethy DR, Koepke HH, Shader RI. Interaction of cimetidine with oxazepam, lorazepam, and flurazepam. *J Clin Pharmacol* 1984;24:187–93. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1984.tb01829.x>.
- [4] Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:86–91.
- [5] Greenblatt DJ, Murray TG, Audet PR, Locniskar A, Koepke HH, Walker BR. Multiple-dose kinetics and dialyzability of oxazepam in renal insufficiency. *Nephron* 1983;34:234–8. <https://doi.org/10.1159/000183022>.
- [6] Hamberg O, Ovesen L, Dorfeldt A, Loft S, Sonne J. The effect of dietary energy and protein deficiency on drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:567–70. <https://doi.org/10.1007/BF00278583>.
- [7] Imbert B, Marsot A, Liachenko N, Simon N. Population Pharmacokinetics of High-Dose Oxazepam in Alcohol-Dependent Patients: Is There a Risk of Accumulation? *Ther Drug Monit* 2016;38:253–8. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000262>.
- [8] Kazemifard AG, Dabirsiaghi A, Gholami K, Javadzadeh N. New high-performance liquid chromatographic method for serum analysis of oxazepam: application to bioequivalence and pharmacokinetic study. *Acta Pol Pharm* 2007;64:287–93.
- [9] Klotz U, Reimann I. Influence of cimetidine on the pharmacokinetics of desmethyldiazepam and oxazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:517–20. <https://doi.org/10.1007/BF00874666>.
- [10] Melander A, Danielson K, Vessman J, Wählin E. Bioavailability of oxazepam: absence of influence of food intake. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977;40:584–8.
- [11] Mole L, Israelski D, Bulp J, O'Hanley P, Merigan T, Blaschke T. Pharmacokinetics of zidovudine alone and in combination with oxazepam in the HIV infected patient. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:56–60.
- [12] Ochs HR, Greenblatt DJ, Klehr U. Disposition of oxazepam in patients on maintenance hemodialysis. *Klin Wochenschr* 1984;62:765–7. <https://doi.org/10.1007/BF01721774>.
- [13] Ochs HR, Greenblatt DJ, Otten H. Disposition of oxazepam in relation to age, sex, and cigarette smoking. *Klin Wochenschr* 1981;59:899–903. <https://doi.org/10.1007/BF01721923>.
- [14] Pantuck EJ, Pantuck CB, Kappas A, Conney AH, Anderson KE. Effects of protein and carbohydrate content of diet on drug conjugation. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:254–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.134>.

- [15] Patel M, Tang BK, Grant DM, Kalow W. Interindividual variability in the glucuronidation of (S) oxazepam contrasted with that of (R) oxazepam. *Pharmacogenetics* 1995;5:287–97. <https://doi.org/10.1097/00008571-199510000-00004>.
- [16] Scott AK, Khir AS, Bewsher PD, Hawksworth GM. Oxazepam pharmacokinetics in thyroid disease. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:49–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb04998.x>.
- [17] Scott AK, Khir AS, Steele WH, Hawksworth GM, Petrie JC. Oxazepam pharmacokinetics in patients with epilepsy treated long-term with phenytoin alone or in combination with phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:441–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02193.x>.
- [18] Smink BE, Hofman BJA, Dijkhuizen A, Lusthof KJ, de Gier JJ, Egberts ACG, et al. The concentration of oxazepam and oxazepam glucuronide in oral fluid, blood and serum after controlled administration of 15 and 30 mg oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:556–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03252.x>.
- [19] Sonne J, Andreasen PB, Loft S, Døssing M, Andreasen F. Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1990;11:951–6. <https://doi.org/10.1002/hep.1840110607>.
- [20] Sonne J, Boesgaard S, Poulsen HE, Loft S, Hansen JM, Døssing M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazepam and metabolism of paracetamol in severe hypothyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:737–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1990.tb03844.x>.
- [21] Sonne J, Døssing M, Loft S, Olesen KL, Vollmer-Larsen A, Victor MA, et al. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labetalol. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:33–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1990.tb03599.x>.
- [22] Sonne J, Dragsted J, Loft S, Døssing M, Andreasen F. Influence of a very low calorie diet on the clearance of oxazepam and antipyrine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:407–9. <https://doi.org/10.1007/BF00558304>.
- [23] Sonne J, Loft S, Døssing M, Vollmer-Larsen A, Olesen KL, Victor M, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of oxazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:385–9. <https://doi.org/10.1007/BF00561369>.
- [24] Sonne J, Loft S, Døssing M, Boesgaard S, Andreasen F. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam in very elderly institutionalised subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:719–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05602.x>.
- [25] Toon S, Holt BL, Langley SJ, Mullins FG, Rowland M, Halliday MS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the antidepressant tianeptine and oxazepam at steady-state. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;101:226–32. <https://doi.org/10.1007/BF02244131>.
- [26] van Hecken AM, Tjandramaga TB, Verbesselt R, de Schepper PJ. The influence of diflunisal on the pharmacokinetics of oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:225–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05065.x>.
- [27] Vree TB, Baars AM, Wuis EW. Direct high pressure liquid chromatographic analysis and preliminary pharmacokinetics of enantiomers of oxazepam and temazepam with their corresponding glucuronide conjugates. *Pharm Weekbl Sci* 1991;13:83–90. <https://doi.org/10.1007/BF01974986>.
- [28] Wissel PS, Denke M, Inturrisi CE. A comparison of the effects of a macrobiotic diet and a Western diet on drug metabolism and plasma lipids in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:403–7. <https://doi.org/10.1007/BF00637638>.

IV. Etude de l'effet dose-réponse des injections de toxine botulique et de son efficacité au cours du temps dans la spasticité après AVC : application d'une méta-analyse basée sur un modèle

A. Approche des effets de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité après accident vasculaire cérébral

1. Notions générales et épidémiologiques

Première cause de handicap acquis de l'adulte, deuxième cause de troubles cognitifs, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie fréquente et grave qui fait partie des priorités stratégiques de prise en charge de l'OMS (122,123). Avec une moyenne d'âge de survenu de 74 ans, la MPR gériatrique est au cœur de la prise en charge de ces patients. Les déficiences post AVC sont polymorphes et dépendent de la localisation et de la gravité de l'atteinte. Elles sont détaillées avec leur prévalence dans le Tableau 5 réalisé par A. Schnitzler (situé annexe VIII.G). Pour le sujet âgé l'enjeu est celui de la récupération de l'autonomie qui est souvent liée à celle de la récupération motrice (124). Parmi les limitations pouvant impacter cette récupération, les modifications des propriétés musculaires après l'AVC ont été objectivées comme un facteur aggravant le déficit moteur (125). Relativement complexe, ces remaniements musculaires sont souvent associés au terme de « spasticité post AVC » (126). Ce symptôme appartient au syndrome pyramidal et correspond à une résistance involontaire à un mouvement imposé augmentant avec la vitesse du mouvement. La spasticité correspond en fait à une seule partie de ce qu'on appelle l'hypertonie musculaire post AVC, l'hypertonie extrinsèque. Cette hypertonie provient de la perte du contrôle central des voies descendantes inhibant les arcs reflexes de la boucle myotatique (127). L'autre part provient de l'hypertonie dite intrinsèque, non-vitesse dépendante, qui correspond aux modifications architecturales du muscle, des tendons voir des articulations autrement appelée « rétractions musculo-tendineuses » ou « contractures ». Ces mécanismes sont entremêlés et entraînent une augmentation de la résistance à l'étirement du muscle au repos ou lors des contractions musculaires gênant ainsi la récupération motrice.

La prévalence de la spasticité varie entre 17 et 42,6%. Son retentissement peut être considéré comme invalidant entre 2 à 13% des cas. Dans la littérature il est difficile de faire la part des choses entre ce qui est précisément analysé sous le terme « spasticité ». Ceci, à cause de l'absence de définition consensuelle utilisée par les auteurs mais également à cause des outils de mesures utilisés, qui ne permettent pas de faire la différence entre les différents types d'hypertonie. Les échelles

cliniques d'évaluation de la spasticité sont soit analytiques (Tardieu ; Ashworth) évaluant le mécanisme en lui-même ou fonctionnelles dans le sens où elles analysent les limitations fonctionnelles de la spasticité (Fugl-Meyer, Barthel...) (127). L'échelle la plus répandue est celle d'Ashworth, elle mesure la résistance à l'étirement lors d'un mouvement passif, ce qui n'est donc qu'une approche partielle de la spasticité (Annexe VIII.J). Initialement validée en 1964 chez les patients sclérose en plaques, elle a fait l'objet d'une version modifiée dans la spasticité en 1987 où Bohannon et al l'ont validé dans les muscles fléchisseurs du bras (128,129). Elle a été réévaluée à multiples reprises, les auteurs mettant en cause sa sensibilité, sa spécificité et sa reproductibilité pour tous les muscles et pour les évaluateurs (130). Néanmoins si cette échelle est critiquable, elle reste sensible au changement, ce qui est moins le cas des échelles fonctionnelles ou de qualité de vie (131,126). D'autre part, l'absence d'échelles instrumentales ou fonctionnelles facilement applicables donne un atout majeur à l'échelle d'Ashworth. Sa facilité d'utilisation en routine clinique explique qu'elle soit encore largement utilisée aujourd'hui notamment dans l'évaluation des effets des médicaments.

2. Thérapeutiques

C'est parce qu'il existe des traitements disponibles et efficaces qu'il est intéressant de modéliser les effets. Ceux-ci sont nombreux, médicamenteux, oraux (Baclofène, Dantrolene, Diazépam...) ou injectables (Baclofène, toxine botulique, alcoolisation) ou non médicamenteux (étirements, électrostimulation...) ou chirurgicaux. Ces traitements sont utilisés à des moments différents de la prise en charge et en fonction de la gravité de l'atteinte spastique. Leur indication est résumée dans un algorithme décisionnel issu de P. Le Cavernin disponible en Annexe VIII.I. Ces traitements ont fait l'objet de comparaison dans des travaux de méta-analyse notamment une méta-analyse en réseau chez les patients scléroses en plaque qui met en avant l'effet thérapeutique avec une bonne sécurité de la toxine botulinique par rapport aux autres traitements (132). Dans l'AVC, la toxine améliore les soins de nursing, la douleur et peut même avoir des bénéfices au niveau fonctionnel (marche, préhension) (133).

3. Aspects moléculaires et pharmacologiques de la toxine botulique

Au sein de cet arsenal thérapeutique, la toxine botulique est devenue le traitement de référence recommandé en première intention pour le traitement de la spasticité focale (36,134). Historiquement, il existe 4 grandes marques de toxines commercialisées pour le traitement de la spasticité, 3 de types de toxine A : Abobotulinumtoxin (A/Abo, Dysport®), Incobotulinumtoxin (A/Inco, Xeomin®), Onabotulinumtoxin (A/Ona, Botox®) appartenant au même sous type A1 et une

de type B : Rimabotulinumtoxin (B/Rima, Myobloc®) qui est d'utilisation mineure pour la spasticité post AVC. Les différents produits et leurs différents composants sont résumés dans un tableau figurant en annexe VIII.K. Plus récemment, d'autres toxines de type A ont été commercialisées : LetibotulinumtoxinA (A/Leti), Neuronox (A/Neu) et Daewoong botulinumtoxin type A (A/Dae) très similaires aux formulations existantes.

Par une injection locale, intra-musculaire, cette neurotoxine produite à partir du Clostridium Botulinum agit au niveau des plaques motrices de la jonction neuro-musculaire. Le mécanisme d'action entre les différents produits est le même et dépend la partie active de la toxine qui est un complexe protéique appelée neurotoxine botulique (BoNT). La chaîne légère de ce complexe va bloquer la libération d'acétylcholine et ainsi empêcher la transmission neuro-musculaire du potentiel d'action (127,135). On assiste à une dénervation chimique du muscle tant que la toxine est présente dans la jonction neuro-musculaire, son effet est donc réversible (136). Chez l'homme, la durée de vie est longue entre 3 et 6 mois. Cette durée d'action prolongée dépend de la durée de vie de la BoNT qui reste active dans le cytosol neuronal poursuivant ainsi son blocage de la libération d'acétylcholine. Elle est majorée par une concentration plus élevée de toxine au sein du nerf qui augmente le temps d'élimination et par conséquent la durée d'action. Un autre mécanisme appelé sprouting est décrit dans la diminution de la durée de vie. Il correspond à une germination neuronale qui va créer de nouvelles connections et rétablir la transmission synaptique. D'autres mécanismes sont décrits, comme des phénomènes d'immunisation contre la toxine dont le rôle semble être à considérer comme mineur (137). La durée d'action est aussi différente selon la cible musculaire. La durée de vie est identique pour un même sous type de toxine mais diffère entre les autres sous type A ou avec le type B (plus courte). En pratique il est recommandé d'attendre un délai de 3 mois entre 2 injections quelle que soit la marque de la toxine (134). Pour améliorer les effets seuls la quantité, la concentration et le volume de toxine peuvent être contrôlés. L'effet de la toxine est dépendant de la quantité et de la concentration présente au sein de la jonction. Mais il existe aussi une toxicité dose-dépendante avec des doses maximums à respecter. Ainsi pour avoir une efficacité maximum, il faut que l'injection soit réalisée au plus proche des plaques motrices ce qui nécessite une bonne connaissance de l'anatomie (138). Lorsqu'on ne connaît pas la localisation des jonctions ou lorsque les muscles sont de gros volumes, une multiplication des sites d'injections doit être réalisée (139). L'augmentation des volumes de dilution pour augmenter la diffusion du produit a été également proposée (140). Enfin les étirements en kinésithérapie doivent être associés pour améliorer l'effet de la toxine, d'autres traitements adjuvants sont aussi discutés pour optimiser son efficacité (141). Devant la complexité des facteurs impliqués dans l'efficacité et la durée d'action de la toxine, les

modèles pharmacologiques décrit plus haut permettent d'analyser l'effet dose-toxine, la durée d'efficacité et l'effet dose-sécurité plus facilement en prenant en compte ces différentes variables.

4. Etats des connaissances sur les effets doses et la durée d'efficacité de la toxine botulique

Si l'on s'intéresse aux effets-doses réponses des différentes toxines, il est nécessaire de bien distinguer l'effet dont on parle. L'effet moléculaire correspondant au blocage de la libération de l'acétylcholine, ou à durée d'élimination de la BoNT en intraneuronal, l'effet structurel correspondant à l'atrophie musculaire ou le changement de type de fibre entraîné par l'injection ou l'effet clinique correspondant aux retentissements de l'injection sur la déficience du patient. Nous nous intéresserons ici à l'effet clinique de la toxine.

Il faut également prendre en compte les difficultés de comparaison entre les toxines car les différentes marques ne sont pas comparables entre elles (136). En effet, les protocoles d'évaluation de l'activité biologique de la toxine sont propres aux industriels pour répondre aux normes imposées par les instances européennes pour A/Inco et A/Abo et américaines pour A/Ona. De plus, l'administration injectable nécessite une reconstitution du produit en suspension dans le flacon et pour éviter l'adsorption il est rajouté des quantités variables d'excipients selon le type de produit. Ainsi la quantité d'unités indiquée sur le flacon n'est pas identique à celle réellement injectée au patient. Toutes les études réalisées *in vitro* ou dans les modèles animaux ne permettent pas de valider un ratio d'équivalence fiable (142–144). A titre informatif, il est donné en clinique un ratio d'environ 1 pour 1 entre A/Ona et A/Inco et de 1 sur 2 à 3 avec A/Abo (145).

Si beaucoup de revues et de méta-analyses sont disponibles concernant l'efficacité clinique post AVC, les études concernant l'effet-dose et la durée d'efficacité des différentes toxines sont beaucoup plus limitées (22,35,146). Plus d'études sont disponibles sur les données de sécurité, allant vers un emploi sûr de la toxine quel que soit le produit utilisé (147–149).

Il faut se tourner vers d'autres indications comme la dystonie pour apprécier les paramètres de doses et durée d'efficacité, comme dans la dystonie cervicale, où Wallace et al. ont mesuré une durée moyenne de l'effet de 13 semaines pour A/Ona à partir d'une méta-régression d'essais randomisés. Ne modélisant pas spécifiquement l'effet dose, les auteurs retrouvent néanmoins sur une analyse en sous-groupe une augmentation de durée de l'effet à partir d'un seuil de > 180 UI (150). Même si l'on ne peut pas transférer ces résultats dans l'AVC et pour les autres toxines, il donne une approche intéressante de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Nous n'avons retrouvé qu'une

seule étude ayant étudié l'effet dose dans la spasticité après AVC (61). Basé sur les modifications de l'échelle d'Ashworth, cette étude a regroupé des données individuelles dans 7 RCTs évaluant l'A/Ona au niveau du membre supérieur par modélisation de l'effet dose réponse à partir de la saturation du E_{max} . Les auteurs se sont basés sur une analyse à 6 semaines et décrivent un effet dose-réponse avec un aspect de saturation sur les hautes doses variables selon le muscle injecté.

A partir de ces résultats, il paraît légitime d'aller plus loin dans la recherche et de proposer l'étude de l'effet dose pour toutes les toxines mais également d'étudier l'effet toxine au plus tôt de l'injection et jusqu'à la perte d'effet. Notre volonté est de fournir des indications au clinicien sur l'adaptation des doses et sur le meilleur moment de la réinjection.

B. Présentation de l'article

Comme nous l'avons vu précédemment, les études s'intéressant à l'effet dose et à la durée de l'effet de la toxine botulique dans le traitement de la spasticité post-AVC n'existent pas. De plus, peu d'études comparent l'efficacité clinique des différentes toxines disponibles en fonction de la dose administrée et suivent le maintien de cet effet au cours du temps. Les données de sécurité sont plus nombreuses mais peu ont modélisées ces données dans le temps et en regard de la dose de toxine administrée.

D'autre part, l'analyse de l'effet de la toxine est complexe du fait de nombreuses variables impactant son action, aussi bien sur la cible du traitement que sur le produit lui-même. L'intérêt de la modélisation est de pouvoir prendre en compte certains de ces facteurs afin d'en mesurer leurs impacts.

Au regard des méta-analyses existantes sur le sujet ne répondant pas à ces questions, nous avons réalisé une nouvelle synthèse de la littérature. Nous avons souhaité élargir la mesure de ces paramètres contre placebo à toutes les toxines évaluées, y compris les toxines émergentes qui n'ont jusqu'à présent été que très peu prises en compte dans les méta-analyses. D'autre part, nous avons voulu généraliser notre analyse à tous les groupes musculaires injectés dans les membres afin de mesurer l'effet dose en fonction du volume du muscle. Les mesures portent sur les effets cliniques pour répondre au questionnement du clinicien et parce que les données sont plus nombreuses. L'évaluation est réalisée avec l'échelle d'Ashworth, car au-delà de ces limites métrologiques, cette échelle reste le dénominateur clinique le plus commun intégré dans les études sur la toxine.

Notre travail par sa méthodologie se rapproche de la modélisation de l'effet maximum réalisé par Yablon et al. Mais nous réalisons une synthèse exhaustive de la littérature et modélisons non pas transversalement l'effet dose mais longitudinalement pour obtenir la durée de l'effet. Enfin notre étude a recueilli les effets secondaires que nous avons pu modéliser précisément en fonction de la dose.

Ainsi, il s'agit d'une analyse générale donnant aux lecteurs des paramètres clairs sur les données d'efficacité pharmaco-clinique avec deux messages forts :

- L'effet toxine est cliniquement pertinent et maximum à 5 semaines post injection

- Cet effet est équivalent entre les toxines à 5 semaines mais diffère ensuite selon la toxine évaluée.

L'originalité de notre étude est d'avoir pu valider les ratios d'équivalence proposés dans la littérature. Si à l'issue de ce travail, nous ne pouvons pas encore répondre clairement aux adaptations de doses et donner le meilleur temps de réinjection, nous apportons un argument décisif sur la non-équivalence des différentes toxines botuliques en clinique.

C. Article 3

Article soumis dans les Annals of Physical and Rehabilitation Medicine (en cours de relecture)

Time course of botulinum toxin dose response in adult post-stroke spasticity: systematic review and model-based meta-analysis

Running title:

Time course of botulinum toxin dose response (in stroke)

Authors:

Etienne Ojardias^{1, 2, *}

Edouard Ollier^{1, 3, *}

Ludovic Lafaie¹

Thomas Celarier¹

Pascal Giraux⁴

Laurent Bertoletti^{5, 2.}

¹ Clinical Gerontology Department, University Hospital of Saint-Étienne, Saint-Étienne France

² U1059 INSERM – SAINBIOSE, Innovation Campus, Saint-Étienne, France + INSERM CIC1408, University Hospital of Saint-Étienne, Saint-Etienne, France.

³ Clinical Research, Innovation and Pharmacology Unit, North Hospital, University Hospital of Saint-Étienne, France

⁴ Physical Medicine and Rehabilitation Department, University Hospital of Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

⁵ Vascular and Therapeutic Medicine Department, North Hospital, University Hospital of Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

*Joint first authors

Corresponding author:

Etienne Ojardias, MD

Address: Hôpital de la Charité

Service de gérontologie clinique

44 rue Pointe Cadet

FR-42055 Saint-Etienne cedex

France

Phone: +33 (0)4 77 12 70 49

E-mail: etienne.ojardias@chu-st-etienne.fr;

Total manuscript: <**3500**

- Abstract: 300 words
- Main text: 3232 words
- Tables: 3
- Figures: 6
- References: 66
- Supplemental files: 3 (2 appendixes: a summary table of included articles, a figure summary of the risk of bias assessment for each article and the Prisma checklist).

Declaration of interest:

Our research has not been previously published in any substantial part and is not under consideration for publication elsewhere. Pascal Giraux and Etienne Ojardias received meeting sponsorship from Allergan, Ipsen, and Merz, and received compensations for consulting from Merz. Etienne Ojardias received through his institution a research support grant from Merz. Pascal Giraux is a co-founder of the Dessintey company. The other authors declare no conflict of interest. All the authors agreed to the submission of the final manuscript.

This research was not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

1. Abstract

Background:

Few data concerning the dose-response relationship of Botulinum toxin (BoNT) injections for the treatment of adult post-stroke spasticity are available, mainly because BoNT has a complex time-dependent effect. We conducted a systematic review and a model-based meta-analysis of available data to address this issue.

Methods:

For the systematic review, we searched Medline, PeDro and Google Scholar databases up to March 2020, selecting randomized, controlled trials in post-stroke and minor traumatic brain injury patients with arm or leg spasticity, comparing BoNT to placebo, or different BoNT preparations. The main outcome was change in Modified Ashworth Scale (MAS). A non-linear mixed effect model was used to estimate maximal toxin and placebo effects (E_{\max} and E_{placebo}), the effect disappearance half-life ($T_{1/2}^{\text{off}}$) of BoNT and the dose achieving 50% and 80% of E_{\max} (D_{50} and D_{80}). The equivalence ratios between different BoNT were calculated from D_{50} values. Adverse events were recorded.

Findings:

A total of 2,236 unique records were screened by two independent reviewers. Thirty-five eligible trials were identified, including 2,692 patients (95% post-stroke). The BoNT E_{\max} of -1.11 [-1.33; -0.89] was reached at 5 weeks, maximal placebo effect being -0.28 [-0.36; -0.20]. Both D_{50} and D_{80} differed significantly according to muscle volume. Compared to OnabotulinumtoxinA at D_{50} , the equivalence ratio was significantly higher for AbobotulinumtoxinA (3.35) and lower for LetibotulinumtoxinA (0.40). $T_{1/2}^{\text{off}}$ was longer for AbobotulinumtoxinA, 10 weeks [5.6; 15.2], than for OnabotulinumtoxinA and the other BoNT, 6.7 [4.8; 8.5] weeks. Adverse events were minor with a weak, but significant, dose-response relationship for muscle weakness.

Interpretation:

This first pharmacodynamic model-based meta-analysis revealed in post-stroke adults a similar maximal effect on spasticity at 5 weeks for all BoNT-A, but significant differences in effect time course, notably a longer $T_{1/2}^{\text{off}}$ for AbobotulinumtoxinA. These results confirm the non-bioequivalence of different BoNT.

Funding: None.

Keywords: Botulinum toxins; stroke; muscle spasticity; meta-analysis; model-based; dose response; time course

2. Abbreviations

AE: Adverse Events

A/Abo: Abobotulinumtoxin A

A/Inco: Incobotulinumtoxin A

A/Leti: Letibotulinumtoxin A

A/Ona: OnabotulinumtoxinA

BoNT: Botulinum Toxin

B/ Rima: Rimabotulinumtoxin B

CT: Clinical Trial

MeSH: Medical Subject Headings

MAS: Modified Ashworth Scale

PSS: Post-stroke Spasticity

TBI: Traumatic Brain Injury

3. Introduction

Stroke is the second most frequent cause of death and one of the leading causes of long-term disability worldwide ¹. Over two-thirds of stroke survivors develop post-stroke sequelae, including impaired motor function and post-stroke spasticity (PSS) ². In the Framingham cohort, 26% of patients remained disabled as regards basic daily life activities ³. PSS is estimated to affect between 4 to 42.6% of stroke patients, the prevalence of disabling spasticity ranging from 2% to 13% ⁴. Its impact is not only due to a direct motor disturbance but also to indirect consequences, such as spasticity-induced pain and deformity⁵. These global consequences have significant socioeconomic repercussions ⁶.

The use of oral treatments for spasticity has progressively declined over time in favor of multifocal intramuscular injections of Botulinum toxin (BoNT), this now being the gold standard for treating focal upper and lower limb spasticity in adult post-stroke patients ^{7,8}. This intramuscular injection is intended to block the neuromuscular junction through inhibition of acetylcholine release in the pre- and post-ganglionic neurons ⁷. BoNT has been shown to reduce muscle tone and to improve passive function and may also be effective in improving active function ⁹. Four main BoNT preparations are mentioned in the medical literature, divided into two types A and B (BoNT/A and BoNT/B): OnabotulinumtoxinA (A/Ona), AbobotulinumtoxinA (A/Abo), IncobotulinumtoxinA (A/Inco) and RimabotulinumtoxinB (B/Rima). Recently developed BoNT preparations include LetibotulinumtoxinA (A/Leti), Neuronox (A/Neu) and Daewoong botulinum toxin type A (A/Dae). The biological structures of these preparations are not identical and their pharmacological effects differ significantly according to their manufacturing process, their excipients and the way in which the number of units per vial is estimated ^{10,11}. Given the major differences between the methods used to determine potency units, doses are not interchangeable and a universally recognized equivalence ratio remains controversial ^{11,12}.

Numerous factors pertaining to patient condition (severity of spasticity, treatment goals), or technical choices regarding the medical procedure (muscles targeted, doses and volume injected, guidance techniques) substantially impact the efficacy of BoNT ^{13,14}. Considering all these factors, clinical evaluation remains a good approach for assessing the effect of BoNT.

The dose-response relationship can be described by modeling the effect as a function of dose and time since injection. This effect has been described as maximal at 6 weeks for

A/Ona, but its evolution over time and its comparison to that of other toxins has not been reported ¹⁵. The use of modeling can overcome the problem of bioequivalence by expressing the dose-response relationship independently for each toxin.

Owing to the saturation effect, higher dosages carry a risk of increased occurrence of adverse events (AEs) without improved efficacy. The doses of BoNT recommended by international guidelines are designed to maintain a low level of risk ^{7,8}. The main AEs comprise botulinum syndrome, fatigue, swallowing disorders or general weakness (reported in the literature as muscle weakness) ¹⁶. However, none of the published meta-analyses have described adverse effects as a function of dose ¹⁷.

To improve dose adjustment of the different BoNT and to determine the best time for reinjection, clinicians treating adult PSS need clear data regarding the dose-response relationship and effect time course. The main aim of this study was to therefore to explore this relationship through a model-based meta-analysis using the Modified Ashworth scale (MAS). The secondary goal was to assess the dose-safety relationship.

4. Materials and methods

a) Literature review

We performed a systematic review of clinical trials published up to March 2020, according to PRISMA guidelines, using the Medline, Google Scholar and PEDro (Physiotherapy Evidence Database) databases. Keyword combinations employed in our search included the following medical subject headings (MeSH) and free-text words: "stroke" with or without "muscle spasticity", with "botulinum toxins" or "botulinum a toxin" or "botulinum b toxin". Sources from citations in other studies, reviews, and meta-analyses were also identified. Studies not available were requested from the authors.

b) Study selection

The clinical search was defined in PICOS format and criteria for study inclusion were: (1) adult stroke patients (aged 18 years or older) or populations of stroke patients including patients with TBI; (2) trials measuring the effects of BoNT A or B injection solely on muscle spasticity. All definitions of spasticity were accepted, acknowledging that several definitions are used in the current literature concerning BoNT treatment: (3) evaluation of arm or leg MAS; (4) randomized controlled trials comparing BoNT versus placebo or between BoNT. The search results were independently screened on the remaining abstracts and full texts by two reviewers (EOj and EOI), sharing the retrieved citations. If the study was not published in English, it was translated using the Google Translation system for the title and abstract and for the full text if necessary. In the event of discrepancies between the reviewers, a consensus was reached by consulting a third reviewer (LB).

c) Data extraction

Two of the authors (EOj and EOI) extracted the data independently. For each clinical trial, details were extracted pertaining to study characteristics (authors' names, year of publication, and number of patients, bias, funding sources), patient characteristics (mean \pm SD age and time since stroke, gender and if noted, number of pretreatments with BoNT, number of TBI patients included), treatment information (initial MAS score, name of the BoNT, dose, dilution, injection technique) and adverse events (muscle weakness and fatigue). We also recorded any concomitant therapy associated with BoNT. Data were also classified according

to muscle volume: large-volume muscles included muscles injected up to the elbow for the arm and up to the ankle for the leg. Other muscles were considered as small-volume muscles.

d) Outcome measurements

The change in MAS from baseline was retrieved from the text or tables of the trial publications or estimated from the figures using Engauge Digitizer software, version 12.1. When several MAS scores were evaluated, the different scores were estimated for each study and incorporated independently in the database. The doses specifically injected into the muscles corresponding to each MAS score evaluated (“MAS dose”) and the total dose were extracted. MAS defined as a “combined joint MAS” or “the most affected MAS” were excluded in the model to isolate each anatomical level tested. When median and range (or minimum-maximum range) MAS scores, were reported, rather than mean and SD, approximation methods were used to estimate these values¹⁸. MAS scores were then normalized on a 6-item scale. The change from baseline achieved by the total dose were used for the model of the adverse event.

e) Methodological quality

The methodological quality of the trials included was assessed by two independent raters (EOj and EOI) using the Cochrane tool considering random sequence generation, concealment of the allocation sequence, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data and selective reporting in seven items rating internal and external validity¹⁹. We classified randomized controlled trials (RCTs) as having a high to low risk of bias for each item. Disagreements were resolved by discussion between two authors (EOj and EOI) with, if necessary, a third author (LB).

f) Synthesis of results

The relationship between BoNT dose, evaluation time and MAS change from baseline was evaluated by performing a model-based meta-analysis using non-linear mixed effect models²⁰. The analysis provided an estimation of E_{MAX} and D_{50} parameters corresponding respectively to the maximal effect of BoNT and the dose needed to achieve 50% of maximal effect. This framework also allowed estimation of the placebo effect in arms not receiving toxin injection.

$$\Delta MAS_{ijkl} = \left(E_{Placebo_{ij}} + \frac{E_{Max_{ij}} \times Dose_{ijk}}{D_{50} + Dose_{ijk}} \right) \times \frac{\Gamma(t_{ijkl})}{\Gamma(t_{Max})} + \hat{\sigma}_{ijkl} \times \varepsilon_{ijkl}$$

Where ΔMAS_{ijkl} and t_{ijkl} correspond to the observed change in MAS score from baseline and the sampling time in the k^{th} arm at the l^{th} sampling point for the j^{th} MAS level of the i^{th} study, respectively. Parameter D_{50} corresponds to the dose achieving 50% of the maximal effect. Function $\Gamma(t)$, corresponds to the time course of BoNT effect following the injection and is calculated by the following equation:

$$\Gamma(t) = \frac{k_{on}}{(k_{on} - k_{off})} \times (e^{-k_{off} \times t} - e^{-k_{on} \times t})$$

Where parameters k_{on} and k_{off} correspond respectively to the rate of appearance and disappearance of the BoNT effect. These parameters allow calculation of the time of maximal BoNT effect (t_{Max}) and the half-life of BoNT effect disappearance half-life ($t_{1/2}^{off}$, i.e. the time required for the BoNT effect to be halved).

$$t_{Max} = \frac{\log(k_{on}/k_{off})}{k_{on} - k_{off}} \text{ and } t_{1/2}^{off} = \frac{\log(2)}{k_{off}}$$

The parameters $E_{Placebo_{ij}}$ and $E_{Max_{ij}}$ correspond to the study-specific maximal placebo and toxin effects. They were assumed to follow a normal distribution:

$$E_{Max_{ij}} = E_{Max} + u_{ij} \text{ with } u_{ij} \sim N(0, \omega_{E_{Max}}^2)$$

$$E_{Placebo_{ij}} = E_{Placebo} + v_{ij} \text{ with } v_{ij} \sim N(0, \omega_{E_{Placebo}}^2)$$

Where u_{ij} and v_{ij} are the random effects representing inter-study variability. Residual unexplained variability was assumed to be normally distributed ($\varepsilon_{ijkl} \sim N(0, \sigma^2)$) and scaled according to the standard error of each observation ($\hat{\sigma}_{ijkl}$).

Additional BoNT treatment characteristics (injection technique, BoNT type, volume of targeted muscle, dilution factor) and study characteristics (mean time from stroke, quality of blinding) were assessed as potential covariates in the model and defined as binary covariates. Covariates were considered to have a statistically significant influence if the 95% credible interval of the corresponding regression parameter did not contain 0.

The relationships between total BoNT dose and adverse event proportions were analyzed using a logit-linear model. In the case of zero events a continuity correction of 0.5 was applied.

g) Parameter Estimation

Data analysis was performed using R software ²¹. The meta-analysis model was estimated using a Bayesian approach based on the Rstan software package assuming weakly informative priors ²². The final model was assessed in terms of basic goodness-of-fit plots, using observed versus predicted values. All graphics were generated using the ggplot2 software package ²³. Each parameter estimate was described using the posterior mean and 95% credible interval.

5. Results

a) Study Selection

We identified 2,236 articles plus one additional trial identified by screening reference lists of relevant systematic reviews. After removing 1,754 duplicates, we excluded 328 articles based on the pre-selected abstracts owing to: study design (n = 255), population (n = 60), or intervention (n = 13), leaving 155 trials for full text eligibility screening. We then excluded a further 120 articles owing to: study design (n = 63), intervention (n = 48), or unavailable of full text (n = 7), leaving 35 trials for inclusion. The flow chart of the study selection process is presented in figure 1.

b) Study Characteristics

All 35 trials included were published between 1996 and 2018. Interventions included BoNT injections using A/Abo in 11 studies²⁴⁻³⁴, A/Ona in 16 studies³⁵⁻⁵⁰, A/Inco in 2 trials for^{51,52} B/Rima in two trials^{53,54}, and other toxins, grouped together under the term "others", in 4 trials⁵⁵⁻⁵⁸. In these last trials, the "other toxins" were compared to the A/Ona except in the trial reported by Francisco et al. (55). Our review included 2,692 participants, median per group: 15; IQI (interquartile interval Q1-Q3): [9-42]; maximum:171 patients, 41% injected with A/Ona, 33% with A/Abo, 10% with A/Inco, 15% with other BoNT and 1% with B/Rima. The median age of the participants was 55 years, IQI: [52-59]; maximum: 67 years. The male/female ratio was 3/2. The median time since stroke at inclusion was 40 months, IQI: [14-62]; maximum: 128 months. Five studies^{26,49,56-58} included some stroke patients with TBI, these patients representing 4.2% of the entire population. BoNT was injected principally (in 19 trials) under electromyographic monitoring (EMG)^{25-28,33,34,39-42,44-47,49,50,53,54,58}, ultrasound monitoring being used alone only in two studies^{49,52} and combined with EMG in three studies^{51,56,57}. Two studies compared different injection techniques^{24,50}. Authors reported the use of anatomic landmarks in seven trials^{31,32,36,37,43,49,52}. The most frequent adverse events were muscle weakness with 43 reported events in 10 trials^{26,27,33-35,40,51,53,57} and fatigue 28 events reported in 8 trials^{25-27,31,31,33,34,46,57}. These data are summarized in Table 1, a detailed summary of all the trials being available in Appendix A of the Supplementary Materials.

c) Risk of bias within studies

We estimated a high risk of bias for eight studies^{31,35,38,43,44,47}. An intermediate score was calculated for 19 trials^{24,26,28–30,32,34,36,37,39,40,45,49,51–53} and 7 studies were considered at low risk of bias^{25,27,33,41,48,56–58}. The risk of bias across studies using the Cochrane Collaboration's tools is summarized in figure 2, the detailed assessment for each study being available in appendix B of the supplementary materials.

d) Quantitative synthesis

MAS differences from baseline were modelled using the nonlinear mixed model previously described. Observed versus predicted MAS showed no apparent bias in model prediction and are presented in the figure 3. Estimations of dose response and time course parameters are shown in table 2 and 3. Placebo injection was associated with a maximal improvement in MAS of -0.28 [-0.36; -0.20] whereas the specific effect of BoNT injection corresponded to a maximal MAS decrease of -1.11 [-1.33; -0.89]. This maximal effect was not influenced by the type of toxin used. The dose-response relationship of BoNT differed significantly according to the volume of the muscle treated and between A/Abo and A/Leti *versus* Other BoNT. The D₅₀ values were respectively 13.0 U [4.8; 22.1], 24.2 U [9.1; 41.5] and 102.8 U [32.3; 193.7] for A/Leti, A/Ona, and A/Abo injected into small-volume muscles and 55.5 [10.7; 116.7], 137.5 [20.0; 278.0] and 563.2 [364.8; 4470.3] for injections into large-volume muscles. The D₅₀ ratios were significantly different from 1 for A/Abo (3.35 [1.05; 5.94]) and A/Leti (0.40 [0.17; 0.65]).

The time dependency of the effect of intramuscular injection differed significantly between A/abo and the other BoNT. The rate of BoNT effect disappearance (k_{off}) was significantly lower with A/abo (0.07 [0.04; 0.11]) than with other BoNT (0.11, [0.08; 0.14]). This led to a longer half-life of BoNT effect disappearance for A/Abo (10.0 weeks [5.6; 15.2]) *versus* other BoNT (4.7 weeks [4.2; 5.2]). The duration of maximal MAS improvement was similar between A/abo (5.5 weeks [4.5; 6.5]) and other BoNT (4.7 weeks [4.2; 5.2]). Available data did not allow a more accurate stratification for each BoNT.

The other clinically relevant covariates tested did not significantly influence the dose-response relationship. Stratification according to the type of injection technique (guided injection vs clinical landmark) showed a trend toward a greater E_{MAX} with guided injection (-

1.1 [-1.5; -0.7] Vs -0.68 [-1.2; -0.2]). Stratification according to toxin dilution or blinding quality of did not show any difference in E_{MAX} .

e) Adverse events

The most frequent adverse events (AE) were general muscle weakness (41 events) and fatigue (28). The relationship between total dose and AE occurrence non-significant for fatigue and significant, but weak for general muscle weakness (figure 6).

6. Discussion

We report the first pharmacodynamic model-based meta-analysis focusing on the time course and dose-response relationship of BoNTs as regards MAS in adult post-stroke spasticity (PSS). The results show a maximal toxin effect of -1.11 [-1.33; -0.89] compared to a placebo effect of -0.28 [-0.36; -0.20]. The maximum effect was reached in five weeks for all main toxins available. A/Abo had a significant estimated ratio of 3.35 [1.05; 5.94] versus A/Ona and A/Leti has a 0.4 [0.17; 0.65] ratio. The effect was halved ($T_{1/2}^{off}$) within 10 weeks for A/Abo and within 6.7 weeks for the other BoNT.

The dose expressed as a function of the effect size (D_{50} and D_{80}) depends significantly on muscle volume. To obtain the same effect, a higher dose must be injected into high-volume muscles than into low-volume muscles. Anatomical structures such as bundles and fascias could differentially influence BoNT diffusion in both small- and large-volume muscles⁵⁹. Several technical parameters could also influence BoNT efficacy, such as the selection and the number of the injection points, but such technical variability could not be addressed in this meta-analysis.

It is worth noting that a 3.35 ratio of D_{50} values was estimated for A/Abo versus A/Ona, within the range described in the literature⁶⁰. This ratio is also close to the 1:3.3 conversion ratio found on estimation of the mean dose dilution used for A/Ona (56 U/mL, specified in 17 studies) versus A/Abo (189 Speywood U/ml, aspecified in 6 studies). The A/Abo $T_{1/2}^{off}$ of 10.0 weeks [5.6;15.2] is significantly longer than that of other BoNT, with a common $T_{1/2}^{off}$ of 6.7 weeks [4.8;8.5]. This longer time course could be related to pharmacological or several non-pharmacological differences. Regarding at least BoNT dilutions, these are very close to the estimated conversion ratio, and introduction of dilution as a co-variate did not improve model prediction. Taken together, these results underline the pharmacological origins of these differences found between toxins.

The effect on dose response is evaluated on MAS reduction with a maximum effect of -1.11 which is a clinically relevant magnitude of change. The MAS is the usual clinical scale employed in clinical trials as a common denominator to measure the effects of therapeutic interventions on spasticity ⁶¹. However, it does not fully predict the clinical effectiveness of BoNT or the course of its effect. The usual clinical re-injection time of three to six months is a pragmatic indicator of a more prolonged effect than that of the half-life of two to three months with regard to MAS score. MAS is a partial clinical measure of the pharmacological action of BoNT up to its maximum at 5 weeks. The remanent efficacy reflects predominantly the involvement of rehabilitation and functional limb recovery in the patient's daily life, implicating a more global action on pain, limb-position, and co-contraction induced by the spasticity ⁶².

Several other covariates modulated this effect and could not be measured in this model-based meta-analysis. The efficacy of the BoNT depends on the conditions under which the evaluation is carried out, but also on the target population and the defined objective. In our middle-aged and chronically affected post-stroke population, BoNT injections might be less effective than earlier injections ⁶³. TBI patients were also included in our cohort but in too small a proportion to be studied as a covariate. Efficacy may also differ according to whether injections had been performed previously or repeatedly. The blinded controlled studies included investigated solely the effect of the first injection and only observational studies have reported an increased long-term effect of repeated injections ^{62,64}. Other technical characteristics are also involved. In agreement with guidelines, the model showed a trend to increased efficacy of BoNT with guided injection as compared to the use of clinical landmarks ⁷. Adjuvant therapies combined with BoNT injection were for the most part not included, since the effect of the toxin alone is rarely investigated with that of a concomitant treatment.

Beside the efficacy analysis, our study provided aggregated safety data from the controlled trials included. The most serious adverse effects reported were general muscle weakness and fatigue with no significant difference between the BoNT. No major risk for PSS was reported, in accordance with international guidelines. It is difficult to determine whether this is related to maximal effect, as the authors report adverse events cross-sectionally. The risk of muscle weakness increases with dose, but not that of fatigue. This finding concurs with data from real-life cohort follow-up and specific meta-analyses ^{17,62,64-66}.

7. Conclusion

This first pharmacodynamic model-based meta-analysis supports the clinical relevance and equivalence of maximum effectiveness at 4-5 weeks on the MAS for different BoNT preparations in spasticity, mainly in post-stroke adults. In contrast, there are significant differences in effect duration, notably a longer $T_{1/2}^{\text{off}}$ for Abobotulinumtoxin A, confirming the clinical nonequivalence of the different BoNT. It also provides an evidence-based argument regarding the conversion ratios used in routine clinical practice.

This study highlights the need for additional direct comparative studies between different BoNT preparations, controlling parameters such as BoNT concentration and injection techniques, to provide better clinical guidance in terms of predicting optimal dose adjustment and reinjection time.

8. Acknowledgements

We are grateful to Bernard Paratte and Bernard Poulain for their valuable input and comments on the manuscript.

9. References

- 1 Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol* 2018; **38**: 208–11.
- 2 O’Dell MW, Lin C-CD, Harrison V. Stroke rehabilitation: strategies to enhance motor recovery. *Annu Rev Med* 2009; **60**: 55–68.
- 3 Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D’Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; **12**: 119–26.
- 4 Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; **80**: S13-19.
- 5 Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, *et al*. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *Int J Stroke* 2011; **6**: 42–6.
- 6 Lundström E, Smits A, Borg J, Terént A. Four-fold increase in direct costs of stroke survivors with spasticity compared with stroke survivors without spasticity: the first year after the event. *Stroke* 2010; **41**: 319–24.
- 7 Yelnik AP, Simon O, Bensmail D, *et al*. Drug treatments for spasticity. *Ann Phys Rehabil Med* 2009; **52**: 746–56.
- 8 Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, *et al*. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; **86**: 1818–26.
- 9 Wilkes J. AAN Updates Guidelines on the Uses of Botulinum Neurotoxin. *Am Fam Physician* 2017; **95**: 198–9.
- 10 Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D* 2010; **10**: 67–73.
- 11 Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics* 2014; **8**: 227–41.
- 12 Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D* 2010; **10**: 67–73.
- 13 MD FI, POULAIN B, MD PT. ANATOMY & BOTULINUM TOXIN INJECTIONS. E2e, 2010.
- 14 Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, *et al*. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Toxicon* 2013; **67**: 115–28.
- 15 Yablon SA, Brin MF, VanDenburgh AM, *et al*. Dose response with onabotulinumtoxinA for post-stroke spasticity: a pooled data analysis. *Mov Disord* 2011; **26**: 209–15.

- 16 Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 2017; **69**: 200–35.
- 17 Sun L-C, Chen R, Fu C, *et al.* Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2019; **2019**: 8329306.
- 18 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**: 135.
- 19 Higgins JPT, White IR, Anzueto-Cabrera J. Meta-analysis of skewed data: combining results reported on log-transformed or raw scales. *Stat Med* 2008; **27**: 6072–92.
- 20 Mandema JW, Gibbs M, Boyd RA, Wada DR, Pfister M. Model-based meta-analysis for comparative efficacy and safety: application in drug development and beyond. *Clin Pharmacol Ther* 2011; **90**: 766–9.
- 21 R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/> (accessed May 5, 2020).
- 22 Stan. [stan-dev.github.io. //mc-stan.org/](https://mc-stan.org/) (accessed May 5, 2020).
- 23 Wickham H. ggplot2. *WIREs Computational Statistics* 2011; **3**: 180–5.
- 24 Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998; **12**: 381–8.
- 25 McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, *et al.* Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med* 2009; **41**: 536–44.
- 26 Gracies J-M, Esquenazi A, Brashear A, *et al.* Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology* 2017; **89**: 2245–53.
- 27 Gracies J-M, Brashear A, Jech R, *et al.* Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 992–1001.
- 28 Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, *et al.* A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**: 265–9.
- 29 Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **69**: 217–21.

- 30 Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; **14**: 5–13.
- 31 Rosales RL, Balcaitiene J, Berard H, *et al.* Early AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Post-Stroke Adult Upper Limb Spasticity: ONTIME Pilot Study. *Toxins (Basel)* 2018; **10**. DOI:10.3390/toxins10070253.
- 32 Kong K-H, Neo J-J, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil* 2007; **21**: 28–35.
- 33 Marco E, Duarte E, Vila J, *et al.* Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil Med* 2007; **39**: 440–7.
- 34 Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil* 2005; **27**: 176–84.
- 35 Brashear A, Gordon MF, Elovic E, *et al.* Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; **347**: 395–400.
- 36 Fietzek UM, Kossmehl P, Schelosky L, Ebersbach G, Wissel J. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2014; **21**: 1089–95.
- 37 Im S, Park JH, Son SK, Shin J-E, Cho SH, Park G-Y. Does botulinum toxin injection site determine outcome in post-stroke plantarflexion spasticity? Comparison study of two injection sites in the gastrocnemius muscle: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Rehabil* 2014; **28**: 604–13.
- 38 Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, *et al.* Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia* 2007; **62**: 319–22.
- 39 Kaji R, Osako Y, Suyama K, *et al.* Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2010; **257**: 1330–7.
- 40 Kaji R, Osako Y, Suyama K, *et al.* Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin* 2010; **26**: 1983–92.
- 41 Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, *et al.* Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; **91**: 1007–19.
- 42 Mayer NH, Whyte J, Wannstedt G, Ellis CA. Comparative impact of 2 botulinum toxin injection techniques for elbow flexor hypertonia. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; **89**: 982–7.

- 43 Pimentel LHC, Alencar FJ, Rodrigues LRS, Sousa FCF de, Teles JBM. Effects of botulinum toxin type A for spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; **72**: 28–32.
- 44 Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; **79**: 532–5.
- 45 Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, *et al.* Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; **46**: 1306–10.
- 46 Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A, BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 380–5.
- 47 Tok F, Balaban B, Yaşar E, Alaca R, Tan AK. The effects of onabotulinum toxin A injection into rectus femoris muscle in hemiplegic stroke patients with stiff-knee gait: a placebo-controlled, nonrandomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; **91**: 321–6.
- 48 Wolf SL, Milton SB, Reiss A, Easley KA, Shenvi NV, Clark PC. Further assessment to determine the additive effect of botulinum toxin type A on an upper extremity exercise program to enhance function among individuals with chronic stroke but extensor capability. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; **93**: 578–87.
- 49 Zeuner KE, Knutzen A, Köhl C, *et al.* Functional impact of different muscle localization techniques for Botulinum neurotoxin A injections in clinical routine management of post-stroke spasticity. *Brain Inj* 2017; **31**: 75–82.
- 50 Picelli A, Tamburin S, Bonetti P, *et al.* Botulinum toxin type A injection into the gastrocnemius muscle for spastic equinus in adults with stroke: a randomized controlled trial comparing manual needle placement, electrical stimulation and ultrasonography-guided injection techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; **91**: 957–64.
- 51 Elovic EP, Munin MC, Kaňovský P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxin A for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 415–21.
- 52 Santamato A, Micello MF, Panza F, *et al.* Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. *J Neurol Sci* 2014; **347**: 39–43.
- 53 Gracies J-M, Bayle N, Goldberg S, Simpson DM. Botulinum toxin type B in the spastic arm: a randomized, double-blind, placebo-controlled, preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; **95**: 1303–11.
- 54 Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; **85**: 705–9.

- 55 Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; **81**: 355–63.
- 56 Do KH, Chun MH, Paik N-J, *et al.* Safety and efficacy of letibotulinumtoxinA(BOTULAX®) in treatment of post stroke upper limb spasticity: a randomized, double blind, multi-center, phase III clinical trial. *Clin Rehabil* 2017; **31**: 1179–88.
- 57 Nam HS, Park YG, Paik N-J, *et al.* Efficacy and safety of NABOTA in post-stroke upper limb spasticity: a phase 3 multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2015; **357**: 192–7.
- 58 Seo HG, Paik N-J, Lee S-U, *et al.* Neuronox versus BOTOX in the Treatment of Post-Stroke Upper Limb Spasticity: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 2015; **10**: e0128633.
- 59 Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord* 2013; **28**: 1775–83.
- 60 Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)* 2016; **8**. DOI:10.3390/toxins8030065.
- 61 Meseguer-Henarejos A-B, Sánchez-Meca J, López-Pina J-A, Carles-Hernández R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018; **54**: 576–90.
- 62 Shaw L, Rodgers H, Price C, *et al.* BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess* 2010; **14**: 1–113, iii–iv.
- 63 Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, *et al.* Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; **371**: 6–14.
- 64 Marque P, Denis A, Gasq D, *et al.* Botuloscope: 1-year follow-up of upper limb post-stroke spasticity treated with botulinum toxin. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; **62**: 207–13.
- 65 Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 981–90.
- 66 Dong Y, Wu T, Hu X, Wang T. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; **53**: 256–67.

10. Figures

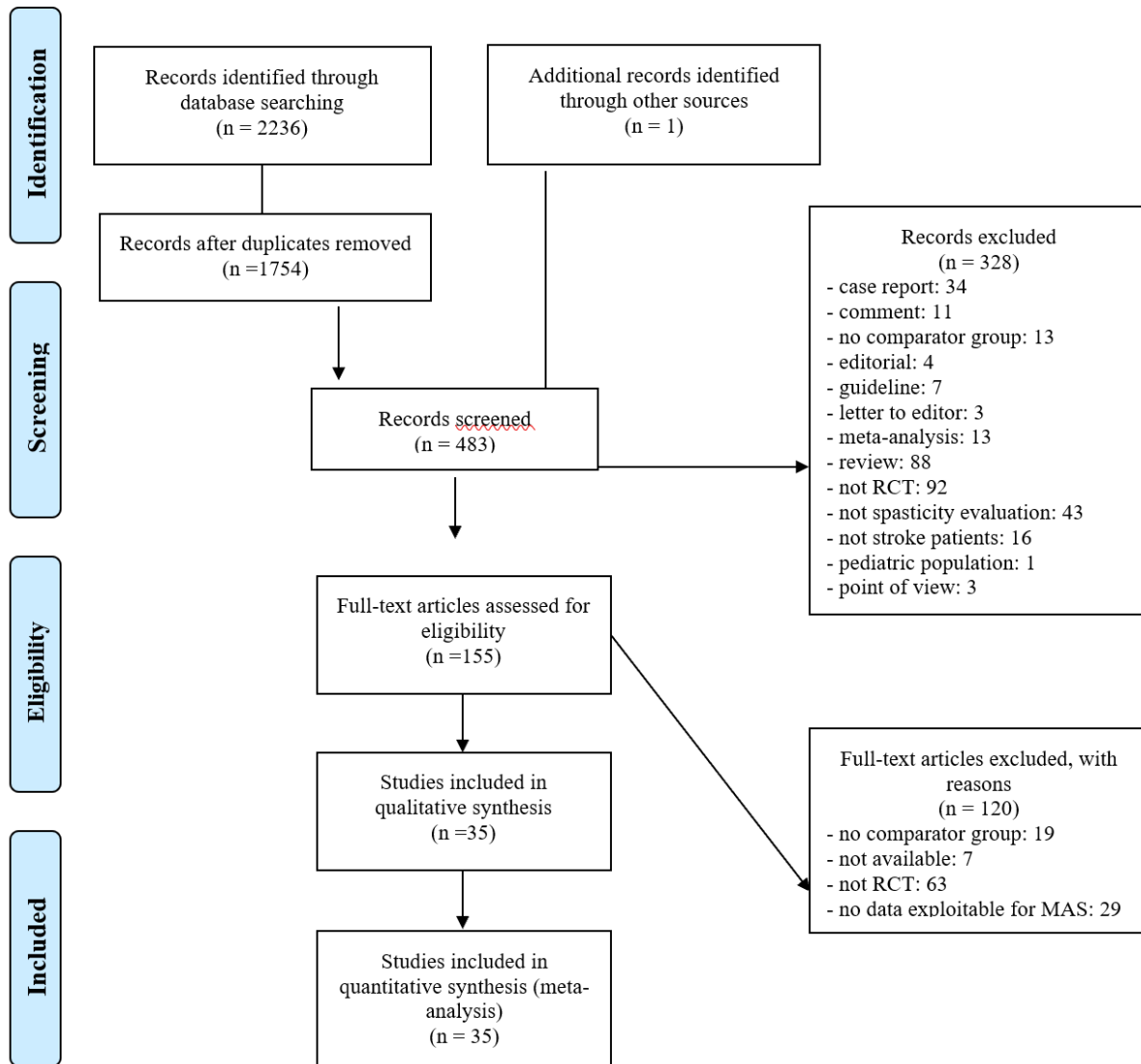


Figure 1: PRISMA 2009 Flow Chart

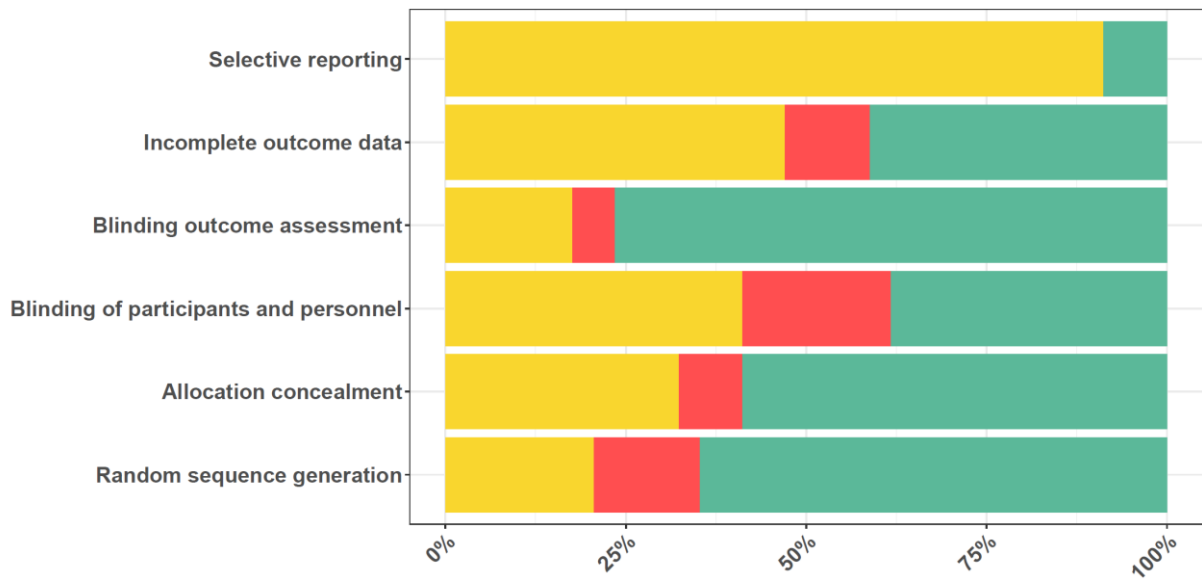


Figure 2: Assessment of the risk of bias according to the Cochrane Collaboration's tool

- No (high risk of bias)
- Unclear
- Yes (low risk of bias)

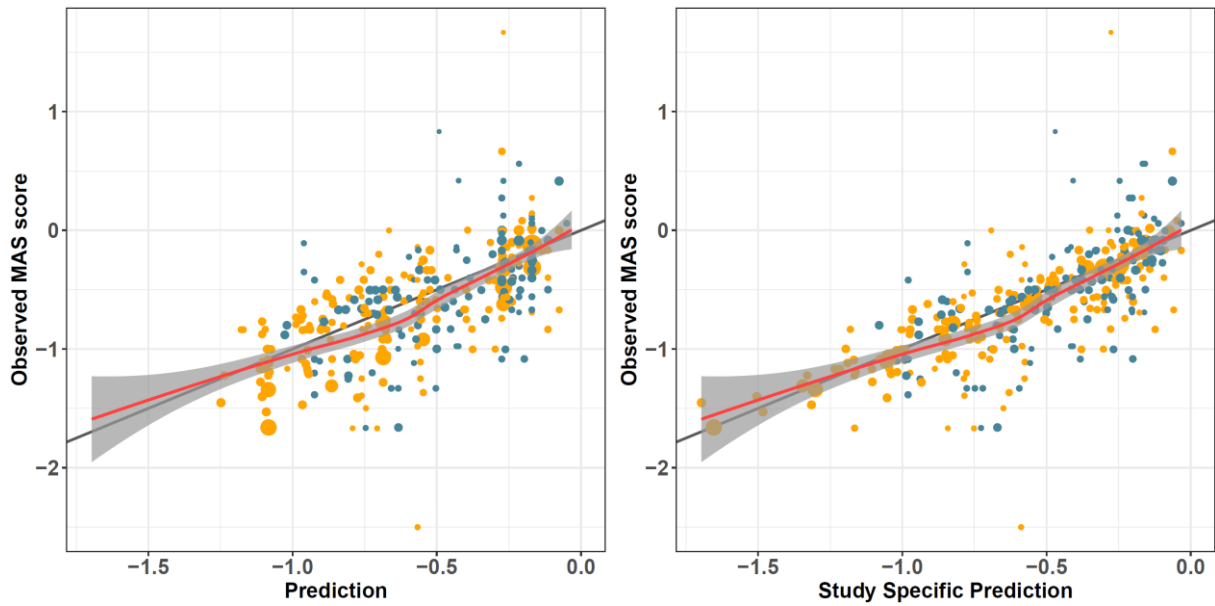


Figure 3: Representation of MAS score as a function of dose, time, volume and as a function of the MAS level tested for large-volume muscles (blue circles) and small-volume muscles (orange circles) for all the botulinum toxin and placebo.

The red solid line represents the regression line and the grey shaded area its 95% confidence interval. The black solid line corresponds to the identity line. MAS: Modified Ashworth Scale

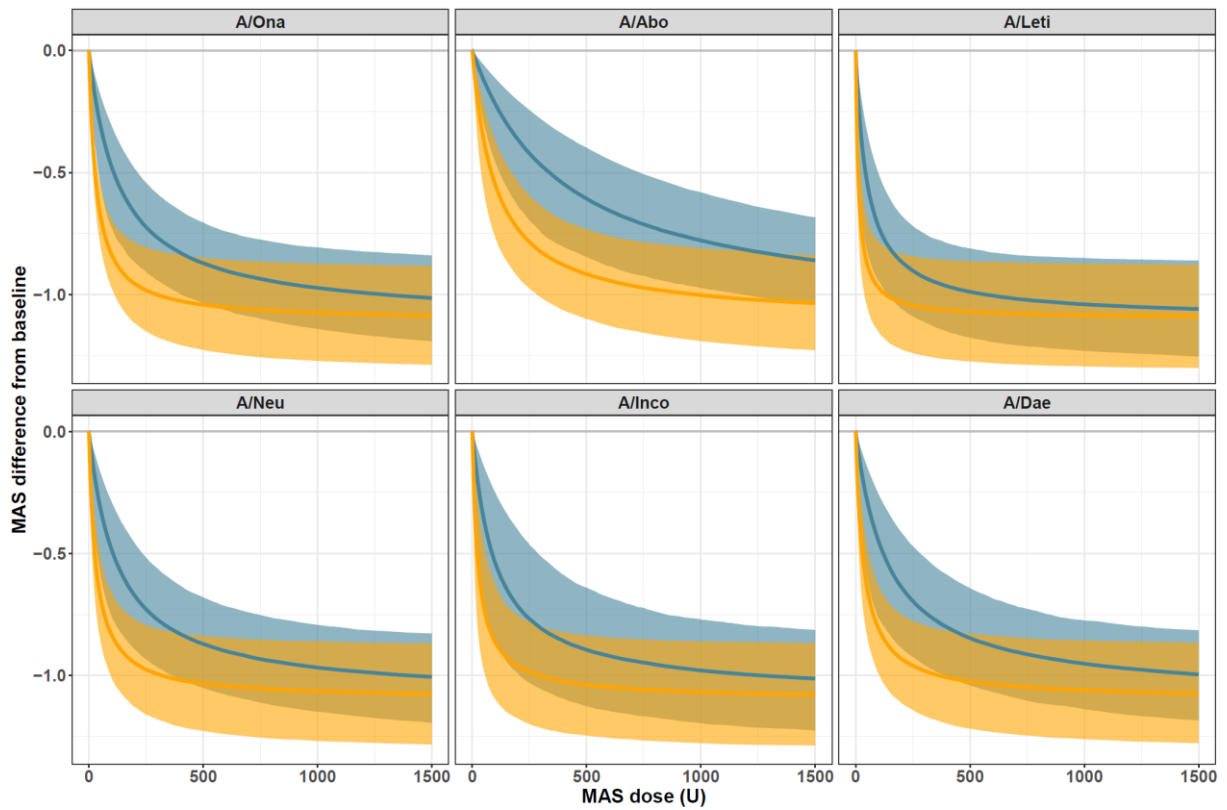


Figure 4: Comparison of MAS dose responses for botulinum toxins between Onabotulinumtoxin A (A/Ona), Abobotulinumtoxin A (A/Abo), Letibotulinumtoxin A (A/Leti), Neuronox (A/Neu), IncobotulinumtoxinA (A/Inco) and Daewoong botulinum toxin type A (A/Dae) according to large-volume muscles (blue) and small-volume muscles (orange). Solid line represents the mean effect with the credible interval 95% (shaded area).

MAS: Modified Ashworth Scale; MAS dose: dose of botulinum toxin injected into the muscles concerned by the MAS score evaluated.

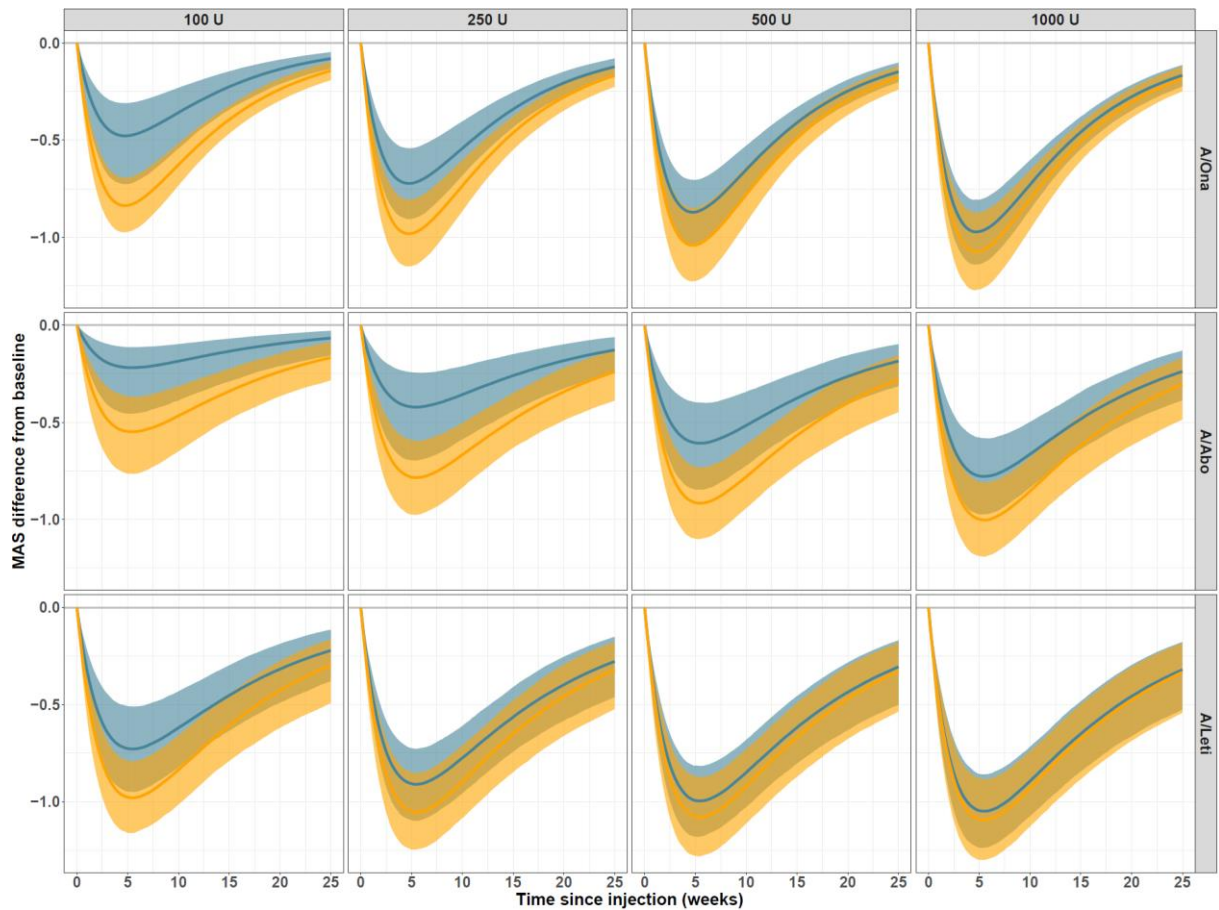


Figure 5: Time course effect of botulinum toxins between Abobotulinumtoxin toxin and Onabotulinum toxin A and other toxins according to high muscle volume (blue) and low volume muscle (orange). Solid line represents the mean effect with the credible interval 95% (shaded area). MAS: Modified Ashworth scale; MAS dose with the credible interval 95% (shaded area); dose of botulinum toxin injected into the muscles concerned by the MAS score evaluated.

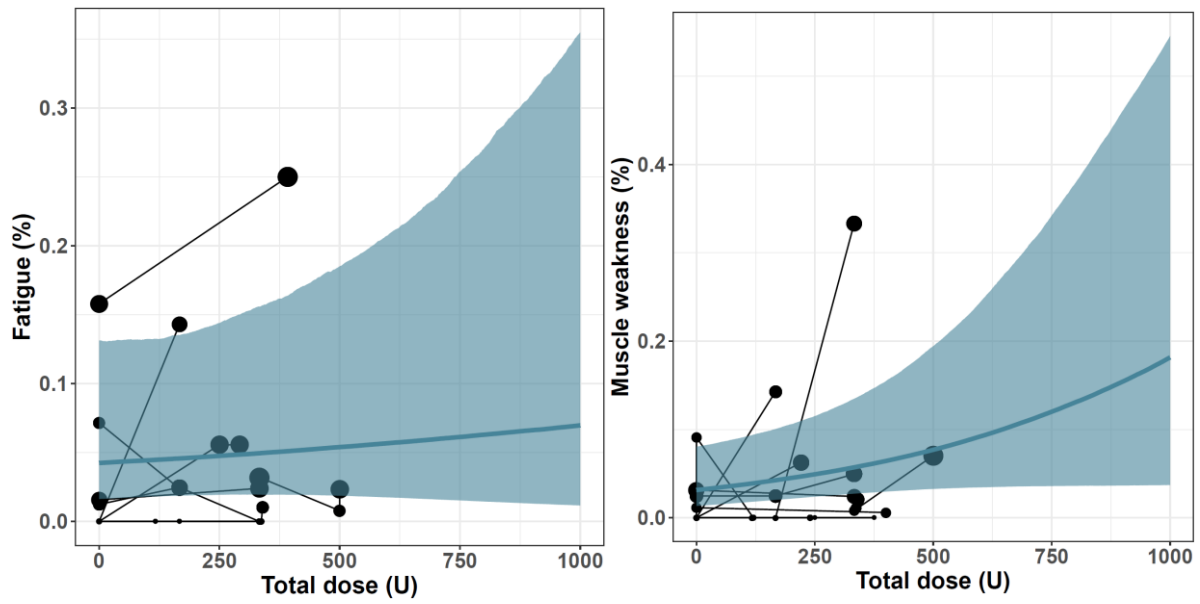


Figure 6: Representation of adverse events as a function of total dose for all toxins (circles).

The solid lines connect the different study groups to each other. The number of adverse events is presented as a percentage of the total study population. AE: Adverse event; MAS: modified Ashworth Scale; n: population; U: unit.

1

2

11. Tables

	Onabotulinum toxin-A	Abobotulinum toxin-A	Incobotulinum toxin-A	Rimabotulinum toxin-B	Others	Placebo	Total
Number of studies included (n)	16	11	2	2	4	(24)	35
Population n (median, [Q1-Q3], max)	798 (15 [11-26], 98)	639 (15, [7-51], 128)	201 (15, [15-93], 171)	26 (8[8-9],10)	297 (92 [7 ;92], 98)	781 (10 [15 ;28], 128)	2692 (15[9-42], 171)
PreBoNT* n (%)	124 (19%)	90 (21%)	0	0	101 (36%)	56 (53 [50 ;61], 67]	358 (19%)
Stroke n (%)	775 (97%)	590 (92%)	201 (100%)	23 (88%)	294 (99%)	679 (93%)	2562 (95·2%)
TBI † n (%)	18 (2%)	46 (7%)	0 (0%)	3 (12%)	3 (1%)	44 (6%)	114 (4·2%)
Other etiology ‡ n (%)	5 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (1%)	11 (0·4%)
Age (y) median, [Q1-Q3], max	56,2 [54-60,5], 63,5	53 [52-59], 67	56,7 [56-57], 58	49,7 [45-52,5], 59	57 [54-57], 57,5	56 [52-61], 67	55·3, [52 -59], 67
Gender ratio M/F (%)	64/36	59/41	59/41	45/55	70/30	58/42	62/38
Time post lesion (mo.) median, [Q1-Q3], max	43 [31-67], 102	23 [8-56], 126	19 [18-24], 28	108,5 [103;114], 120	50 [50;66], 80	37 [9;61], 108	40, [14 -62], 126
Raw dose: median ([Q1-Q3], max)	200 ([120-300], 392)	1000 ([500-1000], 1500)	214 ([209-307], 400)	10000 ([10000 ;12500], 15000)	NA §

3

Table 1 Characteristics of in the population and the Botulinum toxin.

4

CFB: Change from Baseline; MAS: Modified Ashworth Scale; max: maximum value; mo.: months; n: number of patients; PreBoNT: patients having received a previous injection of botulinum toxin; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3; TBI: Traumatic Brain Injury; y: years; %: rate;

5

* Based only on the trials in which the population with PreBoNT was described

6

† Based on the trials in which the population with TBI was described

7

‡ Based on the trials in which the population with others etiology were described

8

§ No available comparison with raw dose

9

	Posterior mean	95% credible interval
Dose response parameters		
$E_{Placebo}$	-0.28	[-0.36; -0.20]
E_{Max}	-1.11	[-1.33; -0.89]
D_{50} (U)		
A/Ona		
Small-volume muscles	32.6	[19.4; 46.5]
Large-volume muscles	139.3	[39.3; 261.9]
A/Abo		
Small-volume muscles	106.5	[38.8; 191.4]
Large-volume muscles	441.4	[111.3; 905.1]
A/Leti		
Small-volume muscles	13.0	[4.8; 22.1]
Large-volume muscles	55.5	[10.7; 116.7]
A/Dae		
Small-volume muscles	36.2	[14.5; 61.3]
Large-volume muscles	155.4	[26.9; 326.2]
A/Neu		
Small-volume muscles	31.8	[13.1; 50.7]
Large-volume muscles	135.5	[28.6; 275.3]
A/Inco		
Small-volume muscles	28.6	[6.7; 56.2]
Large-volume muscles	123.7	[0.1; 280.2]
Between study variability		
$\omega_{E_{Placebo}}$	0.15	[0.10; 0.21]
$\omega_{E_{Max}}$	0.34	[0.23; 0.48]
Time course parameters		
k_{on} (weeks ⁻¹)	0.38	[0.24; 0.53]
k_{off} (weeks ⁻¹)		
A/Ona and others	0.11	[0.08; 0.14]
A/Abo	0.07	[0.04; 0.11]
Residual error parameter		
σ	1.72	[1.58; 1.87]

1

2 **Table 2 Dose response and time course parameters of the change in MAS score after intramuscular injection of botulinum toxin**3 $E_{Placebo}$: maximal effect of placebo; E_{Max} : maximal effect of BoNT; $\omega_{E_{Placebo}}$: between-trial variability for $E_{Placebo}$; $\omega_{E_{Max}}$: between-trial
4 variability for E_{Max} ; D_{50} : dose required to obtain 50% of E_{Max} ; U: Units; k_{on} : rate of BoNT effect appearance; k_{off} : rate of BoNT effect
5 disappearance; σ : residual error parameter
6

	Posterior mean	95% credible interval
Dose response descriptors		
D_{50} ratio		
A/Abo Vs A/Ona	3.35	[1.05; 5.94]
A/Leti Vs A/Ona	0.40	[0.17; 0.65]
A/Dae Vs A/Ona	1.13	[0.45; 1.86]
A/Neu Vs A/Ona	0.99	[0.49; 1.54]
A/Inco Vs A/Ona	0.91	[0.19; 1.89]
D_{80} (U)		
A/Ona		
Small-volume muscles	130.4	[77.6; 186.0]
Large-volume muscles	557.2	[157.2; 1047.6]
A/Abo		
Small-volume muscles	426	[155.2; 765.6]
Large-volume muscles	1765.6	[445.2; 3620.4]
A/Leti		
Small-volume muscles	52	[19.2; 88.4]
Large-volume muscles	222	[14.5; 466.8]
A/Dae		
Small-volume muscles	144.8	[58; 245.2]
Large-volume muscles	621.6	[107.6; 1304.8]
A/Neu		
Small-volume muscles	127.2	[52.4; 202.8]
Large-volume muscles	542	[114.4; 1101.2]
A/Inco		
Small-volume muscles	114.4	[26.8; 224.8]
Large-volume muscles	494.8	[0.4; 1120.4]
Time course descriptors		
T_{Max} (weeks)		
A/Ona and others	4.7	[4.2; 5.2]
A/Abo	5.5	[4.5; 6.5]
$T_{1/2}^{off}$ (weeks)		
A/Ona and others	6.7	[4.8; 8.5]
A/Abo	10.0	[5.6; 15.2]

1

2

3 **Table 3 Dose response and time course descriptors of the change in MAS score after intramuscular injection of**
4 **botulinum toxin**

5 D_{50} ratio: ratio equivalence between Botulinum toxin estimated form D_{50} ; D_{80} : dose required to obtain 80% of E_{Max} ; U:
6 Units; T_{Max} : time to maximum effect; T : time required to botulinum toxin effect to be divided by 2.

12. Appendix A

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- <i>number of patients (Exp/con)</i> - <i>Mean Age +/- SD (Exp/Con)</i> - <i>Sex (%male)</i> - <i>TBI n (%)</i>	- <i>Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke</i> - <i>Previous BoNT n (%)</i> - <i>Level of spasticity for inclusion</i>	- <i>Toxin (dose exp/dose control)</i> - <i>Dilution</i> - <i>Injection guide</i> - <i>Adjuvant therapy (post injection)</i>	- MAS ✓ <i>Assesment level (source)</i> ✓ <i>Type of scale (source)</i> ✓ <i>Assessment moment (w)</i> - <i>Other scale evaluated</i>		
Burbaud, 1996	-23 (cross over design) - 52,3 +/- 11 - 70% - NA	- 23,5 +/- 49 - NA - moderate to severe spasticity of the ankle	- A/Abo (1000/0) - 200UI/mL - EMG - NA	> MAS ankle extensors and invertors MAS (Bohannon, 1987) 4,12,16 > Other Fugl-M	NA	Support of Speywood company
Simpson, 1996	- 39 (9x3/10) - 59 +/- 12 - 43% - 0 (0%)	- 37 +/- 41,5 - All naive - AS>2,5	- A/Ona (300/150/75/0) - Total volume 3mL - EMG - NA	> MAS Elbow/Wrist AS (Ashworth, 1964) 2, 4,6,10,16 > GAS/FIM/SF-36/Fugl-M	Serious Event/Blood pressure/pulse rate/ECG/motor task function rating scale/grip strength/arm and forearm circumference/Blood chemistry or urinalysis	NA
Hesse, 1998	- 24 (6x2/6x2) - 61,5 +/-16 - 79% - 0 (0%)	- 7,5 +/- 1,95 - NA - MAS of UL >3	- A/Abo (1000/0) - 500/2,5mL - EMG - Electrical stimulation	> MAS - Elbow/Wrist/Finger - NA - 2,6,12 > Other - Limb position at rest/3 difficulties in ADL	NA	Grant of Speywood Pharmaceuticals

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- number of patients (Exp/con) - Mean Age +/- SD (Exp/Con) - Sex (%male) - TBI n (%)	- Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke - Previous BoNT n (%) - Level of spasticity for inclusion	- Toxin (dose exp/dose control) - Dilution - Injection guide - Adjuvant therapy (post injection)	- MAS ✓ Assesment level (source) ✓ Type of scale (source) ✓ Assessment moment (w) - Other scale evaluated		
	- 18 (9/9)	- 26,8+/- 23,6	- A/Ona (257/100)	> MAS	NA	0
Reiter, 1998	- 55,3+/- 14,8 - 61% - 0 (0%)	- All naïve - equinovarus footMAS ankle extensors ≥ 3	- 50U/mL - EMG - Taping	- Ankle extensors - MAS (Bohannon, 1987) - 4,13 > Other - ROM/ Gait cycle parameters / 10-m		
Bhakta, 2000	- 40 (20/20) - 50,5+/- 22,1 (55,2/47,9) - 58% - 0 (0%)	- 94,7 +/- 113,7 - NA -MAS of finger flexor or elbow flexor >2	- A/Abo (1000/0) - 100U/mL - NA - 0	> MAS - Elbow/Wrist - MAS (Bohannon, 1987) - 2,6,12 > Other - DAS/Carer burden scale/MRC of UL/ MVG/ ROM/ self-completed pain	Serious adverse event and any adverse event	NA
Smith, 2000	- 25 (6/7/6/6) - 51,3+/-30,1 (45/39/67/54) - 40% - 3 (12%)	-35,9+/-53,9 - NA - disabling spasticity in the UL	- A/Abo (500/1000/1500/0) - NA - NA - 0	> MAS - Elbow/Wrist/Finger - MAS (Bohannon, 1987) - 6 > Other MFT/Gait video/10-m	NA	Grant from Ipsen

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- <i>number of patients (Exp/con)</i> - <i>Mean Age +/- SD (Exp/Con)</i> - <i>Sex (%male)</i> - <i>TBI n (%)</i>	- <i>Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke</i> - <i>Previous BoNT n (%)</i> - <i>Level of spasticity for inclusion</i>	- <i>Toxin (dose exp/dose control)</i> - <i>Dilution</i> - <i>Injection guide</i> - <i>Adjuvant therapy (post injection)</i>	- MAS ✓ <i>Assesment level (source)</i> ✓ <i>Type of scale (source)</i> ✓ <i>Assessment moment (w)</i> - <i>Other scale evaluated</i>		
Brashear, 2002	- 126 (64/62) - 60 +/- 15 (61/62) - 50% - 0 (0%)	- 55 +/- NA - All naive - AS finger >2 AS wrist > 3	- A/Ona (200 to 240/0) - NA - NA - NA	> MAS - Wrist/Finger/Thumb - 1,4,6,8,12 - AS (Ashworth, 1964) > Other - DAS/GAS	Serious Event/Vital sign/Local or general sign/ Blood chemistry	Supported by Allergan
	- 13 (6/7)	-39,8 +/- 58	- BTX A (417/432)	> MAS	NA	0
Francisco, 2002	- 44,6+/-23,8 (46,8/42,4) - 69% - 3 (13%)	- NA - MAS wrist or finger ≥ 3	- 100/1mL or 100/2mL - EMG- 0	- Wrist/Finger - MAS (Bohannon, 1987) - 4,8,12 > Other - GRS		
Brashear, 2004	- 15 (10/5) - 55 +/- 17 (59/48) - 53% - 0 (0%)	- > 6months - All naive - AS ≥ 2 elbow, wrist, and finger	- B/Rima (1000/0) - 5000U/mL - EMG - NA	> MAS - Elbow, wrist, finger, and thumb - AS (Ashworth, 1994) - 2, 4, 8, 12, 16 > Other - ROM/PGA/TGA/Pain/ 9HPT/Jebsen	vital signs, dry mouth	Sponsored by Elan Pharmaceuticals

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- <i>number of patients (Exp/con)</i> - <i>Mean Age +/- SD (Exp/Con)</i> - <i>Sex (%male)</i> - <i>TBI n (%)</i>	- <i>Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke</i> - <i>Previous BoNT n (%)</i> - <i>Level of spasticity for inclusion</i>	- <i>Toxin (dose exp/dose control)</i> - <i>Dilution</i> - <i>Injection guide</i> - <i>Adjuvant therapy (post injection)</i>	- MAS ✓ <i>Assesment level (source)</i> ✓ <i>Type of scale (source)</i> ✓ <i>Assessment moment (w)</i> - <i>Other scale evaluated</i>		
Suputtitada, 2005	- 60 (15 x 4) - 53,7+/- 24,2 (46,6/53/60/55) -48% - 0 (0%)	- 8,4+/-1,5 - NA - unspecified spasticity	- A/Abo (350/500/1000/0) - NA - EMG - Stretching	> MAS - Combine of UL muscle - MAS (Bohannon, 1987) - 2, 4, 8, 16, 24 > Other - ARA/Pain VAS/BI	Any adverse event	sponsored by Ipsen Limited
Jahangir, 2007	- 52 (25/27) - 60,8+/-15,9 (60,5/61,1) - 32% - 0 (0%)	- 45,1+/- 58 - All naive - MAS ≥ 2 wrist and finger	- A/Ona (80/0) - 100U/2,2mL - NA - 0	> MAS - Wrist, finger - MAS (Bohannon, 1987) - 4,12 > Other - BI/EQ-5D	Serious adverse event and adverse event	NA
Kong, 2007	- 17 (8/9) - 51,2+/-16,3 - 25% - 0 (0%)	- 9,2+/-9,6 - NA - MAS ≥ 2 for shoulder adductor or elbow	- A/Abo (500/0) - 500/2,5mL - Anat - 0	> MAS - Shoulder adductor, elbow - AS (Ashworth, 1964) - 4,8, 12 > Other - Pain, ROM	NA	Funded in part by Ipsen

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- number of patients (Exp/con) - Mean Age +/- SD (Exp/Con) - Sex (%male) - TBI n (%)	- Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke - Previous BoNT n (%) - Level of spasticity for inclusion	- Toxin (dose exp/dose control) - Dilution - Injection guide - Adjuvant therapy (post injection)	- MAS ✓ Assesment level (source) ✓ Type of scale (source) ✓ Assessment moment (w) - Other scale evaluated		
Marco, 2007	- 29 (14/15) - 66+/-12.9 (63.9/67.2) - 72% - 0 (0%)	- 5,2+/-5,4 - NA - MAS shoulder ≥ 3	- A/Abo (500/0) - 500/2,5mL - EMG - TENS	> MAS - Shoulder adductor - MAS (Bohannon, 1987) - 1, 4, 8, 12, 24 > Other - Pain, ROM	NA	0
Mayer, 2008	- 36 (18/18) - 36,3 +/- 29,6 (34,7/37,9) - 83% - 24 (66%)	- 68,8 +/- 127,2 - NA - AS elbow ≥ 3	- A/Ona (90/90) - 90U/3,6mL - EMG - Exercise program	> MAS - Elbow - AS (Ashworth, 1964) - 3 > Other - Tardieu/EMG activity	Adverse events were monitored	Grant from Allergan
Mc Crory, 2009	- 96 (54/42) - 59+/-13 - 61% - NA	- 71 +/-128 - NA - MAS>2 of >2 joints of elbow wrist or finger	- A/Abo (750 to 1000/0) - NA - EMG - 0	> MAS - Composite Spasticity Index of UL muscle (Francis 2010) - MAS (Bohannon, 1987) - 8 until 24w after opening the study > Other - AQoL/HADs/GAS/MMAS /PDS/CBS	treatment-related adverse events / changes in medication	Funded fully by Ipsen

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- number of patients (Exp/con) - Mean Age +/- SD (Exp/Con) - Sex (%male) - TBI n (%)	- Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke - Previous BoNT n (%) - Level of spasticity for inclusion	- Toxin (dose exp/dose control) - Dilution - Injection guide - Adjuvant therapy (post injection)	- MAS ✓ Assesment level (source) ✓ Type of scale (source) ✓ Assessment moment (w) - Other scale evaluated		
Simpson, 2012	- 39 (20/19) - 51,8+/-17,7 (52,4/51,3) - 55% - 8 (20,5%)	- NA - NA - MAS wrist ≥3	- A/Ona (mean dose 392/0) - 50U/mL - EMG - 0	> MAS - Wrist/Finger - MAS (Bohannon, 1987) - 3,6 > Other -DAS/MFS/10-m/ grip strength/ finger tap test/ EpworthSS/ GDS/ QLNS	vital signs, physical examination and liver function tests	Grant by Allergan
Kaji, 2010	- 109 (51-21/26-11) - 63+/- 9,9 (63,1/63) - 78% - 0 (0%)	- 82+/- 81 - All naive - MAS>3 wrist; MAS>2 finger	- A/Ona (240/120/0) - 100U/2mL - EMG - 0	> MAS - Wrist/Finger/Thumb - MAS (Bohannon, 1987) - 4,8,12 > Other DAS/CGI	pulse rate, blood pressure, ECG, pulmonary function test, blood chemistry, haematology and urinalysis	Sponsored by GlaxoSmithKline K.K.
Kaji, 2010 (J Neurol)	- 120 (58/62) - 62,5 (62,4/62,5) - 80% - 0 (0%)	- 76,4 +/- 95 - NA - MAS of ankle flexors >3	- A/Ona (300/0) - 125UI/mL - EMG - 0	> MAS Ankle flexors MAS (Bohannon, 1987) 1,4,6,8,12 PRS/Speed of gait/CGI	Pulse rate, blood pressure, ECG, laboratory test	Sponsored by Glaxo SmithKline

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- <i>number of patients (Exp/con)</i> - <i>Mean Age +/- SD (Exp/Con)</i> - <i>Sex (%male)</i> - <i>TBI n (%)</i>	- <i>Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke</i> - <i>Previous BoNT n (%)</i> - <i>Level of spasticity for inclusion</i>	- <i>Toxin (dose exp/dose control)</i> - <i>Dilution</i> - <i>Injection guide</i> - <i>Adjuvant therapy (post injection)</i>	- MAS ✓ <i>Assesment level (source)</i> ✓ <i>Type of scale (source)</i> ✓ <i>Assessment moment (w)</i> - <i>Other scale evaluated</i>		
Marciniak, 2012	- 21 (10/11) - 60 +/-12,9 (59,8/60,2) - 62% - 0 (0%)	- NA - NA - MAS of shoulder >3 for adductors and internal rotators	- A/Ona (total mean dose 188/0) - 100U/1mL - EMG - 0	> MAS - shoulder flexors/ extensors/ internal rot/ adductors - MAS (Bohannon, 1987) - 2,4,12 > Others - ROM/ McGill Pain Q/ Beck Dep/ Fugl-M/ Daily daries/ FIM (Upper body dressing and hygien)/ DAS	Any adverse event	Grant from Allergan
Picelli, 2012	- 47 (15/15/17) - 59,9+/- 14,5 (63,1/55,1/64,4) - 66% - 0 (0%)	- 44,4+/-19,2 - NA - MAS gastrocnemius≥2	- A/Ona (200/200/200) - 100U/2mL - Anat/EMG/US - 0	> MAS - Ankle flexor - MAS (Bohannon, 1987) - 4 > Other - Tardieu/ROM	moderate or severe adverse event	NA

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- number of patients (Exp/con) - Mean Age +/- SD (Exp/Con) - Sex (%male) - TBI n (%)	- Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke - Previous BoNT n (%) - Level of spasticity for inclusion	- Toxin (dose exp/dose control) - Dilution - Injection guide - Adjuvant therapy (post injection)	- MAS ✓ Assesment level (source) ✓ Type of scale (source) ✓ Assessment moment (w) - Other scale evaluated		
Tok, 2012	- 25 (15/10) - 56,4+/-16,8 (53,9/59) - 57% - 0 (0%)	-14,5+/-10 - NA - spastic hemiparesis with lack of knee flexion during the swingphase	- A/Ona mean dose (113/0) - 100U/2mL - EMG - 0	> MAS - rectus femoris - MAS (Bohannon, 1987))- 4,10,14 > Other - 10-m/ 6MWT	NA	NA
Wolf, 2012	- 25 (12/13) - 49,3+/-20,8 (48,8/49,8) - 60% - 0 (0%)	- 13,5 +/-6,4 - NA - focal spasticity in the wrist or finger musculature	- A/Ona (300/0) - 100U/1mL -NA - Exercise program	> MAS - wrist - MAS (Bohannon, 1987) - 4,10,14 > Other SIS/ROM/WMFT	mild or moderate or severe adverse event	Grant from Allergan
Fietzek, 2014	- 62 (26/26) - 54,3 +/- 19,9 (54,3) - 100% - 4 (6,5%)	- 2,3 +/- 1,2 - All naive - MAS ankle flexor or equinus> 1+	- A/Ona (230/0) - NA - Anat - 0	> MAS - Ankle flexors - MAS (NA) - 4,12,24 > Other -NA	moderate or severe adverse event	Grant from Allergan

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- <i>number of patients (Exp/con)</i> - <i>Mean Age +/- SD (Exp/Con)</i> - <i>Sex (%male)</i> - <i>TBI n (%)</i>	- <i>Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke</i> - <i>Previous BoNT n (%)</i> - <i>Level of spasticity for inclusion</i>	- <i>Toxin (dose exp/dose control)</i> - <i>Dilution</i> - <i>Injection guide</i> - <i>Adjuvant therapy (post injection)</i>	- MAS ✓ <i>Assesment level (source)</i> ✓ <i>Type of scale (source)</i> ✓ <i>Assessment moment (w)</i> - <i>Other scale evaluated</i>		
Gracies, 2014	- 24(8/8/8) - NA (61+/-13/44+/- 12/ 46 +/- 17) - NA (50/38/38%) - 5 (26%)	- 108,3+/-218 - NA - UL overactivity causing impairment	B/Rima (10000/15000/0) 5000U/mL EMG 0	> MAS - Elbow - AS (Ashworth, 1964) - 4 > Other - ROM/ Tardieu/ MFS/ GSA	Adverse event, vital signs	0
Im, 2014	- 38 (21/17) - 48+/- 14,8 (47/49) - 72% - 0 (0%)	- 8,4+/-7,3 - All naive - UL MAS >3	- A/Ona (200/200) - 50U/mL - Anat - 0	> MAS - Ankle extensors - MAS (NA) - 8 > Other - Tardieu/ Clonus scale / 10-m/ ABILOCO / FAC/ EMG surface of plantarflexion muscle	Major or any adverse events	Grant from Allergan
	- 21 (11/10)	- 38,6+/-71,8	- A/Ona (300/100)	> MAS	NA	0
Pimentel, 2014	- 49,2+/-7,8 (50,5/47,9) - 48% - 0 (0%)	- All naive - MAS of spastic equinus foot ≥ 3	- 100U/2mL - Anat - Rehabilitation program	- Ankle extensors - MAS (NA) - 2, 4, 8, 12 > Other - 10-m/ FIM		

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- number of patients (Exp/con) - Mean Age +/- SD (Exp/Con) - Sex (%male) - TBI n (%)	- Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke - Previous BoNT n (%) - Level of spasticity for inclusion	- Toxin (dose exp/dose control) - Dilution - Injection guide - Adjuvant therapy (post injection)	- MAS ✓ Assesment level (source) ✓ Type of scale (source) ✓ Assessment moment (w) - Other scale evaluated		
Santamato, 2014	- 30 (15/15) - 57,7+/- 18 (57,4/57,9) -60% - 0 (0%)	- 18,2 +/- 9,3 - NA - MAS of wrist and fingers ≥1	- A/Inco (203/214) - total dose/2mL - EMG vs US - 0	> MAS - Wrist, finger - AS (Ashworth, 1964) - 4 > Other - ROM/ Tardieu/ MFS/ GSA	NA	0
Gracies, 2015	- 243 (81-81/81) - 52,8 +/- 13,5 (52,8/52,7) - 62% - 23 (9%)	- 61+/-53 - BoNT 108 (44%) - MAS of PTMG>2; MAS >3 if previous BoNT	- A/Abo (1000/500/0) - 500U/2,5mL - EMG - 0	> MAS - PTMG, shoulder, elbow, wrist, finger - MAS (Gracies, 2010) - 1,4,12,16,20 > Other - PGA/DAS/Tardieu Scale/MFS/SF-36/EQ-5D	Vital signs, blood pressure, ECG, laboratories variables	Funding by Ipsen
Elovic, 2015	- 259 (171/88) - 55,4 +/- 15,9(55,4/57,1) - 57% 0 (0%)	- 27,9 +/- 97,7 - NA - MAS of elbow/wrist/finger >2	- A/Inco (400/0) - 100U/2mL - EMG + US - 0	> MAS - PTCP of the UL - AS (Ashworth, 1964) - 4 > Other - CGI/DAS	Adverse event of special interest (AE may indicate toxin spread), vital signs, physical and neurologic problem, clinical chemistry, and hematology test	Sponsored by Merz Pharma

Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- <i>number of patients (Exp/con)</i> - <i>Mean Age +/- SD (Exp/Con)</i> - <i>Sex (%male)</i> - <i>TBI n (%)</i>	- <i>Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke</i> - <i>Previous BoNT n (%)</i> - <i>Level of spasticity for inclusion</i>	- <i>Toxin (dose exp/dose control)</i> - <i>Dilution</i> - <i>Injection guide</i> - <i>Adjuvant therapy (post injection)</i>	- MAS ✓ <i>Assesment level (source)</i> ✓ <i>Type of scale (source)</i> ✓ <i>Assessment moment (w)</i> - <i>Other scale evaluated</i>		
Seo, 2015	- 196 (98/98) - 57,3+/- 17 (57,5/57) - 69% - 0 (0%)	- 58,4+/- 84 - 52 (26,5%) - MAS of wrist ≥ 2 MAS of elbow or finger ≥ 1 and DAS ≥ 2	- A/Ona vs Neuronox (316/309) - 100/2mL - EMG - 0	> MAS - Elbow/wrist/fingers/ thumb - MAS (Bohannon, 1987) - 4, 8, 12 > Other - DAS/GAS/CBS	physical examination, vital sign check, blood, and urine laboratory tests	sponsored by Medytox
Do, 2017	- 186 (94/92) - 56,9+/-15,2 (56,9/56,8) - 72% - 0 (0%)	- 63,5+/-88,9 - 66 (35,5%) - MAS of wrist ≥ 2 MAS of elbow or finger ≥ 1 and DAS ≥ 2	- A/Ona vs A/Leti (321/309) - NA - EMG + US - 0	> MAS - Elbow/wrist/fingers/ thumb - MAS (Bohannon, 1987) - 4, 8, 12 > Other - DAS/GAS/CBS	serious and drugs AE: Vital signs, laboratories tests	Sponsored by Hugel Inc.
Nam, 2015	- 188 (96/92) - 57,2+/-15.3 (57,1/57,2) - 75% - 0 (0%)	- 86,9+/- 92 - 101 (53,7%) - MAS of wrist ≥ 2 MAS of elbow or finger ≥ 1 and DAS ≥ 2	- A/Ona vs Nabota (340) - 100U/2mL - EMG or US - 0	> MAS - Elbow/wrist/fingers/ thumb - MAS (Bohannon, 1987) - 4, 8, 12 > Other - DAS/GAS/CBS	general events and adverse drug reactions/ Antibody test to BoNT/ Vital sign, physical examination, and laboratory tests	Sponsored by Daewoong Pharmaceutical

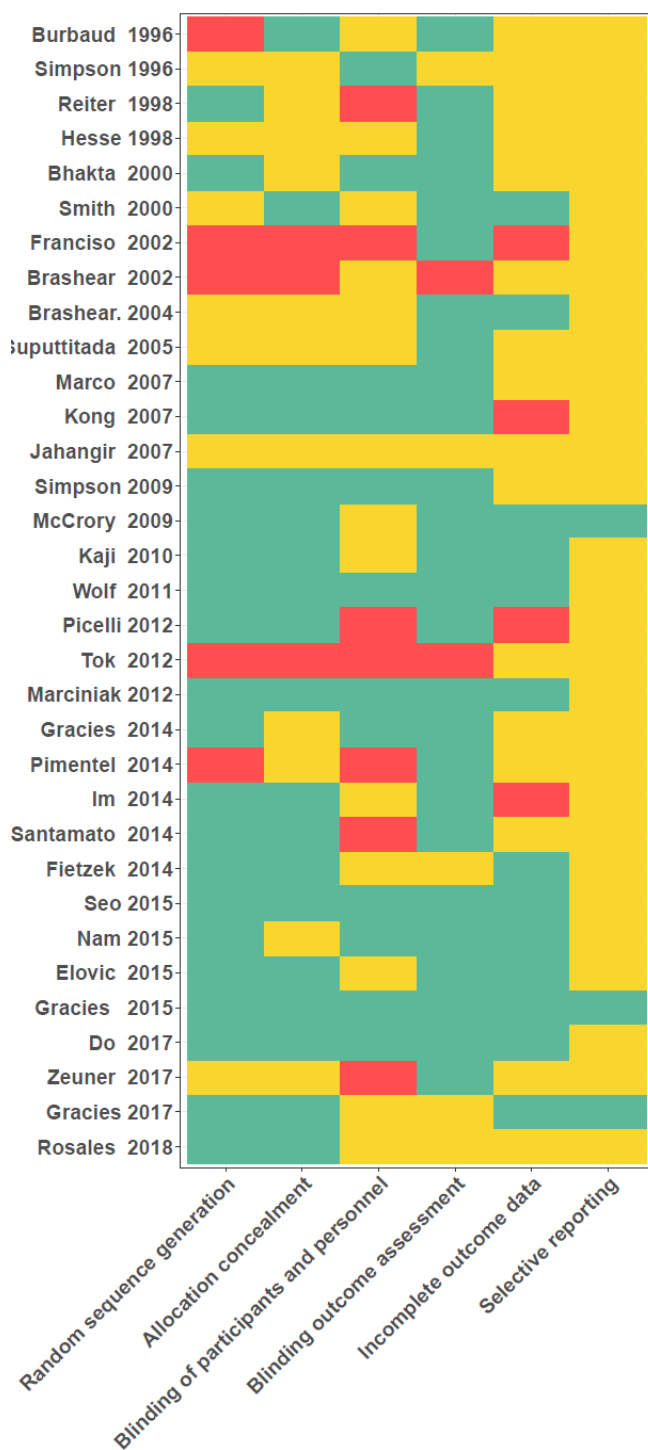
Author, year of publication	Participants	Stroke	Intervention	Assessment	Adverse event collected	Influence of industry
	- number of patients (Exp/con) - Mean Age +/- SD (Exp/Con) - Sex (%male) - TBI n (%)	- Mean Time +/- SD (mo.) Poststroke - Previous BoNT n (%) - Level of spasticity for inclusion	- Toxin (dose exp/dose control) - Dilution - Injection guide - Adjuvant therapy (post injection)	- MAS ✓ Assessment level (source) ✓ Type of scale (source) ✓ Assessment moment (w) - Other scale evaluated		
Gracies, 2017	- 381 (128/128/125) - 52,6 +/- 12,7 (53/51) - 65% - 50 (13,1%)	- 55,6 +/- 102 - 243 (63,8%) - MAS gastroc-soleus complex >2 if naive > 3 if non naive	- A/Abo (1000/1500/0) - NA - EMG - 0	> MAS - Knee extended - MAS (NA) - 4,12 > Other - PGA/10-m/ Tardieu/ROM/SF36/ EQ-5D/ROM	laboratory measures, vital signs, ECG	Sponsored by Ipsen
Zeuner, 2017	-23 (12/11) - 55,2+/-20,4 (58/52,4) - 45% - 0 (0%)	- 88,6+/-75,5 - 2 (9%) - unspecified spasticity	- A/Ona (250/0) - 100U/2mL - EMG or US or Anat - 0	> MAS - Finger, mean summary MAS of UL, mean MAS for all UL, - MAS (Bohannon, 1987) - 4 > Other - BI/ EQ-5D/DAS/GAS	NA	Sponsored by Allergan
Rosales, 2018	- 56 (42/14) - 59+/-11,8 (61,5/56,5) - 81% - 0 (0%)	- 1,5+/- 0,98 - NA -UL PTMG MAS ≥2	- A/Abo (500/0) - 500U/2,5mL - Anat - 0	> MAS - Most affected group - MAS (Bohannon, 1987) - 4,6,8,10,12 > Other - time between injection/ Fugl-M	serious and treatment-emergent adverse events	Funding by Ipsen Pharma

1 **Supplementary materials:** Summary information collected in the trials included

2 **ABICOLOCO:** ABILOCO questionnaire on locomotion ability in stroke patients; **ADL:** Activity Daily living; **Anat:** Anatomy landmark; **AQoL:** Assessment of Quality of Life; **ARA:** Action Research Arm test; **AS :** Ashworth Scale; **A/Abo:** Abobotulinum toxin; **A/Inco:** Incobotulinum toxin; **A/Leti:** letibotulinumtoxinA; **A/Ona:** Onabotulinum

1 toxin; **BI**: Barthel Index; **Beck Dep**: Beck Depression Inventory; **BoNT**: Botulinum toxin; **BTX A**: Botulinum toxin A; **B/Rima**: Rimabotulinum toxin; **CBS**: Carer Burden
2 scale; **CGI**: Clinical Global Impression; **Con**: control group; **DAS**: Disability Assessment Scale; **EMG**: Electromyography; **EpworthSS**: Epworth Sleepiness Scale; **Exp**:
3 experimental group; **EQ-5D**: European Quality of Life; **FAC**: Functional Ambulation Category Scale; **FIM**: Functional Independence Measure; **Fugl-M**: Fugl-Meyer Scale;
4 **GAS**: Global Assessment Scale; **GDS**: Geriatric Depression Scale; **GRS**: Global Rating Scale; **GSA**: Global Self-Assessment; **HADs**: Hospital Anxiety and Depression
5 Rating Scale; **Jebsen**: Jebsen Test of Hand Function; **LL**: lower limb; **MAS** : Modified Ashworth Scale; **McGill Pain Q**: McGill Pain Questionnaire- Short form; **MFS**:
6 Modified Frenchay Scale; **MMAS**: Modified Motor Assessment Scale; **Mo**: months; **MRC**: Medical Research Council testing; **MVG**: Maximum voluntary grip strength;
7 **PDS**: Patient disability scale; **PGA**: Physician Global Assessment; **PRS**: Physician's Rating Scales; **Post tox**: post injection toxin; **PTCP**: Primary target clinical pattern;
8 **PTMG**: Primary Target Muscle Group; **QLNS**: Questionnaire and Letter–Number Sequence; **ROM** : Range of motion; **SF-36**: 36-Item Short Form Health Survey; **SIS**:
9 Stroke Impact Scale ; **Tardieu**: Tardieu Scale ; **TBI**: Traumatic Brain Injury; **TGA**: Therapist Global Assessment; **TENS**: transcutaneous electrical nerve stimulation; **UL**:
10 upper Limb; **US**: Ultrasound; **VAS**: Visual Analogue Scale; **W**: week; **WMFT**: Wolf Motor Functionnal Test; **9HPT**: Nine Hole Peg Test; **10-m**: 10 meters walking test;
11 **6MWT**: 6 minutes walking test;

13. Appendix B



Appendix 2: Assessment of each risk of bias for each included article according to the Cochrane Collaboration's tool

- No (high risk of bias)
- Unclear
- Yes (low risk of bias)

V. Conclusion générale

A. Synthèse générale

Ce travail de thèse s'est intéressé à l'application de techniques de méta-analyse pour guider les thérapeutiques appliquées dans le domaine de la médecine physique et réadaptation gériatrique. A partir de deux thématiques distinctes développées en 3 articles, nous avons pu appliquer les outils de méta-régression et de méta-analyse basée sur la modélisation bayésienne pour définir des axes d'amélioration de nos thérapeutiques.

Concernant les travaux sur les BZDs, notre première étude de revue de la littérature a analysé les connaissances de la PK des principales BZDs utilisées en Europe. Elle a permis de faire l'état de l'art sur le métabolisme des BZDs ainsi que d'appréhender les mécanismes du vieillissement sur leur PK. Elle a mis en évidence des données limitées chez le sujet âgé basé à partir d'une population plus jeune et moins comorbide que nos populations gériatriques. Au vue de la population analysée, si les effets de l'âge sont rapportés, ils sont à mettre en lien avec le vieillissement physiologique. En effet aucune donnée n'est mesurée chez des patients polyopathologiques très âgés. Concernant les différents paramètres PK, si la phase d'absorption ne semble pas être beaucoup impactée, de manière constante la demi-vie s'allonge et la clairance diminue. L'évolution du volume de distribution est variable en fonction du caractère liposoluble de la molécule. La fraction libre a tendance à augmenter. Toutes ces modifications favorisent l'accumulation des BZDs. Pour autant, le retentissement pharmacodynamique n'est pas constant. La sensibilité accrue des récepteurs centraux pour certaines molécules comme l'alprazolam entraîne une prédisposition de certaines molécules à altérer les performances cognitives. Les modifications sont donc molécule-dépendantes. Les BZD dont le métabolisme dépend de la glucurono-conjugaison comme l'oxazépam est à privilégier car il s'agit d'une voie non impactée par l'âge. A l'issue de ce travail, les préconisations sont les suivantes : si la prescription de BZD est nécessaire, il faut privilégier une molécule qui ne produit pas de métabolite, à métabolisme de phase 2 et à demi-vie courte. Les posologies minimales et le fractionnement des doses sont à adapter régulièrement à partir de scores de surveillance clinique. Il est nécessaire d'envisager une durée de prescription la plus courte possible. Ce premier travail a aussi souligné la nécessité d'aller plus loin en mesurant de manière systématique l'impact de l'âge sur les paramètres PK des BZDs en identifiant les covariables les plus impactantes. C'est ce que nous avons réalisé dans l'article 2.

Notre deuxième article est une méta-analyse qui se focalise sur 3 molécules de BZDs : l'alprazolam, le diazépam et l'oxazépam, aux caractéristiques différentes en termes de demi-vie, voie métabolique,

liposolubilité et élimination. La revue a permis de rassembler 150 RCTs correspondant à une population d'environ 3000 patients soit sur plus de 50000 prélèvements sanguins. La méta-régression retrouve une diminution significative de la clairance de l'alprazolam à raison de 1 point par an et de la demi-vie du diazépam d'environ 0,4h/an. Les autres paramètres ne sont pas impactés significativement notamment l'Oxazépam, métabolisé par glucuronoconjugaison dont la voie n'est pas non modifiée par l'âge. Les posologies moyennes utilisées sont élevées par rapport aux doses faibles requises chez le sujet âgé mais la population incluse dans notre étude est jeune. En effet la proportion des sujets âgés n'est que de 8% pour les plus de 60 ans et 0,8% pour les plus de 75 ans. Il s'agit d'une limite majeure à notre travail puisque l'absence de significativité engendrée par la faible représentativité de la population âgée entraîne une perte de puissance statistique.

L'autre champ d'application de notre travail s'est porté sur le traitement de la spasticité par toxine botulique. L'enjeu de cette étude était de pouvoir appliquer les techniques de méta-analyse basées sur un modèle pour permettre une mesure de l'effet-dose et d'estimer la durée d'efficacité de la toxine. Cette étude analysait parallèlement l'effet-dose en fonction de l'apparition d'effets secondaires. En se basant sur une échelle clinique en l'occurrence l'échelle d'Ashworth et en utilisant une modélisation EC_{50} , nous avons pu comparer les différentes toxines en s'affranchissant des différences intrinsèques des produits. Nous avons estimé un effet maximum et identique entre les toxines à 5 semaines. En revanche, le temps de demi-vie apparaît significativement plus long pour Abobotulinumtoxin (10 semaines) par rapport à Onabotulinumtoxin et aux autres toxines (6 à 7 semaines). Ces résultats suggèrent l'absence de bioéquivalence entre les toxines. Concernant les doses, les ratios d'équivalence entre les toxines à D_{50} sont superposables à ceux proposés dans la littérature, validant ainsi notre modèle. Concernant la tolérance, celle-ci est très bonne quel que soit la toxine utilisée. On note enfin un effet-dose significatif sur l'effet secondaire faiblesse musculaire quel que soit la toxine.

B. Limites

Concernant nos travaux sur les BZDs, la problématique principale provient de la faible représentativité de données chez le sujet âgé. Il s'agit d'une problématique ancienne et largement décrite concernant l'ensemble des domaines de la recherche clinique (151). D'une part, les essais thérapeutiques dédiés aux populations âgées sont rares mais d'autre part, cette tranche d'âge est souvent exclue du recrutement des essais (67). Sur demande des instances de santé, des efforts ont été effectués pour augmenter les informations contenues sur les personnes âgées dans les RCP des médicaments mais dans plus d'un cas sur deux, les données concernant l'innocuité et l'efficacité chez

les sujets âgés ne sont pas présentes (151). Ceci est le cas, même pour les thérapeutiques dont le sujet âgé est la cible principale. Dans un travail de Bourgeois et al. en 2017 étudiant les essais thérapeutiques de l'insuffisance coronarienne, la représentation des plus 75 ans n'est que de 12% (152). Ceci soulève la problématique éthique de traiter des patients sans données scientifiques probantes alors qu'aujourd'hui les commissions d'éthique garantissent des conditions sécuritaires pour inclure les patients âgés et polyopathologiques (153). La méthodologie du protocole doit être adaptée et nécessite avant tout de prévoir plus de temps. Il faut augmenter le nombre de patients à inclure car la population âgée est très hétérogène et nécessite d'être stratifiée sur le niveau d'autonomie (153,154). Les difficultés d'inclusion nécessitent de prévoir beaucoup plus de patients potentiellement éligibles avec des critères d'inclusion larges. Le nombre de sortie d'études est aussi plus grand. Au contact du patient, il faut être vigilant du moment choisi pour le recueil des informations, en choisissant des périodes propices comme le matin en dehors des repas ou en fin d'après-midi après la sieste. Le support doit être adapté aux déficiences sensorielles, locomotrices ou à la fatigabilité des patients. Le consentement doit prendre en compte les capacités des patients à intégrer les enjeux de la recherche et à s'assurer de sa compréhension. Le formulaire doit être court et écrit en gros caractères. En cas de troubles cognitifs, la législation autorise le représentant légal ou le référent familial à donner son accord (155).

Concernant nos travaux sur la toxine dans le muscle spastique, nous n'avons pas discuté de ces applications dans le muscle du sujet âgé. Initialement, nous souhaitions modéliser tous les traitements de la spasticité oraux et injectables dans l'AVC en étudiant l'influence de l'âge sur ces traitements. Les données chez le sujet âgé se sont révélées absentes. Aucune recommandation pour l'utilisation de la BoNT n'est préconisée chez le sujet âgé. Si l'on consulte les résumés des caractéristiques du produit des différentes toxines, il est conseillé de diminuer la dose uniquement pour la première injection (156,157). Le seul travail publié pour la toxine chez les patients de plus de 70 ans a été réalisé par notre équipe en 2012, suggérant par une étude rétrospective, des bénéfices principalement fonctionnels et antalgiques dans les membres spastiques avec une bonne tolérance (158). Ces données ont été confirmées par une étude rétrospective bordelaise mettant en évidence une réponse clinique identique pour des injections de doses moindres par rapport aux doses adultes jeunes (159). Nous n'avons aucune donnée permettant d'ajuster les posologies, ni les temps de réinjection. Dans notre méta-analyse, nous avons montré que l'effet dose était influencé par le volume musculaire. Avec l'atteinte sarcopénique du sujet âgé altérant la qualité et la quantité du muscle, il est légitime de se poser la question de l'efficacité de la toxine au grand âge.

L'autre difficulté est la limite présentée par le modèle. S'il a montré un pic d'efficacité similaire entre les toxines et des durées d'efficacité différentes, nous ne pouvons pas dégager des variables

explicatives de ces différences. Ceci est lié aux différences de bioéquivalences mais aussi aux différences inter-individuelles. En fonction du muscle cible de l'injection, de la sévérité et des différentes caractéristiques de l'AVC, les résultats sont modifiés. Pour le clinicien, il manque des comparaisons directes des toxines sur des critères cliniques objectifs et pour le pharmacologue il manque des taux d'excipients identiques entre les produits et une standardisation du test mesurant la puissance des toxines.

C. Perspectives

Nous l'avons souligné tout au long de ce travail, il est nécessaire d'inclure plus de sujets âgés à tous les stades des études cliniques : dès la phase I avec des sujets âgés sains, en phase II avec des sujets âgés sans comorbidités puis à partir de la phase III en incluant un nombre significatif de patients comorbides qu'il faudra continuer à largement prendre en compte en élargissant le recrutement dans les études de phase IV (67,68). Concernant les études pharmacocinétiques, les recommandations proposent de compléter les études classiques en comparant de nouvelles études chez le sujet âgé comorbide aux données du sujet jeune. Elles doivent intégrer les covariables importantes : sexe, créatinine, poids avec rapport masse grasse / masse maigre, taux d'albumine. Elles devront aussi prendre en compte tous les traitements concomitants et le phénotypage des cytochromes. A l'issue, soit une étude spécifique devra déterminer une posologie spécifique chez le sujet âgé, soit une étude directe de phase III pourrait être réalisée en incluant une population âgée comorbide (67,68). Il est également mentionné l'intérêt de l'approche pharmacocinétique de population que nous préférons pour de futurs travaux sur les BZDs chez le sujet âgé. Le net avantage de cette méthode est de pouvoir diminuer le nombre de prélèvements par rapport aux études classiques (2 à 3 au lieu de 15 à 20) ce qui la rend plus applicable en gériatrie (160). Il est tout de même nécessaire d'inclure un effectif conséquent, 20 à 30 patients pour l'adulte et donc un peu plus pour nos populations âgées. Ce type de méthodologie permet de connaître les paramètres pharmacocinétiques dans une population en mesurant l'influence des facteurs physiologiques ou pathologiques susceptibles de modifier les paramètres afin d'adapter au mieux les posologies (160). Aussi, réaliser un essai thérapeutique spécifique des BZDs sur la population gériatrique paraît nécessaire, non pas pour appréhender les effets du vieillissement physiologique sur la PK des BZD qui sont connus mais pour mesurer les effets du vieillissement au grand âge (i.e. >85ans) associés aux comorbidités, à la dénutrition et à la polymédication de nos patients.

Concernant de futurs travaux sur la toxine, plusieurs pistes ont été soulevées. Nous nous posons la question des conséquences de la toxine sur le muscle du sujet âgé dans le but d'optimiser les doses

et les temps de réinjection. Une étude de pharmacocinétique de population semblerait être un design adapté pour une étude monocentrique dans notre service. Une modélisation sur un modèle PK-PD est cependant à adapter à un traitement dont le reflet sera vu cliniquement à partir de 1 à 2 semaines après l'injection et perdurera plusieurs mois. Proposer des études comparatives directes des différentes toxines dans le muscle spastique apparaît pertinent pour spécifier des doses optimums et des durées d'efficacité de chaque produit. Ces essais en pratique ne sont pas si faciles à mettre en place car il est nécessaire soit d'homogénéiser la population avec des critères d'inclusion restrictifs ce qui rend le recrutement difficile soit d'inclure un grand nombre de personnes pour une analyse stratifiée.

En conclusion, les travaux proposés ici sont généralisables à de nombreuses classes thérapeutiques. Les méta-analyses ont souvent valeur de recommandations sur la pratique clinique. Ceci est particulièrement vrai en gériatrie et en MPR. En effet, si certaines disciplines médicales peuvent produire de grands essais cliniques, suffisamment puissants pour légitimer à eux seuls des modifications dans la prise en charge des patients, des méta-analyses en sous population concernant la gériatrie ou l'agrégation d'études de faible puissance concernant la MPR sont spécifiquement nécessaires pour produire des recommandations valides.

VII. Bibliographie

1. Cucherat M. Mise en oeuvre des résultats des essais cliniques en pratique médicale [Internet]. [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <http://www.txrating.org/spc/polycop/>
2. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Masson; 1997. 390 p.
3. Lacas B. Apport clinique des méta-analyses dans les cancers ORL localement avancés [Internet] [These de doctorat]. université Paris-Saclay; 2020 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2020UPASS054>
4. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux
5. Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*. 1954;10(1):101-29.
6. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. avr 1959;22(4):719-48.
7. Cucherat M, Leizorovicz A. La méta-analyse des essais thérapeutiques Concepts et interprétation des résultats. *Médecine thérapeutique*. 1 juill 2007;13(4):311-6.
8. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 5 févr 2010;340:c221.
9. Home - Prospero [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
10. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
11. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: </handbook/current>
12. Zaugg V, Savoldelli V, Sabatier B, Durieux P. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques. *Sante Publique*. 5 déc 2014;Vol. 26(5):655-67.
13. Elsevier. Recherche biomédicale – Embase | Elsevier [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/solutions/embase-biomedical-research>
14. OMS | Système d'enregistrement international des essais cliniques [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/ictrp/fr/>
15. Hoogendam A, Stalenhoef AFH, Robbé PF de V, Overbeke AJPM. Analysis of queries sent to PubMed at the point of care: observation of search behaviour in a medical teaching hospital. *BMC Med Inform Decis Mak*. 24 sept 2008;8:42.
16. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. févr 2008;22(2):338-42.

17. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). (updated July 2019). Cochrane, 2019. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0.
18. Zotero | Your personal research assistant [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.zotero.org/>
19. Covidence - Better systematic review management [Internet]. Covidence. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.covidence.org/>
20. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 18 oct 2011 [cité 8 août 2020];343. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
21. Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. :286.
22. Sun L-C, Chen R, Fu C, Chen Y, Wu Q, Chen R, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8329306.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. sept 1986;7(3):177-88.
24. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 22 juill 2011;343:d4002.
25. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019) Cochrane, 2019 [Internet]. [cité 1 août 2020]. Disponible sur: </handbook/current/chapter-10>
26. Laporte S. Méta-analyse et méta-régression Meta-analysis and meta-regression. :2.
27. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 15 juin 2002;21(11):1559-73.
28. Noyes J, Booth A, Cargo M, Flemming K, Harden A, Harris J, et al. Chapter 21: Qualitative evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0. In Cochrane; 2019. Disponible sur: www.training.cochrane.org/handbook.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
30. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. [Internet]. Disponible sur: www.training.cochrane.org/handbook.

31. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscillocochinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 janv 2015;1:CD001957.
32. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3((Thieme H.) Erste Europäische Schule für Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie, Klinik Bavaria Kreischa, Kreischa, Sachsen, Germany.):CD008449.
33. Mehrholz J, Thomas S, Werner C, Kugler J, Pohl M, Elsner B. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 2017;5:CD006185.
34. Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD006185.
35. Dong Y, Wu T, Hu X, Wang T. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med.* avr 2017;53(2):256-67.
36. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 10 mai 2016;86(19):1818-26.
37. Yelnik AP, Simon O, Bensmail D, Chaleat-Valayer E, Decq P, Dehail P, et al. Drug treatments for spasticity. *Ann Phys Rehabil Med.* déc 2009;52(10):746-56.
38. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 mars 2012;(3):CD008449.
39. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 mars 2016;3:CD009645.
40. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 juill 2016;7:CD010916.
41. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* déc 2009;13(10):881-9.
42. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 5 janv 2011;305(1):50-8.
43. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 sept 2012;(9):CD007146.
44. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2009;(2):CD007146.

45. Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 2018;7:CD012221.
46. Mise en oeuvre de l'éducation thérapeutique dans le cadre de l'expérimentation PAERPA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1742730/fr/mise-en-oeuvre-de-l-education-therapeutique-dans-le-cadre-de-l-experimentation-paerpa
47. WHO | Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
48. WHO | Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
49. Shenkin SD, Harrison JK, Wilkinson T, Dodds RM, Ioannidis JPA. Systematic reviews: guidance relevant for studies of older people. *Age Ageing.* 01 2017;46(5):722-8.
50. Anand A, Harley C, Visvanathan A, Shah ASV, Cowell J, MacLulich A, et al. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 01 2017;3(2):123-32.
51. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JPA. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ.* 14 mai 2013;346:f2914.
52. Chaimani A, Caldwell D, Li T, Higgins J, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 60 (updated July 2019) Cochrane, 2019 [Internet]. Disponible sur: www.training.cochrane.org/handbook.
53. Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* mai 2015;63(5):1002-9.
54. Aarons L, Karlsson MO, Mentré F, Rombout F, Steimer JL, van Peer A, et al. Role of modelling and simulation in Phase I drug development. *Eur J Pharm Sci.* mai 2001;13(2):115-22.
55. Relations concentration – effets [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/34-relations-concentration-effets>
56. Relation dose - effet clinique [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/35-relation-dose-effet-clinique>
57. Hajj PE. Methods to support clinical decision making in rare diseases : interest of Bayesian methods and application to Horton's disease [Internet] [Theses]. Université Montpellier; 2017 [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01921936>

58. Paul J, Lopez-Sierra A, Palumbo S, Cornette P, Dessart P. Modèle de Co-management en réadaptation gériatrique : 10 ans d'expérience. 2019;138(6):330-5.
59. Bachmann S, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck AE, Clough-Gorr KM. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 20 avr 2010;340:c1718.
60. Méta-analyse sur données individuelles : avantages et limites [Internet]. Minerva Website. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/279>
61. Yablon SA, Brin MF, VanDenburgh AM, Zhou J, Garabedian-Ruffalo SM, Abu-Shakra S, et al. Dose response with onabotulinumtoxinA for post-stroke spasticity: a pooled data analysis. *Mov Disord*. 1 févr 2011;26(2):209-15.
62. Dépenses de santé – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277750?sommaire=4318291>
63. OMS | Rapport mondial sur le vieillissement et la santé [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>
64. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016;11:497-505.
65. Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801190/fr/prevenir-la-dependance-iatrogene-liee-a-l-hospitalisation-chez-les-personnes-agees
66. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 1 juin 2012;29(6):437-52.
67. Ateliers de Giens » Essais Cliniques (Clinical Trials) [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ateliersdegiens.org/tag/essais-cliniques/>
68. Research C for DE and. E7 Studies in Support of Special Populations; Geriatrics; Questions and Answers [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e7-studies-support-special-populations-geriatrics-questions-and-answers>
69. Variabilités pharmacocinétiques [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
70. Variabilités pharmacodynamiques [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques>
71. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Update on Psychotropic Drug Prescribing in the United States: 2014-2015. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2018;38(1):1-4.

72. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
73. Uhart M, Odouard E, Carlier C, Maire P, Ducher M, Bourguignon L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 janv 2012;70(1):46-52.
74. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345:e6231.
75. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
76. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet*. sept 1991;21(3):165-77.
77. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2018;74(6):679-700.
78. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2014;70(1):1-11.
79. Poudel A, Balloková A, Hubbard RE, Gray LC, Mitchell CA, Nissen LM, et al. Algorithm of medication review in frail older people: Focus on minimizing the use of high-risk medications. *Geriatr Gerontol Int*. sept 2016;16(9):1002-13.
80. Etchepare F. Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France. [Internet] [phdthesis]. Université de Bordeaux; 2015 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01299029>
81. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127836.
82. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
83. XANAX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2042184/fr/xanax
84. Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. févr 2007;63(2):177-86.

85. Permpongkosol S. Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention. *Clin Interv Aging*. 2011;6:77-82.
86. Mira JJ. Medication errors in the older people population. *Expert Rev Clin Pharmacol*. juin 2019;12(6):491-4.
87. Onder G, van der Cammen TJM, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing*. mai 2013;42(3):284-91.
88. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76.
89. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. juin 2004;56(2):163-84.
90. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet*. mars 2000;38(3):271-90.
91. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Benzodiazepine kinetics: implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. *Drug Metab Rev*. 1983;14(2):251-92.
92. Piepho R, Whelton A, Mayor G, Neu H, Laddu A. Pharmacokinetic principles in clinical medicine. *J Clin Pharmacol*. févr 1992;32(2):118-23.
93. Salzman C, Shader RI. Not Again: Benzodiazepines Once More Under Attack. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2015;35(5):493-5.
94. Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance Abuse Among Older Adults. *Clin Geriatr Med*. août 2014;30(3):629-54.
95. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(10):89.
96. Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*. janv 1996;30(1):52-76.
97. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):33-60.
98. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Implications of altered drug disposition in the elderly: studies of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol*. oct 1989;29(10):866-72.
99. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet*. sept 1991;21(3):165-77.
100. Lapeyre-Mestre M, Gony M, Carvajal A, Macias D, Conforti A, D'Incau P, et al. A European community pharmacy-based survey to investigate patterns of prescription fraud through identification of falsified prescriptions. *Eur Addict Res*. 2014;20(4):174-82.
101. Lee SB, Oh JH, Park JH, Choi SP, Wee JH. Differences in youngest-old, middle-old, and oldest-old patients who visit the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 31 déc 2018;5(4):249-55.

102. MacLeod SM, Giles HG, Bengert B, Liu FF, Sellers EM. Age- and gender-related differences in diazepam pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* janv 1979;19(1):15-9.
103. Kanto J, Mäenpää M, Mäntylä R, Sellman R, Valovirta E. Effect of age on the pharmacokinetics of diazepam given in conjunction with spinal anesthesia. *Anesthesiology.* août 1979;51(2):154-9.
104. Herman RJ, Wilkinson GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol.* août 1996;42(2):147-55.
105. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther.* oct 1980;215(1):86-91.
106. Macklon AF, Barton M, James O, Rawlins MD. The effect of age on the pharmacokinetics of diazepam. *Clin Sci.* déc 1980;59(6):479-83.
107. Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest.* févr 1975;55(2):347-59.
108. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam Kinetics in Relation to Age and Sex. *PHA.* 1981;23(1):24-30.
109. Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet.* juin 1993;24(6):453-71.
110. Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol.* nov 1999;39(11):1109-25.
111. DeVane CL, Ware MR, Lydiard RB. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and treatment issues of benzodiazepines: alprazolam, adinazolam, and clonazepam. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(4):463-73.
112. Dehlin O, Kullingsjö H, Lidén A, Agrell B, Moser G, Olsen I. Pharmacokinetics of alprazolam in geriatric patients with neurotic depression. *Pharmacol Toxicol.* févr 1991;68(2):121-4.
113. Bertz RJ, Kroboth PD, Kroboth FJ, Reynolds IJ, Salek F, Wright CE, et al. Alprazolam in young and elderly men: sensitivity and tolerance to psychomotor, sedative and memory effects. *J Pharmacol Exp Ther.* juin 1997;281(3):1317-29.
114. Mühlberg W, Rieck W, Arnold E, Ott G, Lungershausen E. Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases. *Arch Gerontol Geriatr.* août 1997;25(1):91-100.
115. Closser MH. Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abuse Treat.* 1991;8(1-2):35-41.
116. Swift CG. Special problems relating to the use of hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1986;329:92-8.

117. Salzman C, Shader RI, Greenblatt DJ, Harmatz JS. Long v short half-life benzodiazepines in the elderly. Kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam. *Arch Gen Psychiatry*. mars 1983;40(3):293-7.
118. Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet*. févr 1978;3(1):72-91.
119. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):297-321.
120. Greenblatt DJ, Allen MD, MacLaughlin DS, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam absorption: effect of antacids and food. *Clin Pharmacol Ther*. nov 1978;24(5):600-9.
121. Danhof M, Mandema JW, Hoogerkamp A, Mathôt RA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in pre-clinical investigations: principles and perspectives. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. mars 1993;18(1):41-7.
122. OMS | Lutte contre les maladies cardiovasculaires: priorités stratégiques [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/fr/
123. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
124. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*. août 2009;8(8):741-54.
125. Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. mai 2005;31(5):535-51.
126. Schnitzler A. Handicap dans les suites d'un accident vasculaire cérébral : étude de prévalence et impact des filières de soins [Internet] [phdthesis]. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines; 2015 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01444554>
127. Masson E. Spasticité musculaire : état des lieux et perspectives [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/765074/spasticite-musculaire-etat-des-lieux-et-perspectiv>
128. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. févr 1987;67(2):206-7.
129. Ashworth B. PRELIMINARY TRIAL OF CARISOPRODOL IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Practitioner*. avr 1964;192:540-2.
130. Meseguer-Henarejos A-B, Sánchez-Meca J, López-Pina J-A, Carles-Hernández R. Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. août 2018;54(4):576-90.
131. 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*. 2019;100(9):1703-25.

132. Fu X, Wang Y, Wang C, Wu H, Li J, Li M, et al. A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rehabil.* juin 2018;32(6):713-21.
133. Sun L-C, Chen R, Fu C, Chen Y, Wu Q, Chen R, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Limb Spasticity after Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8329306.
134. ANSM. Recommandations de bonne pratique traitements médicamenteux de la spasticité [Internet]. 2009 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/aec6c457c77b7712cc54b0b71febb601.pdf
135. MD FI, POULAIN B, MD PT. ANATOMY & BOTULINUM TOXIN INJECTIONS. E2e; 2010. 16 p.
136. Poulain B. Botulinum toxin: molecular aspects, formulations & pharmacodynamics.
137. Mathevon L, Declémy A, Laffont I, Perennou D. Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* juill 2019;62(4):241-51.
138. Kim M-W, Kim J-H, Yang Y-J, Ko Y-J. Anatomic localization of motor points in gastrocnemius and soleus muscles. *Am J Phys Med Rehabil.* sept 2005;84(9):680-3.
139. Parratte B, Tatu L, Vuillier F, Diop M, Monnier G. Intramuscular distribution of nerves in the human triceps surae muscle: anatomical bases for treatment of spastic drop foot with botulinum toxin. *Surg Radiol Anat.* mai 2002;24(2):91-6.
140. Gracies J-M, Lugassy M, Weisz DJ, Vecchio M, Flanagan S, Simpson DM. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* janv 2009;90(1):9-16.e2.
141. Picelli A, Santamato A, Chemello E, Cinone N, Cisari C, Gandolfi M, et al. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. *Ann Phys Rehabil Med.* juill 2019;62(4):291-6.
142. Sesardic D, Leung T, Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologicals.* déc 2003;31(4):265-76.
143. Kutschenko A, Manig A, Reinert M-C, Mönnich A, Liebetanz D. In-vivo comparison of the neurotoxic potencies of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA. *Neurosci Lett.* 03 2016;627:216-21.
144. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics.* 2014;8:227-41.
145. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel).* 4 mars 2016;8(3).
146. Wu T, Li JH, Song HX, Dong Y. Effectiveness of Botulinum Toxin for Lower Limbs Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(3):217-23.

147. Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Comes G, Grafe S, et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med.* mai 2011;43(6):486-92.
148. Baricich A, Picelli A, Santamato A, Carda S, de Sire A, Smania N, et al. Safety Profile of High-Dose Botulinum Toxin Type A in Post-Stroke Spasticity Treatment. *Clin Drug Investig.* nov 2018;38(11):991-1000.
149. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* juill 2004;20(7):981-90.
150. Marsh WA, Monroe DM, Brin MF, Gallagher CJ. Systematic review and meta-analysis of the duration of clinical effect of onabotulinumtoxinA in cervical dystonia. *BMC Neurol.* 27 avr 2014;14:91.
151. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ.* 25 oct 1997;315(7115):1059.
152. Bourgeois FT, Orenstein L, Ballakur S, Mandl KD, Ioannidis JPA. Exclusion of Elderly People from Randomized Clinical Trials of Drugs for Ischemic Heart Disease. *J Am Geriatr Soc.* nov 2017;65(11):2354-61.
153. Rollason V, Christe C, Vogt N. Problèmes pratiques et éthiques des essais cliniques en gériatrie. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 12 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2342/21283>
154. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* juill 2011;26(7):783-90.
155. Bulletin Officiel n°2002-20 [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-20/a0202026.htm>
156. Résumé des caractéristiques du produit - DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60242321&typedoc=R>
157. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0195740.htm>
158. Chol C, Blanchon M-A, Le Quang B, Celarier T, Gonthier R. [Botulinum toxin in the elderly to the care of limbs spastic hypertonia and toes or fingers dystonias]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* mars 2012;10(1):17-26.
159. Médina M. Utilisation de la toxine botulique dans la prise en charge de la spasticité des personnes âgées [Internet]. 2014 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: </paper/Utilisation-de-la-toxine-botulique-dans-la-prise-en-M%C3%A9dina/792b62dd901a32c05ed30504c6e5e18176d97784>
160. Urien S. Approches de population et modélisation en pharmacologie. juin 2002;16(3). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/3682.pdf>

161. Library B/. Guides de recherche · Research guides: Revues systématiques: Évaluer [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://uottawa.libguides.com/revuessystematiques/evaluer>
162. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 13 avr 1991;337(8746):867-72.
163. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*. 7 oct 2000;356(9237):1228-31.
164. Cofemer - Principales échelles d'évaluation en Médecine Physique et Réadaptation - [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cofemer.fr/cofemer/gestionPagesWebStandard.do?dispatchMethod=affiche&pageId=59>

VIII. Annexe

A. Annexe 1 : Cas de figures de démonstration de l'effet par méta-analyse

Tableau 2: les différents cas de figures dans la démonstration de l'efficacité de la méta-analyse d'après M. Cucherat (21)

Situation de démonstration	Cas de figure de la méta-analyse	Interprétation
Effet démontré	Méta-analyse concluante avec au moins un essai bien conçu concluant	Situation la plus facile avec une efficacité formellement démontrée
Effet suggéré	Méta-analyse concluante sans aucun essai concluant	Moins convaincant. Nécessite la confirmation théorique nécessaire par essai clinique de puissance adéquate
	Méta-analyse hétérogène mais avec essais concluant	Nécessité d'explorer l'hétérogénéité
	Méta-analyse non concluante mais avec essais concluants sans hétérogénéité	Probable effet du hasard ou manque de puissance
Absence d'effet	Absence d'effet significatif de la méta-analyse et absence d'effet concluant	Ne permet pas de conclure formellement à l'absence d'effet. Se questionner sur la puissance des études

B. Annexe 2 : Principales bases de données à consulter dans le cadre d'une recherche en MPR gériatrique

Tableau 3 Principales bases de données utilisées dans le champ des recherches en MPR gériatrique inspiré de « Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des revues systématiques » (12).

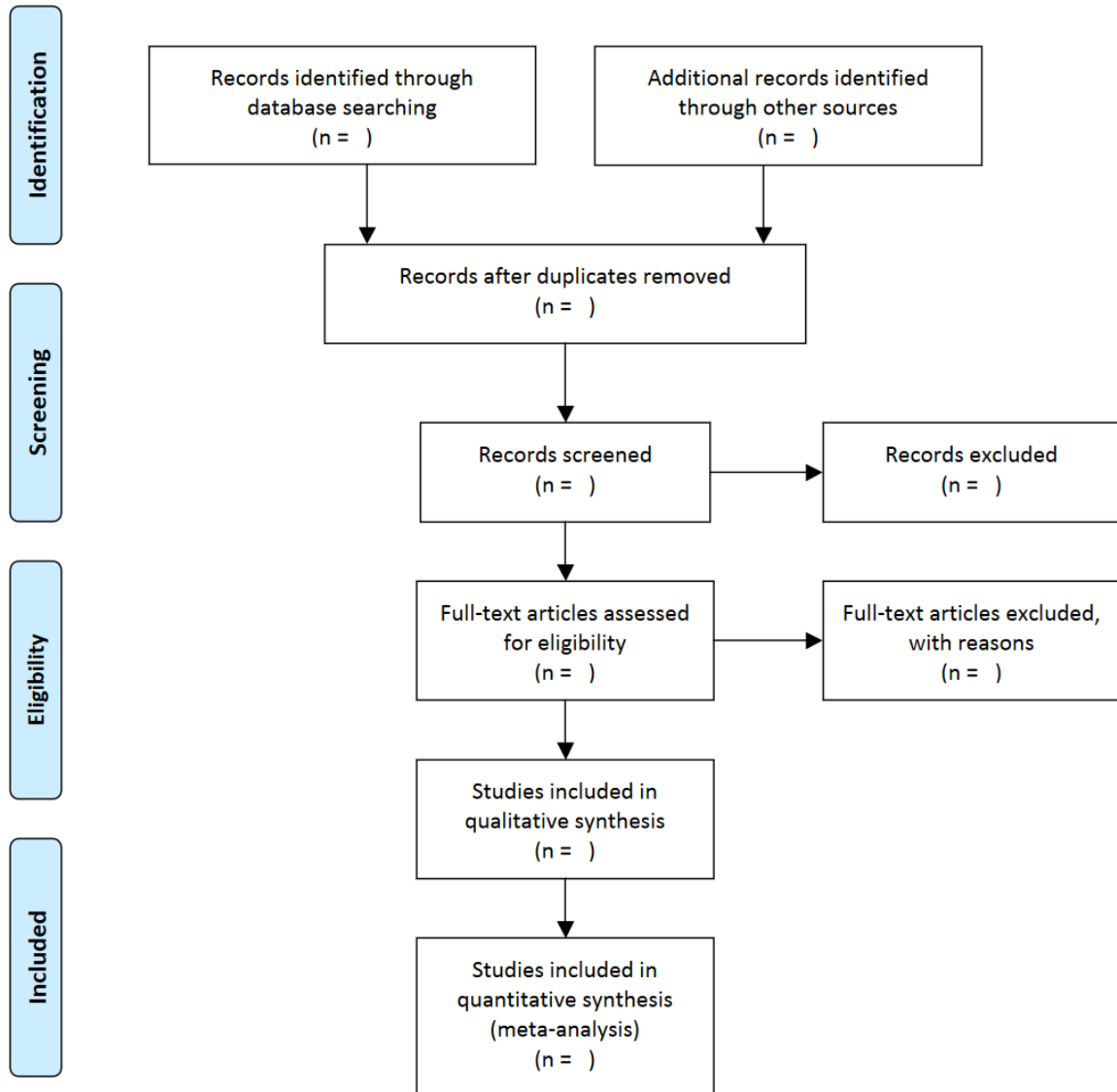
Base de données	Exemple d'interface de recherche	Vocabulaire contrôlé	Couverture et particularités	Accessibilité
AgeLine	EBSCO host	Descripteurs AgeLine	Base de données sur le vieillissement (population âgée de 50 ans et plus). Plutôt orientée sur des aspects sociaux, psychologiques et biologiques du vieillissement	Payante
EMBASE	embase.com	Descripteurs Emtree	Base de données produite par Elsevier Science, indexant davantage de revues de pharmacologie et de revues européennes que MEDLINE	Payante
CENTRAL	The Cochrane Library	MeSH (pour les articles de MEDLINE)	Base de données produite par la collaboration Cochrane indexant des rapports d'essais contrôlés randomisés à partir de MEDLINE, d'EMBASE, et de recherches manuelles dans des revues et des registres spécialisés	Payante
CINAHL	EBSCO host	Descripteurs CINAHL	Base de données indexant des revues consacrées aux sciences infirmières et paramédicales.	Payante
Google Scholar	Google Scholar		Base de données large, répertoriant toutes les publications qui sont issues de la recherche électronique.	Gratuite
Medline	Pubmed	Mesh	Base de données de la NLM indexant des revues de biologie et de médecine, principalement anglo-saxonne	Gratuite
PEDro	PEDro		Base de données de la physiothérapie	Gratuite

Abréviations : Mesh: Medical Subject Headings; NLM: National Library of Medicine; PEDro: Physiotherapy Evidence Database

C. Annexe 3 : Diagramme de flux Prisma



PRISMA 2009 Flow Diagram



D. Annexe 4 : Outils d'analyse de risques des biais

Tableau 4 Présentation des différents outils d'évaluation critique des articles scientifiques d'après l'université d'Ottawa (liste non exhaustive) (161)

Type d'étude	Outils d'évaluation des biais	Caractéristiques de l'outil
RCT	CONSORT	Liste de contrôle en 25 points liste de contrôle sur la façon dont l'essai a été conçu, analysé et interprété pour les essais randomisés.
	Cochrane Risk of Bias Tool	Outil pour évaluer le risque de biais selon un critère ternaire (élevé, faible ou imprécis) dans cinq domaines (sélection, rendement, attrition, reportage et autres).
Etude observationnelle	STROBE	Liste en 22 points des éléments qui doivent figurer dans les rapports d'études d'observation
Case report	CARE	Check list de 13 items pour contrôler la qualité d'un rapport de cas
Revue de littérature	AMSTAR	Outil d'évaluation en 11 questions sur le processus de sélection et les caractéristiques des études retenues, l'évaluation de leur qualité ou encore sur la méthodologie de l'analyse statistique
Etude qualitative	CASP	Liste de contrôle qui fournit des critères clés pertinents pour les études de recherche qualitative en 10 points

Abréviations : AMSTAR: Assessment of Multiple Systematic Reviews; CASP: Critical Appraisal Skills Program; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trial; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

E. Annexe 5 : Outil Cochrane de l'analyse des biais

Appendix F. Cochrane Risk of Bias Tool

Use the modified Cochrane Collaboration tool to assess risk of bias for randomized controlled trials. Bias is assessed as a judgment (high, low, or unclear) for individual elements from five domains (selection, performance, attrition, reporting, and other).

AUB KQ1 Risk of Bias Assessment (Reference ID #)

Domain	Description	High Risk of Bias	Low Risk of Bias	Unclear Risk of Bias	Reviewer Assessment	Reviewer Comments
<i>Selection bias</i> Random sequence generation	Described the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomized sequence	Random sequence generation method should produce comparable groups	Not described in sufficient detail	High Low Unclear	
<i>Selection bias</i> Allocation concealment	Described the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrollment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment	Intervention allocations likely could not have been foreseen in before or during enrollment	Not described in sufficient detail	High Low Unclear	
<i>Reporting bias</i> Selective reporting	Stated how the possibility of selective outcome reporting was examined by the authors and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting	Selective outcome reporting bias not detected	Insufficient information to permit judgment†	High Low Unclear	
<i>Other bias</i> Other sources of bias	Any important concerns about bias not addressed above*	Bias due to problems not covered elsewhere in the table	No other bias detected	There may be a risk of bias, but there is either insufficient information to assess whether an important risk of bias exists or insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias	High Low Unclear	

* If particular questions/entries were pre-specified in the study's protocol, responses should be provided for each question/entry.

† It is likely that the majority of studies will fall into this category.

Assess each main or class of outcomes for each of the following. Indicate the specific outcome.

AUB KQ1 Risk of Bias Assessment (Reference ID #)

Outcome:

Domain	Description	High Risk of Bias	Low Risk of Bias	Unclear Risk of Bias	Reviewer Assessment	Reviewer Comments
<i>Performance bias</i> Blinding (participants and personnel)	Described all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	Blinding was likely effective.	Not described in sufficient detail	High Low Unclear	
<i>Detection bias</i> Blinding (outcome assessment)	Described all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provided any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	Blinding was likely effective.	Not described in sufficient detail	High Low Unclear	
<i>Attrition bias</i> Incomplete outcome data	Described the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. Stated whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	Handling of incomplete outcome data was complete and unlikely to have produced bias	Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgment (e.g., number randomized not stated, no reasons for missing data provided)	High Low Unclear	

F. Annexe 6 : Check List Prisma

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			

Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

G. Annexe 7 : Biais de la méta-analyse

1. Le biais de publication

Il correspond au phénomène de publication sélective qui va fausser les conclusions que l'on peut tirer à partir uniquement d'une recherche des études publiées. Elle devient exhaustive si la recherche est complétée par les données résumées des essais non publiés. En effet il existe une prédominance essais positifs dans la littérature scientifique par rapport aux essais négatifs aboutissant moins souvent à une publication (162). Cette sélection peut entraîner en moyenne une surestimation de 15% de la taille de l'effet (163). Ce biais est minimisé par une sélection des articles ne se limitant pas aux données publiées sur une base de données (cf. Sélection des articles). Il est détecté par le tracé d'un funnel plot (cf. Test d'hétérogénéité).

2. Le biais des essais

Le biais des essais correspond à l'inclusion d'essais contenant une mauvaise validité intrinsèque. Si les informations sources sont potentiellement biaisées, le résultat de la méta-analyse l'est aussi. Pour éviter ce biais, il est nécessaire d'évaluer la qualité des essais eux-mêmes (cf. Evaluation des articles).

3. Les autres biais

- *Biais de langue*

Il constitue un biais dans la méta-analyse s'il n'est inclus que les essais publiés en anglais (cf. Sélection des articles).

- *Biais de multiples publications*

Les essais montrant un traitement très efficace peuvent être publiés plusieurs fois. Il nécessite donc d'être vigilant à une sélection adéquate des essais (cf. Sélection des articles).

H. Annexe 8 : Récapitulatifs des déficiences post AVC

Tableau 5 prévalence des déficiences suite à un AVC d'après (126)

Déficiences	Pourcentage à la phase chronique
Hémiplégie massive	27%
Difficultés pour marcher	48 à 60%
Déficit du membre supérieur	40%
Spasticité	17 à 46%
Troubles de la sensibilité	80%
Troubles de la déglutition	40%
Aphasie	23 à 33%
Déficit visuel	66%
Dépression	26% à 48%
Troubles du comportement	10%
Démence	20%
Douleur centrale	5 à 20%
Incontinence	15% à 30%
Etat de conscience minimale	11%
Héminégligence	18%
Syndrome dysexécutif	30-50%

I. Annexe 9 : Algorithme décisionnel des traitements de la spasticité

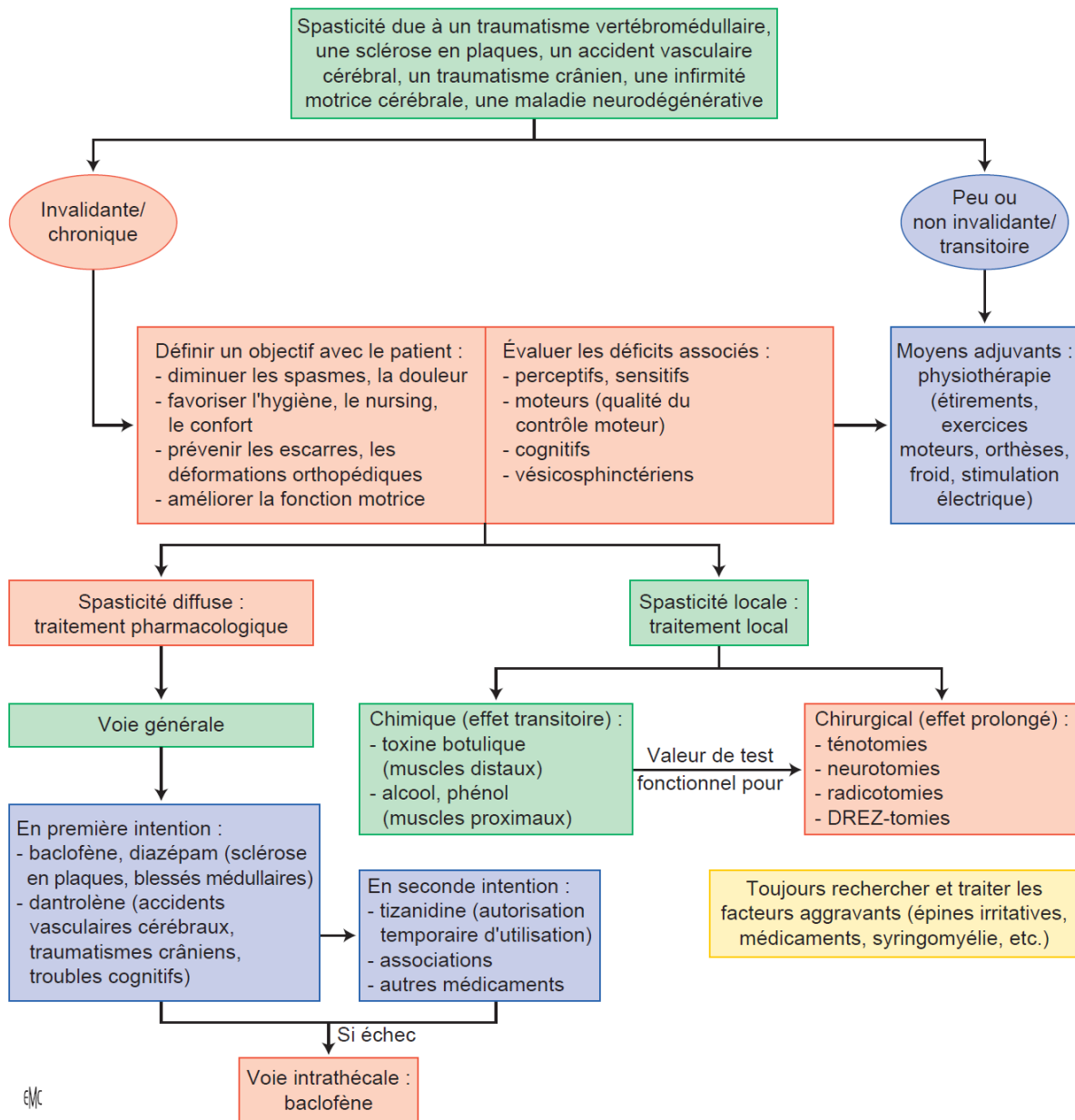


Figure 11: Algorithme décisionnel des traitements de la spasticité issu de « Spasticité musculaire : états des lieux et perspectives » par P. Le Cavornin dans l'encyclopédie médico-chirurgicale de médecine physique et réadaptation (127)

Échelle d'Ashworth modifiée (MAS : Modified Asworth Scale)

Préciser lors de la cotation, si l'on se réfère à la MAS (sur 4) c'est-à-dire de 0 à 4 : 0, 1, 1+, 2, 3, 4 ; ou à la MAS (sur 5) c'est-à-dire de 0 à 5 : 0, 1, 2, 3, 4, 5. Les 2 comportent 6 niveaux de cotation - par opposition à la première version d'Ashworth qui n'en comportait que 5 (0, 1, 2, 3, 4). L'une, MAS sur 5, permet la quantification alors que le niveau 1+ ne le permet pas.

MAS (sur 4)	MAS (sur 5)	Descriptif du niveau
0	0	Pas d'hypertonie
1	1	Légère hypertonie avec <i>stretch reflex</i> ou minime résistance en fin de course
1+	2	Hypertonie avec <i>stretch reflex</i> et résistance au cours de la première moitié de la course musculaire autorisée
2	3	Augmentation importante du tonus musculaire durant toute la course musculaire, mais le segment de membre reste facilement mobilisable
3	4	Augmentation considérable du tonus musculaire. Le mouvement passif est difficile
4	5	Hypertonie majeure. Mouvement passif impossible

Figure 12 Echelle d'Ashworth modifiée d'après Ashworth et Bohannon (128,129). Source COFEMER (164)

K. Annexe 11 : Les différentes toxines commerciales

Generic name (a)	Brand name	Toxin load/vial	Neurotoxin load by ELISA(b)	Presence of NAPs	Excipients		Biological activity	Nber Unit (c)/ pack
					HSA	other		
OnabotulinumtoxinA	Botox®	~5 ng(d)	0.73 ng	Yes (e)	500 µg	NaCl	mLD50 without added proteins or new bioassay (d,f)	100 AU
	Vistabel® Botox-Cosmetic®	2.5 ng	Nd		250 µg			50 AU
AbobotulinumtoxinA	Dysport®	4.35 ng (g)	3.24 ng	Yes (h)	125 µg	Lactose	mLD50 with added gelatin	500 SU
	Azzalure®	1.1 ng	Nd		125 µg			125 SU
IncobotulinumtoxinA	Xeomin®	0.6 ng(i)	0.44 ng	None	1000 µg	Sucrose	mLD50 with added serum albumin	100 MU
	Bocouture®	0.3 ng	Nd		1000 µg			50 MU
RimabotulinumtoxinB	Myobloc®	40–70 ng(j)	Nd	Yes	500 µg/ml	NaCl Na succinate (pH 5.6)	mLD50	5000 U/ml

Figure 13 Toxines commerciales A et leur différentes caractéristiques, tableau résumé de B. Poulain issu du livre « anatomy & botulinum toxin injections » (135)