

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2008

MEMOIRE pour l'obtention du
DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
EN OTO RHINO LARYNGOLOGIE

Présenté le 25 avril 2008 à Angers par
Renaud BREHERET

**Traitement du bavage par injection
échoguidée de toxine botulique**

Président: Monsieur le Professeur KLOSSEK (Poitiers)

Membres du jury:

Monsieur le Professeur DUBIN (Angers)

Monsieur le Professeur MARIANOWSKI (Brest)

Monsieur le Professeur BORDURE (Nantes)

Monsieur le Professeur MALARD (Nantes)

Monsieur le Professeur DUFOUR (Poitiers)

Monsieur le Professeur LECLECH (Rennes)

Monsieur le Professeur GODEY (Rennes)

Monsieur le Professeur BEUTTER (Tours)

Monsieur le Professeur ROBIER (Tours)

PLAN

I. Introduction

II. La toxine botulique

1. Pharmacologie
2. Indications
3. Effets indésirables
4. Contre-indications

III. Physiopathologie de la sialorrhée

1. Physiologie de la salivation
 - a. Les glandes salivaires
 - b. Vascularisation et innervation
 - c. Constitution et fonction de la salive
 - d. Contrôle de la sécrétion salivaire
2. Mécanismes du bavage
 - a. Etiologies
 - b. Complications du bavage
3. Traitements proposés
 - a. Traitement comportemental
 - b. Traitement médical
 - c. Traitement chirurgical
 - d. Traitement par injection de toxine botulique
 - e. Indications
 - f. Evaluation du traitement

IV. Pathologies en cause dans le bavage

1. La sclérose latérale amyotrophique
 - a. Définition
 - b. Diagnostic clinique et para clinique
 - c. Atteinte bulbaire de la SLA
2. La maladie de Parkinson
 - a. Définition
 - b. Le bavage dans la maladie de Parkinson
3. L'infirmité motrice cérébrale

V. Matériels et méthodes: Evaluation de l'efficacité de l'injection de toxine botulique chez les patients de la série du CHU d'Angers

1. Les patients
2. Les pathologies traitées
3. Techniques d'injection et protocoles
4. Evaluation de l'efficacité

VI. Résultats

1. Résultats dans la SLA
2. Résultats dans la maladie de Parkinson

3. Résultats dans l'infirmité motrice cérébrale
4. Résultats dans la maladie de Steinert
5. Résultats chez le traumatisé crânien ou après AVC
6. Résultats dans les séquelles chirurgicales
7. Résultats des injections secondaires
8. Résultats en fonction des protocoles utilisés

VII- Discussion

VIII- Conclusion

Annexe

Bibliographie

ORL ANGLAIS

I. Introduction

Le terme sialorrhée désigne une salivation trop abondante, il paraît donc plus judicieux de parler de bavage chez les patients présentant une incontinence orale de salive, liée à une pathologie neurologique. Ce symptôme, défini comme étant l'écoulement de salive au-delà des lèvres, est en effet plus lié à des troubles de la déglutition et des atteintes posturales, qu'à une production excessive de salive[1]. Il est à l'origine d'une morbidité psychosociale par la dégradation de l'apparence physique qu'il entraîne.

Le bavage est retrouvé chez l'adulte dans les atteintes neurologiques telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson, les séquelles d'accident vasculaire cérébral ou de chirurgie cérébrale et les traumatismes crâniens. Chez l'enfant, on le décrit dans l'infirmité motrice et cérébrale (33% des patients atteints d'IMC présentent un bavage), le syndrome de Rett, l'épilepsie et les séquelles neurologiques des complications néonatales. Enfin le bavage peut être lié aux diverses séquelles chirurgicales, carcinologiques ou non.

Les traitements proposés sont l'utilisation des anticholinergiques par voie systémique et le traitement chirurgical (exérèse de glande salivaire, ligature de canaux excréteurs salivaires ou transpositions de canaux). Depuis 1997, il est aussi proposé d'injecter de la toxine botulique dans les glandes sous-maxillaires et parotides. Il est communément reconnu que l'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires principales est le traitement de choix du bavage chez les patients parkinsoniens.[2]

L'objet de ce mémoire est d'évaluer l'efficacité du traitement du bavage par l'injection écho guidée dans les glandes salivaires de toxine botulique (BOTOX®), chez les patients traités et suivis au CHU d'Angers, et de confronter ces données à celles de la littérature.

II. La toxine botulique

1. Pharmacologie

La toxine botulique est un polypeptide de 150 KDa sécrétée par *Clostridium botulinum*, la bactérie responsable du botulisme[3]. Cette toxi-infection alimentaire est généralement contractée lors de la consommation de conserves avariées. Cette protéine possède des propriétés neurotoxiques qui en font le plus puissant poison connu (40 000 000 de fois plus que le cyanure). On distingue sept types de *Clostridium botulinum* qui diffèrent par les propriétés antigéniques des toxines qu'elles produisent (A, B, C, D, E, F et G). Ces 7 toxinotypes sont associés à des protéines non toxiques (ANTPs ou hémagglutinine). Le botulisme humain est associé aux types A, B et E et exceptionnellement aux types C et F alors que les types C et D sont essentiellement responsables du botulisme animal. Le botulisme de type A est le plus grave et est souvent mortel car la toxine correspondante est la plus active de toutes les toxines. Actuellement, seuls deux sérotypes sont utilisés en thérapie, ce sont les toxines de type A et de type B.

Sur le plan pharmacologique, la toxine botulique inhibe la libération de l'acétylcholine au niveau de la synapse neuromusculaire ou plaque motrice et au niveau du système parasympathique. Il s'ensuit ainsi une faiblesse musculaire localisée, recherchée en thérapeutique. La toxine botulique agit au niveau de la fusion des vésicules d'acétylcholine avec la membrane de la cellule nerveuse pré-synaptique en agissant sur le complexe SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*). Le complexe SNARE permet la fusion entre la vésicule et la membrane pré-synaptique. Ainsi les récepteurs à acétylcholine des cellules musculaires restent vides et les muscles n'entrent plus en contraction.

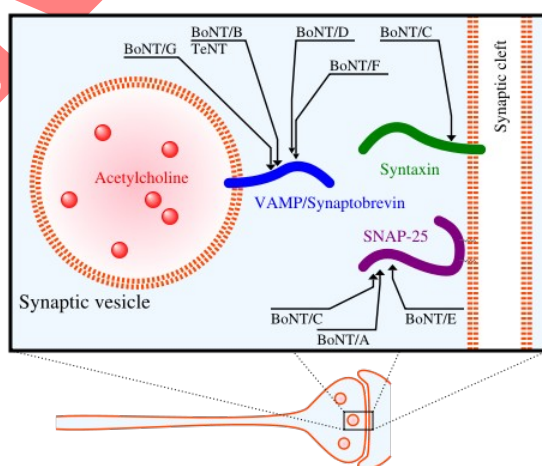


Figure 1: Sites d'action des toxinotypes au niveau du complexe SNARE [4]

Après inhibition, le blocage est définitif mais il existe une repousse axonale qui débute dans un délai de deux jours et de nouvelles synapses semblent opérationnelles en huit à dix semaines. Ce délai explique la durée d'action de la toxine et l'épuisement de son efficacité.

Il existe différentes formes de commercialisation, référencées dans le tableau ci-dessous:

	BOTOX	DYSPO	VISTABEL	NEUROBLOC
	type A	type A	type A	type B
Laboratoire	Laboratoire Allergan	Laboratoire BEAUFOUR IPSEN Pharma	Laboratoire Allergan	Zeneus pharma
Forme galénique	Lyophilisat	Lyophilisat	Lyophilisat	Solution
Conditionnement	50 ou 100 unités Allergan	500 unités Speywood	4 unités Allergan	5000 unités/mL
Activité intrinsèque	20,8 mU*/ng de toxine	40 mU/ng	20,8 mU*/ng	
Indications de l'AMM	Troubles de l'oculomotricité Blépharospasme Hémispasme facial Torticolis spasmodique Déformation dynamique du pied en équin	Blépharospasme Hémispasme facial Torticolis spasmodique Spasticité du membre supérieur post AVC Déformation dynamique du pied en équin	correction des rides verticales intersourcilières	

Tableau 1: Commercialisation de la toxine botulique

*1 mU= mousse unit (dose létale 50 pour un groupe de 20 souris) = 1 unité Speywood = 1 unité Allergan

2. Indications

Les applications de la toxine botulique sont nombreuses et résumées dans le tableau ci-dessous.[5]

<u>Dystonies</u> Dystonies cervicales (torticolis spasmodique) Blépharospasme Syndrome de Meige Crampe des écrivains Dystonies oromandibulaires	<u>Douleurs</u> Céphalées de tension Migraines Lombalgies Tennis Elbow Douleurs post-opératoires Fibromyalgie Syndromes myofaciaux
Syndrome hémifacial	Tics, bruxisme, bégaiement
<u>Tremblements</u> Parkinsonien Essentiel	Spasticité du membre supérieur
<u>Troubles végétatifs</u> Hyperhydrose (hypersudation) focale Syndrome de Frey Hypersalivation et bavage	<u>Urologie</u> Dyssynergies sphinctériennes Hyperactivité vésicale Vaginisme
<u>Gastroentérologie</u> Achalasia Hyperactivité et spasme du sphincter oesophagien Fissures anales Anismus, spasticité anale	<u>Ophthalmologie</u> Strabisme Nystagmus Orbitopathie endocrinienne Ptosis thérapeutique protecteur Larmolement
<u>Esthétique</u> Rides du front, de la glabella, péri-orbitaires, de la région naso-labiale et rides du cou	<u>Otorhinolaryngologie</u> Rhinorrhée (méchage Mérocel® + toxine) Sialorrhée, bavage Fistules salivaires (post-parotidectomie)[6] Sialocèle Dysphonies spasmodiques Séquelles chirurgicales

Tableau 2: Indications de la toxine botulique

3. Effets indésirables[3]

Ils sont proportionnels à la dose administrée. Sur le plan systémique, on peut relever une asthénie sans signe objectif ou un syndrome pseudo-grippal. L'injection peut également dévoiler un syndrome de Lambert-Eaton (dysfonctionnement de la jonction neuro-musculaire de type présynaptique) qui est donc une contre-indication à l'injection de toxine botulique.

Les injections répétées de toxine peuvent entraîner une résistance immunologique par production d'anticorps antitoxine[7]. Cette sensibilisation existe chez environ 3 à 10% des patients et est favorisée si:

- l'injection est de plus de 100 mU de BOTOX® ou de 300 mU de DYSPORT® par séance
- l'intervalle entre deux séances d'injection est inférieur à 3 mois

Enfin, on relève les complications liées à l'injection elle-même: hématome, infection locale, diffusion aux muscles voisins, douleur locale.

4. Contre-indications

Les contre-indications officielles de l'injection de toxine botulique sont la myasthénie dont le syndrome de Lambert-Eaton et l'allaitement. Cependant, on doit y ajouter la grossesse en l'absence de donnée sur les risques tératogènes.

III. Physiopathologie de la sialorrhée

1. Physiologie de la salivation

La sécrétion salivaire quotidienne est de 0,75 à 1,5 L par jour. Celle-ci est assurée pour 95% par les glandes salivaires principales exocrines que sont les parotides et les glandes sous-maxillaires et pour 5% par les glandes sublinguales et les glandes salivaires accessoires de la muqueuse oropharyngée. Seules les glandes parotides et sous-maxillaires sont concernées par les injections de toxine botulique.

a. Les glandes salivaires

La glande parotide est la plus volumineuse des glandes salivaires. Elle est située en arrière de la branche montante de la mandibule. Son poids est en moyenne de 25 grammes. Elle se compose de deux lobes, l'un superficiel, l'autre profond. Entre les deux lobes circule le paquet vasculo-nerveux comprenant le nerf facial et les artères et veines nourricières de la glande. Il existe un prolongement interne ou pharyngé, ainsi qu'un prolongement antérieur ou prolongement molaire.

Le canal de Sténon est le canal excréteur de la glande parotide. Il prend naissance dans le bassinot de la glande et se dirige en avant le long du muscle masséter, puis traverse en dedans le buccinateur pour venir s'aboucher en regard de la première molaire supérieure.

La glande sous-mandibulaire ou sous-maxillaire est située dans la partie latérale de la région sus-hyoïdienne et occupe la dépression anguleuse comprise entre la face interne de la mandibule d'une part, les muscles sus-hyoïdiens et la base de la langue d'autre part. De taille variable, elle est souvent comparée à une amande grossièrement triangulaire à base postérieure. Elle pèse environ 7 grammes. Le canal excréteur de la glande s'appelle le canal de Wharton ou canal sous-mandibulaire. Sa longueur est d'environ 4 à 5 cm, pour un diamètre de 1 à 2 mm. Il se termine au niveau de la caroncule sous le frein de langue en ayant cheminé en dedans du muscle mylo-hyoïdien

La glande sub-linguale se situe entre la mandibule et la base de la langue, de part et d'autre du frein lingual. Son canal excréteur s'abouche au niveau de la papille sublinguale, en dehors de la caroncule.

b. Vascularisation et innervation

La vascularisation artérielle des glandes salivaires est assurée par différentes branches de la carotide externe (artère faciale et linguale). Le retour veineux est assuré par les veines faciales puis jugulaires internes.

Le contrôle de la sécrétion salivaire est sous la dépendance des deux divisions ortho- et parasymphatique du système nerveux autonome. Leur action est complémentaire au niveau de la salivation et non antagoniste. La figure 3 représente cette innervation.

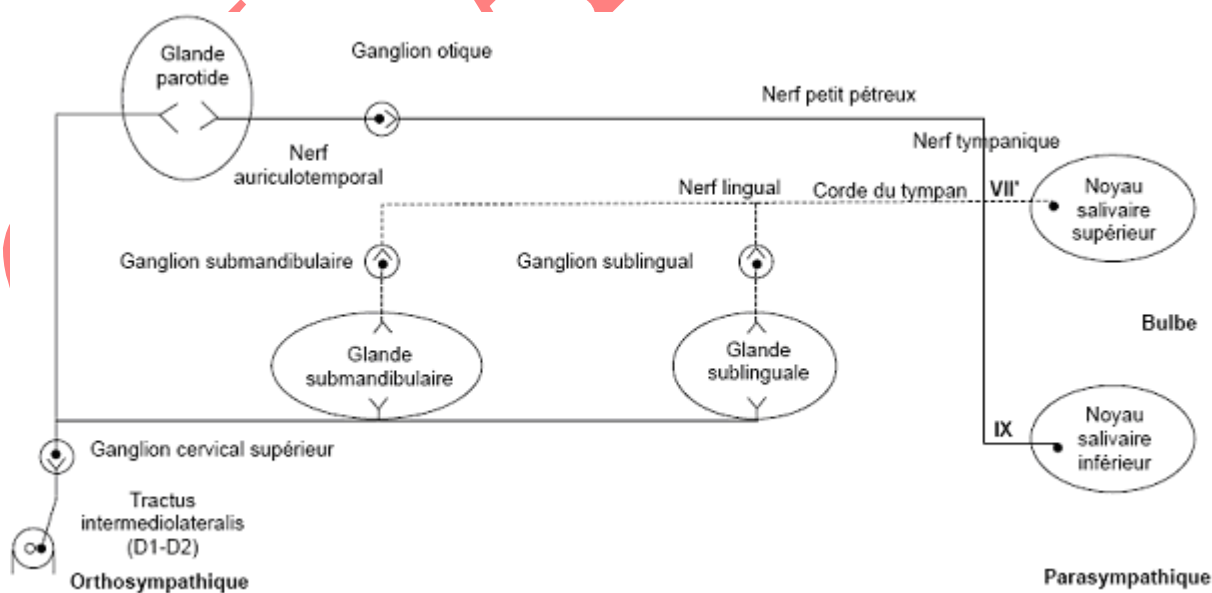


Figure 2: Représentation schématique de l'innervation des glandes salivaires principales

Au niveau des glandes, les fibres nerveuses innervent les cellules acineuses glandulaires, les cellules myoépithéliales responsables de l'excrétion et les vaisseaux sanguins.

La sécrétion salivaire varie en fonction de l'hydratation du sujet et du nycthémère. Ces variations de sécrétion salivaire sont représentées dans le tableau ci-dessous.

	Sécrétion de repos	Sécrétion stimulée acide (gustation)	Sécrétion stimulée mécanique (mastication)	Sécrétion au cours du sommeil
Glandes sous-mandibulaires	70%	60%	30%	45-80%
Glandes parotides	20%	31%	60%	0%
Glandes sublinguales	5%	3%	5%	10%

Tableau 3 : Répartition de la sécrétion salivaire

c. Constitution et fonctions de la salive.

La salive est le résultat de l'excrétion des différentes glandes salivaires. S'y ajoutent le fluide gingival et de nombreux électrolytes d'origine plasmatique. Son pH varie entre 6,7 et 8,5. Elle est composée de 99% d'eau et les 1% restants sont constitués de protéines:

- amylase salivaire (digestion des glucides)
- lysosyme (inhibe l'agrégation des streptocoques et la fermentation du glucose)
- collagénase, kallicréines, lipases
- mucine (confère le pouvoir lubrifiant de la salive)
- immunoglobulines (Ig A surtout)

Le rôle de la salive est multiple: fonction digestive, protectrice, excrétrice et endocrinienne. Elle facilite la formation du bol alimentaire ainsi que la déglutition par son pouvoir lubrifiant. Elle joue également un rôle dans la gustation en solubilisant les substances sapides. La fonction digestive est assurée par l'amylase, la lipase et les différentes protéases. La salive assure également la protection de la muqueuse buccale et des dents. (Dessèchement, toxiques, enzymes bactériennes)

d. Contrôle de la sécrétion salivaire

La sécrétion salivaire est déclenchée par la fixation de neurotransmetteur libéré par les axones des neurones des fibres des systèmes parasympathique et

sympathique. Celui du système parasympathique, l'acétylcholine, se fixe sur des récepteurs muscariniques. Celui du système sympathique, la noradrenaline, se fixe sur des récepteurs adrénergiques alpha et beta. Si toutes les cellules acineuses salivaires semblent posséder des récepteurs muscariniques sur leurs membranes, il existe une grande variabilité des récepteurs adrénergiques. Il est admis que le système parasympathique déclenche une salivation abondante et aqueuse alors que le système sympathique stimule une salivation peu abondante mais visqueuse car riche en protéine.

Le système nerveux autonome est stimulé par des fibres périphériques et centrales. L'arc antérieur a pour afférence des fibres allant des 2/3 antérieurs de la langue au noyau salivaire supérieur, via le nerf lingual, la corde du tympan, le nerf facial, le VII bis et des fibres de l'ensemble du territoire du trijumeau. L'arc postérieur transmet des stimulations du 1/3 postérieur de la langue au noyau salivaire inférieur via le nerf glosso-pharyngien.

Enfin, la sécrétion salivaire est contrôlée par des hormones: post-hypophysaire antidiurétique (ADH) qui réduit le flux salivaire et l'aldostérone (minéralocorticoïde) qui favorise l'excrétion salivaire du potassium et la rétention de sodium.

2. Mécanismes du bavage

a. Etiologies

Le bavage peut être dû à l'incontinence orale de la salive sécrétée en quantité et qualité normale, associée à des troubles de déglutition. L'hypersécrétion salivaire (sialorrhée) n'est normalement pas une cause de bavage si les fonctions de continence orale et de déglutition ne sont pas atteintes. Ces causes d'hypersialorrhée sont les caries dentaires, toute infection de la cavité buccale, la rage, les traitements neuroleptiques, et anticonvulsivants.

Les étiologies du bavage sont les atteintes neurologiques telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson, les séquelles d'accident vasculaire cérébral ou de chirurgie cérébrale et les traumatisme crâniens. Chez l'enfant, on les décrit dans l'infirmité motrice et cérébrale, le syndrome de Rett (trouble grave et global du développement d'origine génique), l'épilepsie et les séquelles neurologiques des complications néonatales. Puis on retrouve les anomalies anatomiques: macroglossie, trouble de l'articulé dentaire et séquelles chirurgicales.

b. Complications du bavage

Il entraîne de nombreuses complications, d'abord physiques, représentées par les phénomènes de macération péri-orale, de surinfections et de déshydratation. Mais ce sont surtout les complications psychosociales qui dominent la gêne des patients: détérioration de l'image corporelle, isolement, rejet, difficulté d'intégration au groupe et enfin le bavage peut entraîner des difficultés éducatives (ordinateur, livres).

3. Traitements proposés

Différents traitements sont proposés au patient atteint de bavage[1, 8]. Ils doivent être mis en place par une équipe pluridisciplinaire incluant le médecin généraliste, premier observateur du trouble et de ses répercussions. Les orthophonistes, ergothérapeutes et kinésithérapeutes travaillent avec le patient pour améliorer la déglutition et adapter la posture (maintien de la tête dans le fauteuil par exemple).

a. Traitement comportemental

- Biofeedback: le patient s'entraîne à associer un comportement avec un signal (exemple: sensation humide péri-orale: essuyage)
- Renforcement positif et négatif: le soignant demande au patient de ne pas baver ou de s'essuyer le visage
- Acupuncture, ergothérapie
- Kinésithérapie orale

b. Traitement médical

Les traitements anticholinergiques (atropine)[9] et la scopolamine sont efficaces mais contre-indiqués en cas de glaucome, d'uropathie obstructive et de myasthénie. La scopolamine est un parasympatholytique de type atropinique qui agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine et des autres agonistes muscariniques. Ces traitements sont disponibles sous forme de patches de scopolamine ou de gouttes d'atropine, appliquées par voie sublinguale. Leur efficacité est reconnue mais limitée. La radiothérapie a également été proposée chez les sujets âgés, contre-indiqués au traitement oral ou à la chirurgie.

c. Traitement chirurgical

L'exérèse des glandes salivaires principales, la ligature ou la transposition des canaux salivaires sont des traitements efficaces et définitifs. La dénervation

parotidienne comme traitement chirurgical du bavage a également été décrite (neurectomie du nerf de Jacobson par voie du conduit). Ces solutions lourdes (anesthésie générale) et invasives sont proposées en dernière intention.

d. Traitement par injection de toxine botulique

Comme nous l'avons vu, la toxine botulique bloque les synapses neuromusculaires du système parasympathique, médié par l'acétylcholine et responsable de la stimulation de la sécrétion salivaire. Ces injections sont indiquées chez les patients se plaignant de bavage et en cas d'échec des traitements médicaux ou comportementaux.

e. Indications

L'indication des injections de toxine botulique repose sur la gêne entraînée par les phénomènes de bavage et les difficultés psychosociales qu'il engendre. Plus rarement, elles peuvent être indiquées lors de l'encombrement des voies aéro-digestives supérieures lié aux troubles de la déglutition.

Le schéma thérapeutique doit débiter par l'évaluation du bavage et la recherche de ses étiologies. Initialement il faudra savoir réaliser un traitement pluridisciplinaire et favoriser les traitements comportementaux comme décrits ci-dessus. Le traitement médicamenteux sera proposé devant leur inefficacité. En cas d'échec de celui-ci, il est reconnu que le premier traitement interventionnel devra être l'injection de toxine botulique[1], les traitements chirurgicaux irréversibles ne devant être utilisés qu'en dernier recours.

f. Evaluation du traitement

Selon les auteurs, différentes méthodes d'évaluation de l'efficacité de l'injection sont décrites.

- Les méthodes objectives sont basées sur la quantification de la réduction du flux salivaire via la sialométrie, qui peut-être réalisée par:
 - Cathétérisme des glandes salivaires
 - Aspiration salivaire
 - Recueil salivaire par des cotons et pesage
 - Comptage du nombre de mouchoirs en papier / jour

- Recueil de la salive par un récipient fixé au menton
- Compte mécanique des gestes d'essuyage
- Scintigraphie métabolique des glandes salivaires
 - Les évaluations subjectives sont basées sur l'interrogatoire du patient, de ses proches et des soignants :
- Questionnaires variés
- Effets secondaires ressentis
- Echelle visuelle analogique
- Teacher drooling scale ou TDS
 - 1: pas de bavage
 - 2: bavage peu fréquent, petite quantité
 - 3: bavage occasionnel, intermittent toute la journée
 - 4: bavage fréquent, non profus
 - 5: bavage constant, toujours humide
- Questionnaire de qualité de vie
 - Pas d'amélioration noté 0
 - Légère amélioration notée de 1 à 33%
 - Amélioration modérée de 34 à 66%
 - Amélioration importante de 67 à 100%
- Drooling quotient ou DQ
 - DQ= nombre d'épisodes de bavage en 10 minutes
- Drooling rating scale ou DRS ou **Drooling Severity and Frequency Score (DSFS)[10]**
 - Sévérité notée sur 5 points
 - 1: sec
 - 2: bavage peu important, lèvres mouillées
 - 3: bavage modéré, lèvres et menton humides
 - 4: bavage sévère, vêtements mouillés
 - 5: bavage profus, objets environnants mouillés
 - Fréquence notée sur 4 points
 - 1: jamais
 - 2: occasionnellement
 - 3: fréquemment
 - 4: constamment

IV. Pathologies en cause dans la sialorrhée

1. La sclérose latérale amyotrophique

a. Définition

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative touchant l'adulte entre 50 et 60 ans. Sa prévalence est de 5 pour 100 000 habitants et son incidence est de 2 pour 100 000 par an. En France, on estime qu'il y aurait 8000 personnes atteintes et 2 à 3 cas diagnostiqués chaque jour. Elle se caractérise par la disparition progressive des motoneurons de la corne antérieure de la moelle et du bulbe rachidien, entraînant une dégénérescence des voies pyramidales (motricité volontaire).

b. Diagnostic clinique et para clinique

Il existe trois formes de début:

- forme spinale postérieure avec atteinte d'un membre
- forme bulbaire avec atteinte de la fonction phonatoire et de la fonction de déglutition
- forme variable: atteinte spinale, bulbaire, pseudo-bulbaire, en proportion plus ou moins grande

Le diagnostic clinique repose sur la recherche des signes d'atteinte des motoneurons spinaux et bulbaires et de leur évolution:

- fasciculations, crampes
- parésie ou paralysie avec amyotrophie (syndrome pyramidal)
- hypertonie, spasticité
- hyper-réflexie ostéo-tendineuse

Le diagnostic para clinique est basé sur l'électromyographie qui confirme l'atteinte du motoneurone périphérique. La biologie et l'imagerie n'ont d'intérêt que pour le diagnostic différentiel.

Le pronostic de cette pathologie est mauvais avec une moyenne de survie à peine supérieure à 3 ans.

c. Atteinte bulbaire de la SLA

Cette forme associe des troubles de la phonation et de la déglutition révélant la maladie ou compliquant une forme spinale. Elle est responsable d'une paralysie labio- glosso- pharyngo- laryngée progressive, bilatérale mais asymétrique, à l'origine même du bavage.

-Atteinte du XII

Le nerf grand hypoglosse innerve les muscles de la langue et les muscles sous hyoïdiens par sa branche descendante. Il possède donc un rôle capital dans la physiologie de la déglutition:

- lors du temps buccal, il permet la rétropulsion du bol alimentaire grâce à l'innervation linguale.

- lors du temps pharyngé, il assure l'élévation du larynx (muscles infra hyoïdiens) sous la base de langue, permettant la protection des voies respiratoires et l'ouverture passive de la bouche oesophagienne.

L'atteinte du XII est précoce dans la SLA et participe au bavage via les troubles de la déglutition qu'elle entraîne.

Cliniquement, on retrouve des fasciculations linguales et une amyotrophie.

- Atteinte du VII

Le nerf facial participe à la continence orale de la salive, en innervant les muscles de la face et en particulier les muscles orbiculaires des lèvres. Son atteinte dans la SLA est également précoce.

- Atteinte du X

Le nerf vague innerve la majorité des muscles du voile du palais, les constricteurs du pharynx et les muscles intrinsèques du larynx (nerf récurrent). Son atteinte, plus tardive dans la SLA, est donc à l'origine de fausses routes dues:

- au défaut de contention des liquides lors de la phase buccale, par atteinte du muscle palato-glosse
- à la diminution du péristaltisme pharyngé (muscles constricteurs) avec allongement du temps pharyngé et stase salivaire et alimentaire
- au défaut de fermeture du plan cordal lors du temps pharyngé

- Atteinte du V

L'atteinte finale du nerf trijumeau dans la SLA est à l'origine d'une paralysie des muscles masticateurs et d'une "chute" de la mandibule aggravant le bavage.

- Atteinte de la musculature cervicale

Elle est à l'origine d'une chute de la tête en avant par paralysie des muscles extenseurs de la nuque aggravant l'incontinence orale de la salive.

2. La maladie de Parkinson

a. Définition

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique dégénérative dont l'âge de début se situe vers 60 ans. Sa prévalence est de 8 pour 1000 habitants âgés de 65 à 69 ans. L'atteinte neurologique est due à la perte progressive des neurones du système dopaminergique du locus niger. Le diagnostic est porté devant une triade clinique: tremblement de repos, akinésie et rigidité plastique.

b. Le bavage dans la maladie de Parkinson

Il est très fréquent puisqu'il touche 78% des patients [10]. Il est dû, comme dans la SLA, aux troubles de la déglutition liés à la dégénérescence neuronale :

- Défaut de continence labiale
- Défaut d'initiation orale de la déglutition (akinésie bucco linguale) et accumulation salivaire
- Défaut d'initiation pharyngée de la déglutition

3. L'infirmité motrice cérébrale

Le bavage est retrouvé selon les études chez 10 à 38 % des enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale [11]. Les mécanismes semblent être l'insuffisance des coordinations motrices orofaciales, palato-linguales et des muscles du cou, associée à des troubles de la concentration et de la posture (ouverture constante de la bouche, flexion antérieure cervicale). Il en résulte une stagnation salivaire dans la partie antérieure de la cavité buccale à l'origine du bavage, sans réelle hypersalivation. Cette "perte" salivaire semble accrue lors des activités.

V. Matériels et méthodes: Evaluation de l'efficacité de l'injection de toxine botulique chez les patients de la série du CHU d'Angers

Au CHU d'Angers, la toxine botulique est utilisée dans le traitement du bavage depuis mai 2002. Depuis cette date jusqu'à février 2008, 70 patients ont ainsi été traités.

1. Les patients

70 patients, âgés de 1 à 84 ans, ont bénéficié du traitement, certains ayant été injectés à plusieurs reprises. Il a été réalisé 111 séances au total chez 29 femmes et 41 hommes.

2. Les pathologies traitées

Les pathologies les plus fréquemment traitées par injection de toxine botulique sont la sclérose latérale amyotrophique (25 patients soit 36% des patients traités), la maladie de Parkinson (14 patients soit 20%) et l'infirmité motrice et cérébrale (15 patients soit 21,5%). Les causes d'IMC retrouvées dans la série en dehors des étiologies néonatales sont le syndrome de Rett, l'encéphalopathie convulsivante et les tumeurs cérébrales. Les patients traités pour séquelles chirurgicales avaient été opérés d'une pharyngo-laryngectomie totale circulaire pour deux d'entre eux, d'une laryngectomie supra-cricoïdienne pour deux patients et d'une laryngectomie supra-glottique pour un patient. Les patients traités ont un âge compris entre 1 et 84 ans. La plupart des patients ont bénéficié d'une seule injection (65%), et 24% en ont eu une deuxième. Le tableau 4 résume ces données.

Pathologies	N patients	%	Ages	F/H	Nombre total d'injections				
					1	2	3	4	5
SLA	25	36%	[42-81]	17/8	20	4	1	0	0
Parkinson	14	20%	[53-82]	4/10	5	7	2	0	0
IMC	15	21,5%	[1-40]	5/10	7	3	3	2	0
Maladie de Steinert	2	2,5%	[36-67]	0/2	1	0	0	0	1
Traumatismes crâniens ou AVC	9	13%	[17-84]	2/7	6	3	0	0	0

Séquelles chir.	5	7%	[55-69]	1/4	4	0	1	0	0
	70 patients		[1-84]	29/41	43	17	7	2	1

Tableau 4: Série des 70 patients traités à Angers

3. Techniques d'injection et protocoles

Dans le service, seule la toxine de type A (Botox®) a été utilisée pour ces injections. En fonction des patients et de la période à laquelle ces injections ont été réalisées, sept différents protocoles ont été appliqués.

Durant une première période (mai 2002 à avril 2003), il n'a été utilisé qu'un seul protocole correspondant au numéro 5. Celui-ci s'avérant peu efficace, d'autres protocoles ont été mis en place:

	Protocole 0	Protocole 1	Protocole 2	Protocole 3	Protocole 4	Protocole 5	Protocole 6
Dilution	100 mU/2mL	100 mU/2mL	100 mU/2mL	100 mU/2mL	50 mU/2mL	100 mU/1mL	100mU/2mL
Parotide	1 site x 20 mU	1site x 30 mU	2 sites x 15 mU	1 site x 20 mU	2 sites x 7.5 mU	2 sites x 20 mU	1 site x 25 mU
Sous-maxillaire	1 site x 30 mU	1 site x 20 mU	1 site x 20 mU	2 sites x 15 mU	1 site x 10 mU	1 site x 10 mU	1 site x 25 mU

Tableau 5: Protocoles d'injection utilisés au CHU d'Angers

Les protocoles d'injection ont été créés selon les résultats obtenus initialement. La dose totale de toxine injectée a toujours été de 100 mU. C'est le nombre d'injection par glande et la dilution des 100 mU qui a été modifiée selon les protocoles.

Concernant les protocoles réalisés chez les enfants, la dose était fonction du poids, elle était de de 5 mU/Kg sans dépasser 100 mU au total.

L'injection de toxine botulique nécessite le matériel suivant:

- 1 ampoule de 20 mL de solution de chlorure de sodium à 0.9%
- 1 seringue de 2 mL pour la reconstitution du BOTOX®
- 1 seringue de 1 mL pour l'injection
- 1 aiguille d'injection sous-cutanée de type Anestago® (perforations latérales)
- solution de chlorexidine aqueuse

Après désinfection cutanée, les glandes salivaires sont repérées en échographie et leurs volumes analysés. L'injection de la toxine est réalisée par voie transcutanée directement dans la glande, la bonne position de l'aiguille étant vérifiée par l'échographiste. L'injection est parfaitement visualisée par l'apparition d'une zone hypoéchogène avec un renforcement postérieur au sein de la glande. L'aiguille est retirée et la glande massée afin de faciliter la diffusion de la toxine.

Il est important de noter que tous les patients ou leurs tuteurs légaux ont été informés de l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché du Botox® dans le cadre du traitement du bavage et qu'ils en ont accepté le principe et les risques.

4. Evaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité des injections a été réalisée par un interrogatoire téléphonique systématique du patient si possible ou d'un proche, 6 à 8 semaines après l'injection. Les questions posées portaient sur la variation du nombre de mouchoirs utilisés pour l'essuyage du patient, sur la nécessité de changer de vêtements, sur la variation du degré de confort, sur le désir de bénéficier d'une nouvelle injection ou non, et au total sur l'efficacité ressentie par le malade et/ou son entourage. C'est en fonction de cet interrogatoire qu'un barème a été fixé:

0: inefficace, efficacité nulle

1: efficacité partielle (persistance d'un bavage minime, amélioration partielle de la qualité de vie, amélioration insuffisante par rapport aux espoirs du patient)

2: très efficace: disparition du bavage et de la gêne ressentie par le patient

3: inconnue (patient décédé ou perdu de vue)

4: efficacité brève (<1mois)

VI. Résultats de la série angevine

La figure 3 et le tableau 6 présentent la répartition des 70 patients dans les différents protocoles d'injection. La figure 4 représente l'efficacité globale des injections, quelque soit le protocole. Enfin, est représentée l'efficacité des injections en fonction des protocoles utilisés.

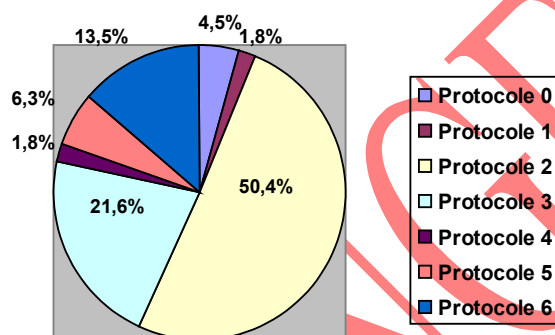


Figure 3: Répartition des 70 patients dans les 7 protocoles d'injection

Protocole d'injection	Nombre injections	% des injections	Doses de toxine
0	5	4,5%	P 20 U SM 30 U
1	2	1,8%	P 30 U SM 20 U
2	56	50,4%	P 2x15 U SM 20 U
3	24	21,6%	P 20 U SM 2x15 U
4	2	1,8%	P 2x7.5 U SM 10 U
5	7	6,3%	P 2x20 U SM 10 U
6	15	13,5%	P 25 U SM 25 U

Tableau 6: Répartition des 70 patients dans les 7 protocoles d'injection

P=parotide SM= sous-maxillaire

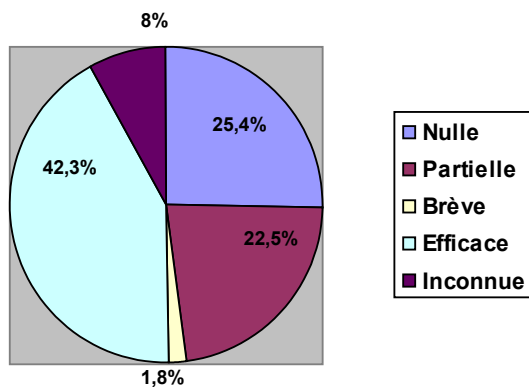


Figure 4: Efficacité des 111 injections

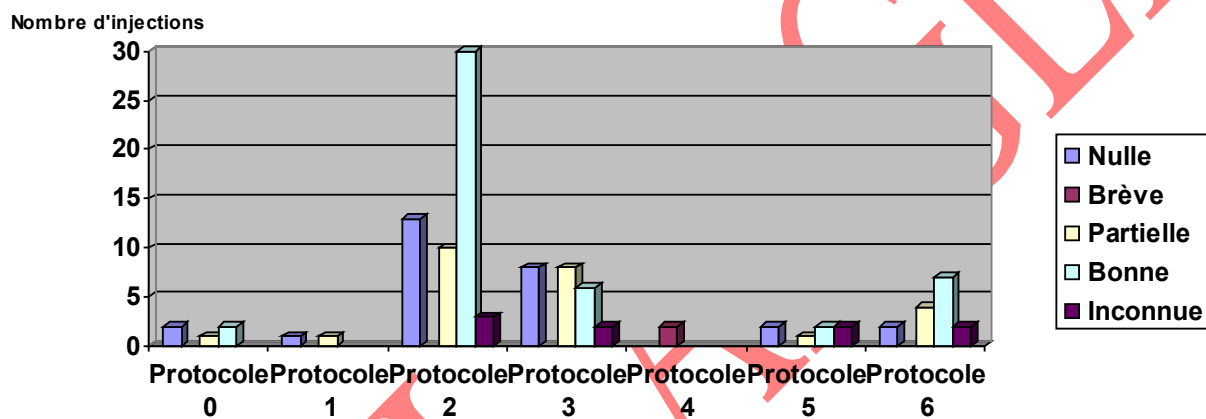


Figure 5: Efficacité en fonction du protocole d'injection

Efficacité	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Total
Nulle	40%	50%	23%	33%		28%	13%	28 (25,4%)
Brève					100%			2 (1,8%)
Partielle	20%	50%	18%	33%		16%	27%	25 (22,5%)
Bonne	40%		54%	25%		28%	46%	47 (42,3%)
Inconnue			5%	8%		28%	13%	9 (8%)
N séances	5	2	56	24	2	7	15	111

Tableau 7: Efficacité en fonction du protocole d'injection

1. Résultats dans la SLA

25 patients atteints de SLA ont bénéficié du traitement. L'âge moyen d'injection dans ce groupe est de 63,2 ans et le sex ratio de 17 femmes pour 8 hommes. Leur répartition dans les protocoles est représentée ci-dessous.

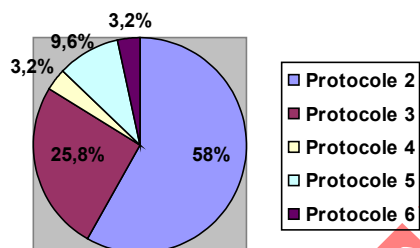


Figure 6: Répartition des protocoles dans le groupe SLA

Pour chaque protocole, l'efficacité est représentée en fonction du nombre d'injections.

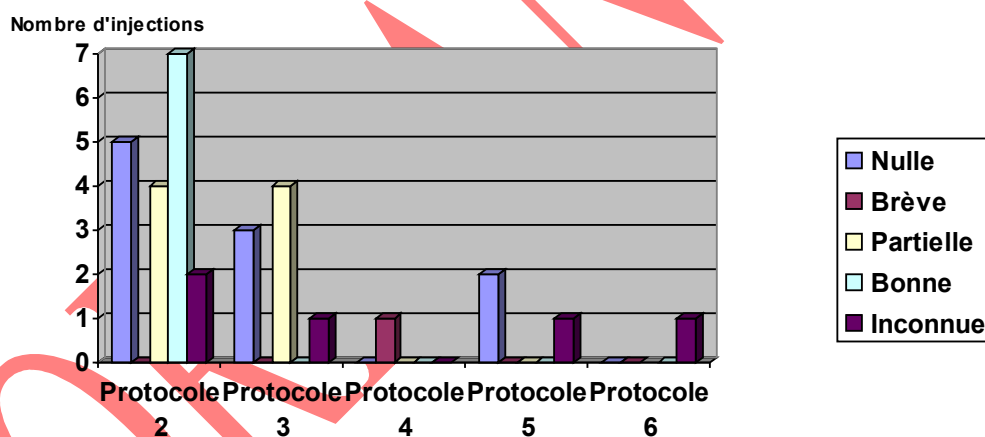


Figure 7: Efficacité des injections dans le groupe SLA en fonction des protocoles d'injection

Dans le groupe SLA, l'efficacité du protocole 2 est de 69%, on ne retrouve pas de bonne efficacité dans les autres protocoles.

2. Résultats dans la maladie de Parkinson

14 patients atteints de la maladie de Parkinson ont bénéficié du traitement. L'âge moyen d'injection dans ce groupe est de 71 ans et le sex ratio de 4 femmes pour 10 hommes. Leur répartition dans les protocoles est représentée ci-dessous.

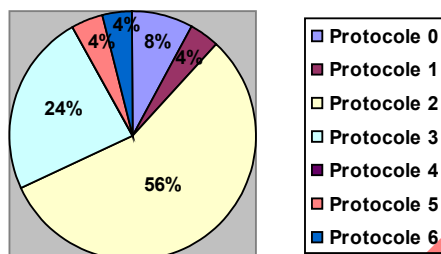


Figure 8: Répartition des protocoles dans le groupe Parkinson

Pour chaque protocole, l'efficacité est représentée en fonction du nombre d'injections.

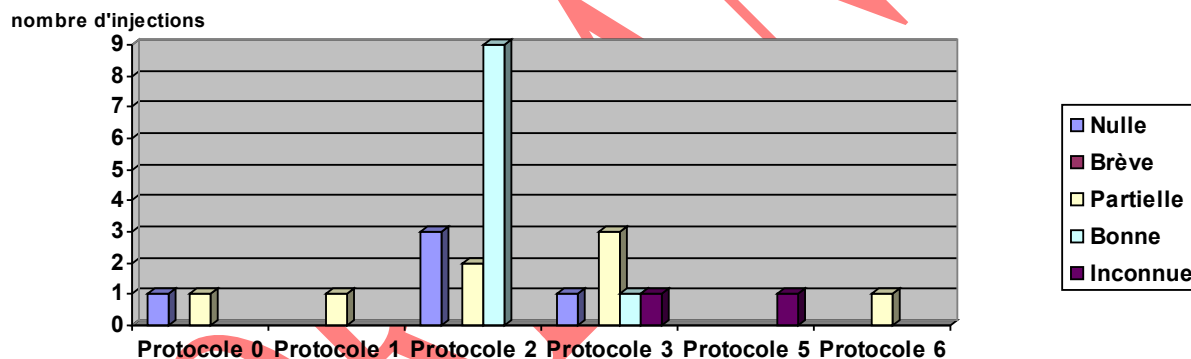


Figure 9: Efficacité des injections dans le groupe Parkinson en fonction des protocoles d'injection

Dans ce groupe, le protocole 2 a une efficacité de 78% (14% de partielle et 64% de bonne). Les autres protocoles ne montrent pas d'efficacité et ont été peu utilisés.

3. Résultats dans l'IMC

15 patients atteints d'IMC ont bénéficié du traitement. L'âge moyen d'injection dans ce groupe est de 13 ans et le sex ratio de 5 femmes pour 10 hommes. Leur répartition dans les protocoles est représentée ci-dessous.

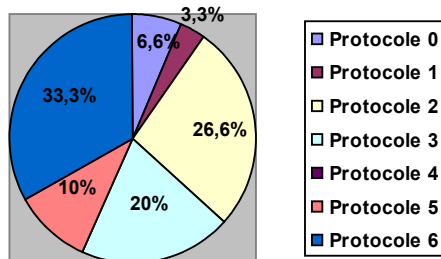


Figure 10: Répartition des protocoles dans le groupe IMC

Pour chaque protocole, l'efficacité est représentée en fonction du nombre d'injections.

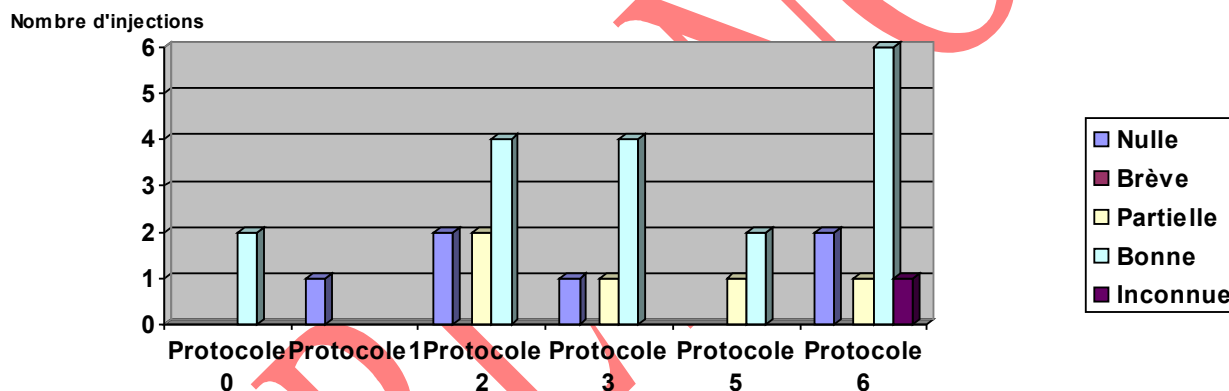


Figure 11: Efficacité des injections dans le groupe IMC en fonction des protocoles d'injection

Dans ce groupe, tous les protocoles sont efficaces. Le protocole 3 montre une efficacité de 83% et le 2 une efficacité de 75%. Dans ce groupe, l'efficacité est la meilleure, tous protocoles confondus (79%).

Chez l'enfant, la petite taille des glandes nous a conduit à privilégier le protocole 6, afin d'éviter tout risque d'injection hors de la glande, une seule injection était alors réalisée par glande.

4. Résultats dans la maladie de Steinert

2 patients atteints de maladie de Steinert ont bénéficié du traitement. L'âge moyen d'injection dans ce groupe est de 43 ans et les patients sont des hommes. L'un des patients n'a bénéficié que d'une seule injection, l'autre de 5. L'efficacité est représentée ci-dessous:

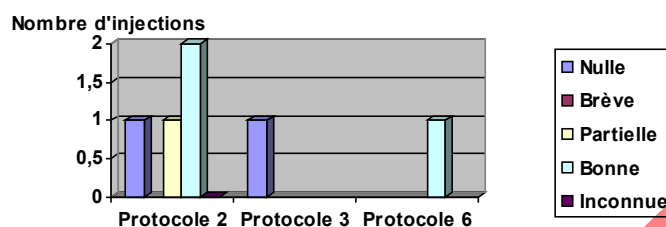


Figure 12: Efficacité des injections dans le groupe maladie de Steinert en fonction des protocoles d'injection

5. Résultats dans les AVC et TC

9 patients ayant présenté un TC ou un AVC ont bénéficié du traitement. L'âge moyen d'injection dans ce groupe est de 53 ans et le sex ratio de 2 femmes pour 7 hommes. Leur répartition dans les protocoles est représentée ci-dessous.

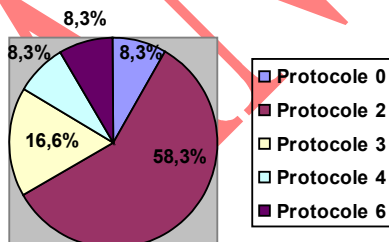


Figure 13: Répartition des protocoles dans le groupe AVC-TC

Pour chaque protocole, l'efficacité est représentée en fonction du nombre d'injections.

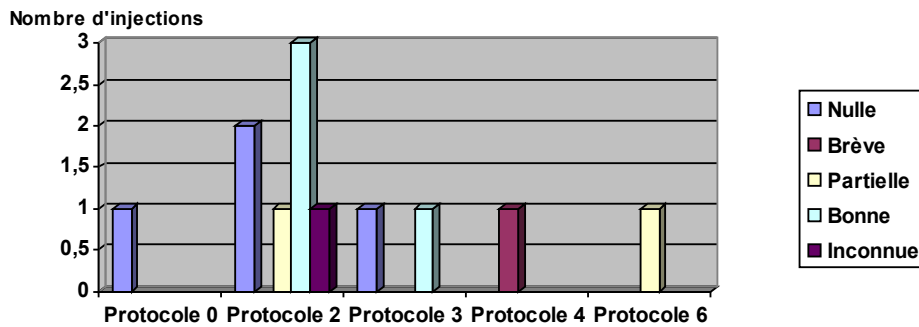


Figure 14: Efficacité des injections dans le groupe AVC TC en fonction des protocoles d'injection

L'efficacité du protocole 2 est de 66% et l'efficacité globale de ce groupe est de 50%.

6. Résultats dans les séquelles chirurgicales

L'âge moyen d'injection dans ce groupe de 5 patients est de 55 ans et le sex ratio de 1 femme pour 4 hommes.

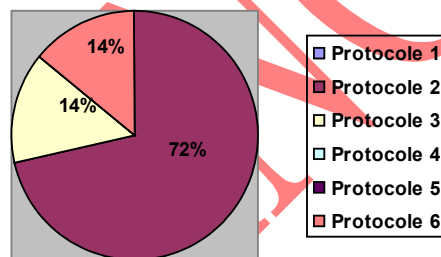


Figure 15: Répartition des protocoles dans le groupe séquelles chirurgicales

Pour chaque protocole, l'efficacité est représentée en fonction du nombre d'injections.

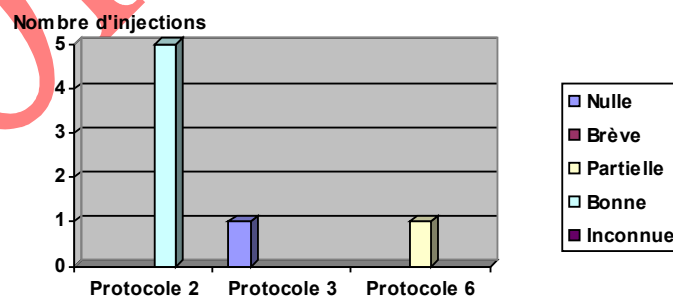


Figure 16: Efficacité des injections dans le groupe séquelles chirurgicales en fonction des protocoles d'injection

7. Résultats des injections secondaires

27 patients ont bénéficié d'injections secondaires (17 ont eu 2 injections, 7 ont eu 3 injections, 2 patients ont eu 4 injections et un patient en a eu 5). L'efficacité en fonction du nombre d'injection est représentée dans le tableau suivant.

Efficacité	1 ^{ère} injection	2 ^{ème} injection	3 ^{ème} injection	4 ^{ème} injection	5 ^{ème} injection
Nulle (0)	18 (25.7%)	6 (22.2%)	2 (28.5%)	2 (66.6%)	0
Partielle (1)	16 (22.8%)	6 (22.2%)	1 (14.2%)	0	0
Brève (4)	2 (2.8%)	0	0	0	0
Bonne (2)	26 (37%)	14 (51.8%)	4 (57.1%)	1 (33.3%)	1 (100%)
Inconnue (3)	8 (11.4%)	1 (3.7%)	0	0	0
N patient total	70	27	7	3	1

Tableau 8: Efficacité des réinjections

Le graphique suivant représente l'évolution de l'efficacité en fonction du nombre d'injections. Le nombre de patients ayant reçu plus de 3 injections étant faible (n=3), on ne représente volontairement pas les 4^{ème} et 5^{ème} injections.

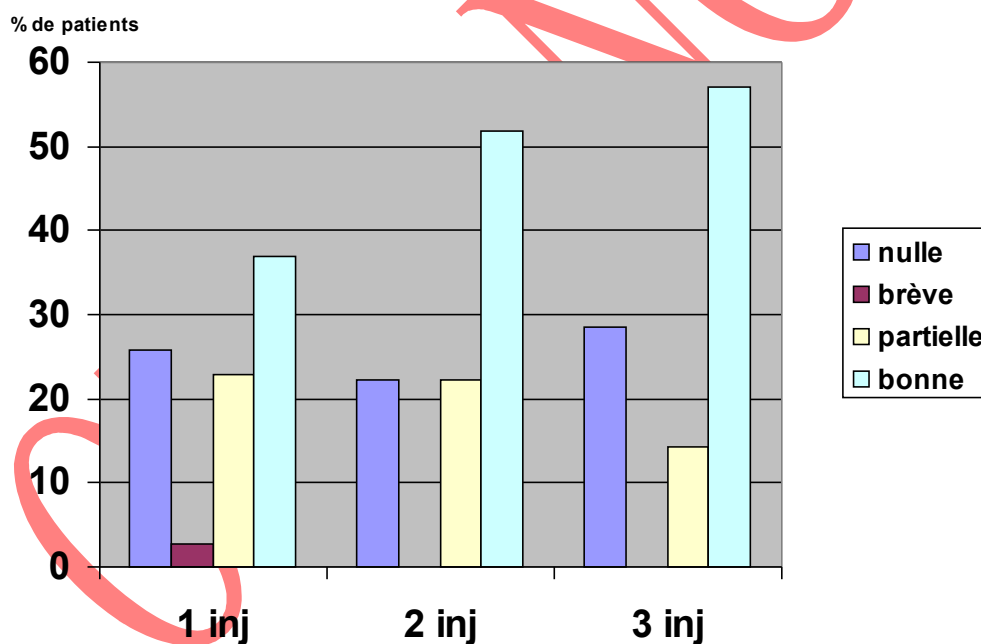


Figure 17: Evolution de l'efficacité au cours des réinjections

8. Résultats en fonction des protocoles utilisés

Le tableau ci-dessous représente l'efficacité en fonction des pathologies. Les chiffres d'efficacité bonne et partielle ont été additionnés et les patients perdus de vue (n=9, dont 4 patients décédés) ne sont pas pris en compte. Les cases grisées ne comportent pas de patient.

	P0 (5)	P1 (2)	P2 (56)	P3 (24)	P4 (2)	P5 (7)	P6 (15)
SLA (31)			68,7%	57%	0%	0%	
Maladie de Parkinson (25)	50%	100%	77%	80%			100%
IMC (30)	100%	0%	75%	83,3%		100%	77,7%
Steinert (6)			75%	0%			100%
AVC TC (12)	0%		66,6%	50%	0%		100%
Séquelles chirurgicales (7)			100%	0%			100%

Tableau 9: Efficacité en fonction de la pathologie en cause et du protocole

Le protocole 2 ayant été le plus souvent utilisé et apparaissant efficace, nous avons choisi de représenter dans le graphique ci-dessous son efficacité en fonction des pathologies en cause.

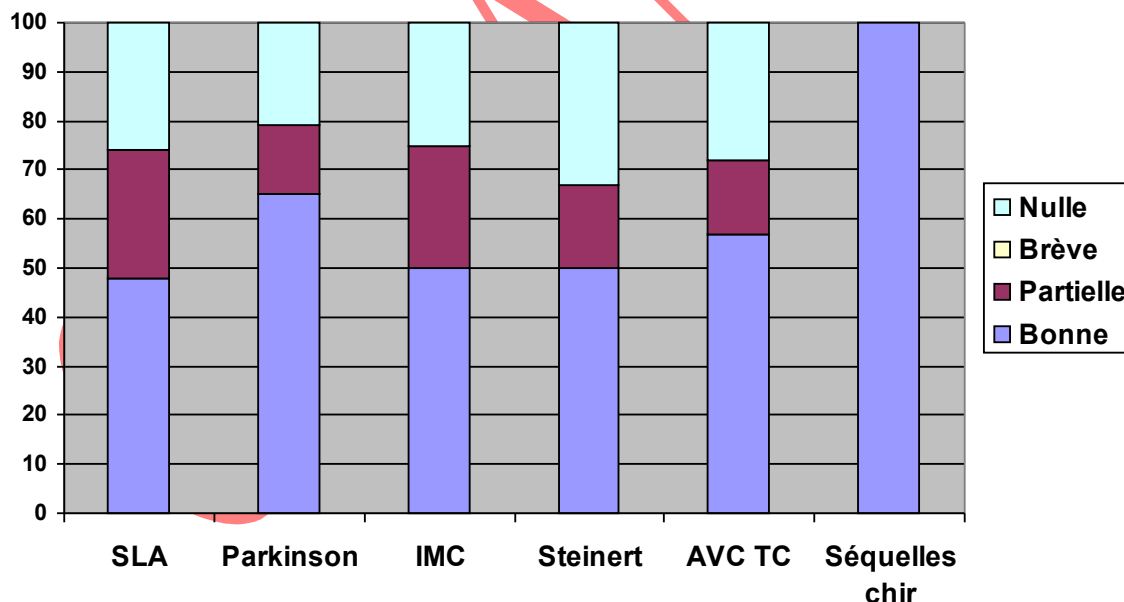


Figure 18: Efficacité du protocole 2 en fonction des pathologies

VII. Discussion

L'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires, afin de diminuer les phénomènes de bavage, est largement indiquée dans certaines atteintes neurologiques. L'analyse des indications des différentes études publiées [9] permet d'observer que la toxine est principalement employée chez les enfants IMC (30%), chez les patients parkinsoniens (20%) et chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique (15%). Dans notre série, le nombre de patients traités atteints de SLA est plus important du fait de la présence à Angers du centre SLA, référent dans la région des Pays de la Loire. Concernant ces pathologies, les auteurs s'accordent sur l'efficacité de ce traitement. Notre étude confirme cette dernière puisque l'injection est efficace dans 71% des cas, toutes pathologies confondues. La valeur de cette thérapie étant établie, il faut s'intéresser aux conditions de réalisation et d'évaluation de ce traitement qui paraissent peu consensuelles dans la littérature. Notre étude permet d'appréhender les techniques et protocoles d'injection ainsi que les méthodes d'évaluation de ce traitement.

Le site d'injection est un thème récurrent de discussion dans la littérature. Plus de 50% des auteurs n'injectent que les glandes parotides. 9,5% injectent uniquement les glandes sous-maxillaires et 38 % les deux. La glande sous-maxillaire est la principale responsable de la sécrétion salivaire au repos alors que la glande parotide intervient majoritairement lors de la mastication. Nous avons ainsi choisi d'injecter systématiquement les deux glandes et ce afin de réduire les bavages permanents et les pertes de salive per-prandiales. Initialement, la parotide a été injectée en deux sites et la sous-maxillaire en un, à la dilution de 100 mU/1mL, comme recommandé par la littérature. Devant la faible efficacité et afin d'augmenter le volume de diffusion, l'opérateur a dilué les 100 mU dans 2 mL, en faisant varier la répartition des unités au sein des glandes. En outre, la glande sous-maxillaire pouvant contenir jusqu'à 1,8 mL de volume injecté, il a donc été décidé d'y injecter un plus grand volume, soit plus d'unités de toxine, en un ou deux sites afin d'injecter la majeure partie de la glande.

Sur 41 études répertoriées dans la littérature (tableau annexe), 20 ont été réalisées sous contrôle échographique, les autres auteurs ayant utilisé un repérage anatomique des glandes, par la palpation. Une seule étude a comparé ces deux méthodes: Dogu [12] a en effet montré en 2004 que le repérage échographique permettait d'obtenir de meilleurs résultats. En accord avec cet auteur, il nous a donc paru impératif de toujours contrôler l'injection par une échographie. Elle permet de visualiser parfaitement le point d'injection et la diffusion de la toxine injectée au sein de la glande, évitant ainsi l'injection

accidentelle dans les muscles au contact de la glande, qui représente une complication rare mais grave du traitement. Les autres événements indésirables décrits dans la littérature restent également rares : xérostomie, aggravation de la dysphagie, un cas de luxation mandibulaire récidivante décrit [13] et un cas d'absence de réponse consécutive à la formation d'anticorps anti-toxine chez un patient de 15 ans [7]. L'expérience angevine ne retrouve pas d'effets secondaires graves. Les seuls désagréments retrouvés sont l'œdème glandulaire post-injection, l'épaississement salivaire, la xérostomie et principalement la douleur lors de l'injection. Afin d'éviter celle-ci, nombre d'auteurs utilisent une crème à la lidocaïne en anesthésie locale chez l'adulte et préconisent une anesthésie générale chez l'enfant. Dans notre pratique, les enfants en dessous de 15 ans ont systématiquement bénéficié d'une anesthésie générale. Cette anesthésie se justifie afin d'éviter tout mouvement intempestif susceptible de nuire à la précision de l'injection. Chez quelques patients adultes, la crème à la lidocaïne a été utilisée sans succès puisque c'est l'infiltration de la glande elle-même qui est douloureuse. Nous avons donc choisi de ne plus pratiquer d'anesthésie locale cutanée chez l'adulte.

Concernant l'efficacité des injections, notre série retrouve une efficacité bonne dans 41% des cas, partielle dans 22% et brève chez 8% des patients traités. Aucune efficacité n'était retrouvée chez 26% d'entre eux. Cependant, les groupes de patients étant inhomogènes au sein des protocoles, il n'a pas été possible de comparer statistiquement l'efficacité de ceux-ci. Les biais de recrutement (variation des indications du traitement) et d'ajustement (inégalité en nombre de patients au sein des protocoles) ne nous ont pas permis d'effectuer des tests statistiques. De la même manière, dans la littérature, les séries de patients sont faibles et aucune étude n'a comparé différents protocoles d'injection. Les seules études comparatives réalisées ne se sont intéressées qu'à l'efficacité de la toxine versus un traitement médicamenteux. Cependant, notre série de patients étant plus importante (n=70), il est possible d'étudier les résultats des injections en fonction des pathologies à l'origine du bavage et en fonction des protocoles utilisés.

Jongerius [14] a traité en 2001 trois enfants atteints d'IMC dans les deux glandes sous-maxillaires, sous anesthésie générale et guidage échographique. Une dose de 40 à 50 mU de Botox® était injectée. Les résultats d'efficacité ont été évalués de manière objective. En 2 semaines la réduction du flux salivaire était de 51-63% et la durée d'efficacité moyenne de 4-7 mois, sans effet indésirable retrouvé. Trois ans plus tard, le même auteur réalisait le premier essai contrôlé Botox vs scopolamine en patch et montrait une efficacité supérieure de l'injection et une diminution notable des effets indésirables par rapport à la scopolamine. Bothwell et al. [15] retrouve une efficacité de 2 à 4 mois pour 55% des patients traités. Contrairement à ces auteurs, Ellies et al. [16] a injecté les deux parotides (22.5 U de Botox® par glande) et les glandes sous-

maxillaires (10 U par glande), chez cinq enfants et a mesuré une efficacité de 3 mois (2 semaines à 6 mois) chez tous les patients. Dans notre série, les résultats retrouvés avec le protocole 2 chez les patients présentant une infirmité motrice et cérébrale montrent une efficacité de 75% contre 55% dans la littérature [10]. Chez l'enfant, la petite taille des glandes nous a conduit à privilégier le protocole 6 (33,3% des injections), afin d'éviter tout risque d'injection hors de la glande (une seule injection par glande de 25 mU). Son efficacité a été de 77,7%. En utilisant ce protocole, les volumes injectés ont été proportionnellement plus importants que chez l'adulte, du fait de la plus petite taille de la glande. On peut donc se demander si l'augmentation du volume injecté chez l'adulte, sans modifier la concentration, peut améliorer l'efficacité des injections.

Dans la SLA, Giess [17] a injecté les deux glandes parotides avec un total de 30-72 U de Botox® chez 5 patients, sans système de repérage autre que 3 points anatomiques (cranial, ventral et caudal). L'efficacité a été observée chez 3 patients pour une durée de 3 mois, sans apparition d'effet indésirable. Chez 10 patients atteints de diverses pathologies neurologiques chroniques, dont 4 de SLA, Porta et al.[19] retrouvent une absence d'efficacité seulement pour un patient atteint d'une forme bulbaire pure. Pour les 9 autres, l'efficacité est de 4-7 mois. Dans notre série, le nombre de patients traités ayant une SLA est important (n=25) et seul le protocole 2 a été efficace, dans 69% des cas. La durée d'efficacité semble plus longue que celle retrouvée par ces auteurs (délai de réinjection). Cette différence s'explique probablement par la dose totale injectée plus importante.

Dans la maladie de Parkinson, Pal et al. [20] décrivent l'injection de toxine de type A dans la parotide chez 9 patients. Une efficacité est retrouvée chez 6 patients (durée non indiquée). Mancini et al. [21] a mené une double étude placebo versus toxine sur 20 patients. Un groupe a reçu 450 U de Dysport®, tandis que l'autre a reçu 2 mL d'un placebo. L'efficacité du groupe toxine a été de 3 mois et la diminution du flux salivaire statistiquement significative. Dans notre série, le protocole 2 a une efficacité de 78% (14% de partielle et 64% de bonne). Les autres protocoles ne montrent pas d'efficacité mais ont été peu utilisés.

Le protocole 2 a été le plus employé dans notre étude puisqu'au cours des séances d'injection, l'opérateur a choisi celui-ci en fonction de l'efficacité des autres protocoles et des données de la littérature. C'est dans la maladie de Parkinson que celui-ci semble le plus efficace (en dehors du résultat pour les séquelles chirurgicales), mais l'efficacité globale (partielle et bonne) est sensiblement constante quelque soit la pathologie en cause dans le bavage et varie de 68,7% à 100%. Ce protocole qui consiste en une injection unique dans la glande sous-maxillaire de 20 mU et en deux injections par glande parotide de 15mU chacune, semble le plus efficace des 7 protocoles utilisés : son efficacité est de 72%. En accord avec Jongerius [14], il semble donc légitime d'injecter de

façon importante les glandes sous-maxillaires en un seul site et d'injecter en deux points la glande parotide.

Malgré une bonne efficacité globale des injections, il faut noter la disparité des résultats entre les patients. En effet, on n'explique pas de telles variations de satisfaction, allant d'un changement de vie radical pour certains à l'inefficacité absolue chez d'autres, pour des injections réalisées dans des conditions identiques. Ces variations sont probablement liées à la diversité des patients et de leurs attentes, à l'effet placebo et aux mécanismes du bavage (incompétence labiale, trouble de la mobilité linguale, de la motricité pharyngée, anomalies de la posture cervicale, complications respiratoires liées à la stagnation pharyngée de la salive).

La perte d'efficacité de la toxine botulique au niveau synaptique, alors même qu'elle s'y fixe de manière définitive, est due à la repousse axonale. Ce phénomène explique en partie la réapparition de la symptomatologie à distance du traitement, pouvant nécessiter de nouvelles injections. Pour les patients ayant eu plusieurs séances d'injection (N=27 patients, soit plus d'un tiers des patients) l'efficacité est globalement augmentée avec le nombre d'injections : elle est maintenue dans 41.4 % des cas, perdue dans 27 % et apparaît dans 14.6 % des cas. Elle reste nulle ou brève dans 17 % des cas. Au total, les réinjections sont bénéfiques dans 56 % des cas. Il faut noter que l'amélioration de l'efficacité avec le nombre d'injections est biaisée par le fait que les patients désirant une autre injection sont plus souvent ceux qui étaient satisfaits de l'injection précédente. Les patients ayant bénéficié d'une seconde injection étaient satisfaits de la première à 51.8% contre 41% de satisfaction globale moyenne.

Les méthodes d'évaluation restent discutées dans la littérature. L'injection de toxine botulique ne nous paraît pas justifier d'une évaluation objective, la diminution objective du flux salivaire n'étant pas forcément corrélée à l'amélioration du bavage et du confort du patient. Les méthodes objectives de quantification restent peu reproductibles d'un patient à l'autre et ne prennent pas en compte les fluctuations du flux salivaire au cours du cycle nyctéméral. Il semble donc plus judicieux d'utiliser des méthodes subjectives et simples, basées sur l'interrogatoire du patient ou de son entourage. C'est le "drooling rating scale" qui apparaît dans la littérature comme la méthode la plus consensuelle pour évaluer le traitement de manière subjective. Même s'il fait état d'une amélioration du symptôme "bavage", ce score n'apprécie toutefois pas réellement la satisfaction du patient et l'amélioration de sa qualité de vie et de son confort. C'est ainsi qu'au CHU d'Angers, les patients ont tous été interrogés à distance sur leur satisfaction et leur désir de renouveler les séances d'injection et non sur la diminution du flux salivaire.

Nous proposons ainsi un protocole standard du traitement du bavage par injection de toxine botulique.

Préalablement une information des principes et des risques du traitement doit être faite au patient et à son entourage. Cette information précise que l'injection vise à une diminution du flux salivaire et non à un arrêt total du bavage.

L'injection est réalisée avec une toxine botulique de sérotype A (BOTOX®) à la dilution de 100 mU dans 2 mL de NaCl à 0,9%. Elle se fait avec une seringue de 2 mL et des aiguilles de type Anestago®.

Un total de 6 injections est réalisé:

- La glande parotide est injectée en 2 sites avec 15 mU par site (0,3 mL/site), l'un dans le pôle inférieur de la glande et l'autre en pleine glande, en arrière de la branche montante de la mandibule.
- La glande sous-maxillaire est injectée en un site avec 20 mU (0,4 mL), en plein corps de la glande.

Soit un total de 100 mU de toxine injectée.

L'injection est réalisée sans anesthésie chez l'adulte et sous anesthésie générale chez l'enfant.

Après désinfection cutanée et de la sonde d'échographie, la peau est recouverte de gel écho conducteur stérile. Le premier temps consiste en un repérage précis de la glande à injecter (forme, volume et taille de la glande). Une fois la glande analysée, l'aiguille est introduite perpendiculairement à la sonde d'échographie. La pointe de l'aiguille est visualisée échographiquement et la toxine injectée sous contrôle. Une fois l'aiguille retirée, la glande est massée afin de faciliter la diffusion du produit.

L'évaluation de l'efficacité est réalisée un mois après l'injection par téléphone ou en consultation et porte sur l'amélioration du symptôme bavage et de la qualité de vie selon le questionnaire utilisé dans notre étude.



Figure 19: Photographie d'injection échoguidée

VIII- Conclusion

Le bavage est un symptôme fréquent retrouvé dans les pathologies neurodégénératives, dans l'infirmité cérébrale et motrice et dans nombre de pathologies entraînant une atteinte posturale et des troubles de la déglutition.

Cette étude est la plus importante réalisée depuis le début de l'utilisation de la toxine botulique dans le traitement du bavage, avec 70 patients inclus. Elle montre une efficacité indéniable de ces injections sur le confort de vie des patients.

Cependant, il existe une disparité flagrante de cette efficacité et il est difficile de refléter avec des chiffres le sentiment des patients, allant de la satisfaction la plus totale à l'inutilité des injections, malgré l'utilisation d'un protocole standard et des conditions de réalisation strictement identiques. Nous n'avons pas d'explication fiable à ce phénomène et aucun auteur n'a étudié ces variations de résultats. Il est probable que la cause en soit multifactorielle, associant un effet placebo à des troubles de la posture et de la déglutition, en rien modifiés par la réduction du débit salivaire.

Les différentes études restent imprécises quant aux sites exacts d'injection, aux doses utilisées et aux nombres d'injections. La multiplicité des études, des doses, des techniques d'injections et la diversité des pathologies traitées rendent difficiles les comparaisons. L'avantage de l'étude angevine a été d'utiliser différents protocoles d'injection sur un grand nombre de patients et de pathologies, avant de déterminer les sites et doses d'injection les plus efficaces.

Notre série montre que l'efficacité sur le confort de vie semble dépendre de la dose injectée dans la glande sous-maxillaire, et qu'elle n'apparaît qu'au-delà d'une dose de 10 mU (cf. protocole 2). Celle-ci semble également être indépendante des injections (sites, nombres et doses) dans la glande parotide.

Faut-il alors poursuivre ces travaux en augmentant la dose totale injectée dans la glande sous-maxillaire, voire en n'injectant que cette glande ? En augmentant le volume injecté dans la glande, sans franchir ses limites anatomiques et cela sous contrôle échographique, n'améliorerait-on pas l'efficacité ? Enfin, en augmentant la concentration du produit, serait-il possible d'accroître la durée de l'efficacité ? Tels sont actuellement nos axes de recherche.

L'expérience angevine saura s'enrichir de cette analyse pour poursuivre l'amélioration d'un protocole d'injection standard, simple à appliquer en ambulatoire, afin de permettre à d'autres patients de bénéficier de ce traitement dans l'espoir d'améliorer leur qualité de vie.

ANNEXE : Revue de la littérature

La recherche bibliographique a été réalisée via le site Medline/Pubmed et couvre la période 1997 à janvier 2007. Celle-ci s'est limitée aux articles écrits en anglais et français. Les mots-clés utilisés sont "sialorrhea, botulinum toxin, Botox®, drooling".

Articles	Patients	Toxine	Guidage	Evaluation	Efficacité
Bhatia et al. 1999 [22]	4 variés	A Dysport®	anatomique	Nb de mouchoirs	6 semaines à 4 mois
Bothwell et al. 2002 [15]	9 enfants	A	anatomique	Coton salivaire DQ* DRS**	8 à 16 semaines
Bushara 1997 [18]	SLA	A Botox ® ou Dysport®	anatomique	?	?
Carod Artal 2003 [23]	Variés dont 1 Parkinson	A Botox ®	échographique	DRS Questionnaire Effets secondaires	3 mois
Dogu et al. 2004 [12]	15 Parkinson	A	échographique vs anatomique	Coton salivaire EVA 0 à 100 Effets secondaires	4.4+-1.2 mois
Ellies et al. 2004 [24]	33 variés	A	échographique	Sialométrie Chimie salivaire Clinique Echosalivaire	3 à 7 mois
Ellies et al. 2003 [25]	13 variés	A Botox ®	échographique	Clinique Chimie salivaire Echo salivaire	12 semaines à 28
Ellies et al. 2002 [26]	4 variés	A Botox ®	échographique	Coton salivaire Chimie salivaire	8 semaines
Ellies et al. 2002 [16]	5 enfants	A Botox ®	échographique	Coton salivaire Chimie salivaire	3 mois
Friedman et al. 2001 [27]	11 Parkinson	A Botox ®	anatomique	Coton salivaire	?
Giess et al. 2000 [17]	5 SLA	A Botox ®	?	Nb de mouchoirs Questionnaire Scintigraphie	3 mois
Glickman et al. 2001 [28]	1 pathologie neurodégénérative	A Dysport®	anatomique	Nb de mouchoirs	>4 semaines
Guntinas et al. 2002 [29]	3 patients avec pharyngostome	A Dysport®	échographique	?	7 à 9 semaines
Guntinas et al. 2003 [30]	1 post-opératoire Syndrome de Frey	A Dysport®	échographique	?	4 mois
Hasin-Baer 2005 [31]	9 enfants	A	échographique	Objectif Subjectif	?

Jongerius et al. 2004 [32] [14]	45 IMC sur plusieurs études	A versus scopolamine	échographique	EVA DQ et TDS	6 mois
Jost 1999 [33]	5	A Botox ®	anatomique	Subjectif	4 à 5 mois
Kahl et al. 2004 [34]	1 sous neuroleptique	A	?	?	12 semaines
Lipp et al. 2003 [35]	12 SLA 12 Parkinson et 8 variés	A	anatomique	Coton salivaire Compteur Questionnaire	1 à 6 mois
Mancini et al. 2003 [21]	20 Parkinson	A Dysport®	échographique	DRS Questionnaire Effets II	0 à 40 jours
Marks et al. 2001 [36]	28 Parkinson	?	?	DRS 2 Salive collectée	6 semaines à 5 mois
Nobrega et al. 2007 [37]	21 Parkinson	A 125 U Dysport	échographique	DRS	Sévérité 86 % Fréquence 38 % Durée non précisée
Ondo et al. 2004 [38]	16 Parkinson	B	anatomique	DRS Questionnaire Scintigraphie	12 à 20 semaines
Pal et al. 2000 [20]	9 Parkinson	A Botox ®	anatomique	Coton salivaire Questionnaire	?
Porta et al. 2001 [19]	10 variés	A Botox ®	échographique	EVA	4 à 7 mois
Racette et al. 2003 [39]	9 Parkinson	B	anatomique	Coton salivaire EVA 0 à 100	13 semaines
Savarese 2004 [40]	23 IMC	A	anatomique	EVA Sévérité/fréque nce	2 mois
Suskind et al. 2002 [41]	17 IMC	A Botox ®	échographique	Coton salivaire DQ Questionnaire	2 semaines à 8 mois
Tan et al. 2001 [13]	1 SLA	A Dysport®	anatomique	Nb mouchoirs Luxation mandibulaire	?
Turk-Gonzales 2005 [42]	1 AVC	B	échographique	Coton salivaire Aspiration	?
Wan et al. 2005 [43]	58 variés	B	?	?	9.8 +- 4.4 semaines
Winterholler 2001 [44]	2 SLA	A Botox ®	?	Nb de mouchoirs Questionnaire Scintigraphie	4 à 8 semaines
Young Chang Li m 2007 [6]	1 fistule salivaire post- parotidectomie	A	?	Ecoulement fistulaire	6 mois
Johanna G. Kalf 2007 [10]	17 parkinsons injection parotide	150 MU A Dysport	échographique	DSFS PD	Pas de durée

	ou sous-max				
Gerlinger 2007 [45]	21 enfants IMC 2 à 14 ans	A	échographique	?	3 mois
Maria Fiorella Contarino 2007 [4]	18 patients 9 parkinson et 9 SLA	B 1000U dans 2 parotides 250 U dans 1 sous-max	échographique	Coton salivaire et méthode subjective	1 semaine à 6 mois
Verma A 2006 [46]	10 patients SLA	A Botox	?	EVA Mouchoirs Questionnaire de qualité de vie	Moyenne de 3 mois
Su C. et al. 2006 [47]	15 patients parkinsoniens	A 40 U	?	Coton salivaire Drooling score	DS 5.87 à 3.6 Durée 16.3 semaines
Shetty, S. 2006 [48]	8 patients	A 30 U Glandes sous-max	échographique	Drooling score EVA	6 patients satisfaits Durée?
Giovanni 2006 [49]	32 Patients parkinsoniens	A 50 U ou placebo	anatomique	Drooling score Questionnaire de qualité de vie	?
Alatas, N. 2006 [50]	3 enfants IMC	A glande sous-max 5 à 20 U par glande	échographique	DRS Changements de vêtements	Durée? Efficacité?

*DQ= drooling quotient

**DRS=drooling severity ans frequency

Bibliographie

1. Meningaud, J.P., et al., *Drooling of saliva: a review of the etiology and management options*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **101**(1): p. 48-57.
2. Molloy, L., *Treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease: best current evidence*. Curr Opin Neurol, 2007. **20**(4): p. 493-8.
3. Ranoux, D., et al., *Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(4): p. 459-62.
4. Contarino, M.F., et al., *Botulinum toxin B ultrasound-guided injections for sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13**(5): p. 299-303.
5. Batniji, R.K. and A.N. Falk, *Update on botulinum toxin use in facial plastic and head and neck surgery*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **12**(4): p. 317-22.
6. Lim, Y.C. and E.C. Choi, *Treatment of an acute salivary fistula after parotid surgery: botulinum toxin type A injection as primary treatment*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007.
7. Berweck, S., et al., *Secondary non-response due to antibody formation in a child after three injections of botulinum toxin B into the salivary glands*. Dev Med Child Neurol, 2007. **49**(1): p. 62-4.
8. Hockstein, N.G., et al., *Sialorrhea: a management challenge*. Am Fam Physician, 2004. **69**(11): p. 2628-34.
9. Fuster Torres, M.A., L. Berini Aytes, and C. Gay Escoda, *Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007. **12**(7): p. E511-7.
10. Kalf, J.G., et al., *Botulinum toxin A for drooling in Parkinson's disease: A pilot study to compare submandibular to parotid gland injections*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13**(8): p. 532-4.
11. Jongerius, P.H., et al., *Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial*. Pediatrics, 2004. **114**(3): p. 620-7.
12. Dogu, O., et al., *Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease*. Clin Neurol Neurosurg, 2004. **106**(2): p. 93-6.
13. Tan, E.K., et al., *Recurrent jaw dislocation after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Sci, 2001. **190**(1-2): p. 95-7.
14. Jongerius, P.H., et al., *Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series*. Eur J Pediatr, 2001. **160**(8): p. 509-12.
15. Bothwell, J.E., et al., *Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children*. Pediatr Neurol, 2002. **27**(1): p. 18-22.
16. Ellies, M., et al., *Successful management of drooling with botulinum toxin A in neurologically disabled children*. Neuropediatrics, 2002. **33**(6): p. 327-30.
17. Giess, R., et al., *Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **69**(1): p. 121-3.
18. Bushara, K.O., *Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment--botulinum toxin A injections of the parotid glands*. Med Hypotheses, 1997. **48**(4): p. 337-9.

19. Porta, M., et al., *Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(4): p. 538-40.
20. Pal, P.K., et al., *Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD*. Neurology, 2000. **54**(1): p. 244-7.
21. Mancini, F., et al., *Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism*. Mov Disord, 2003. **18**(6): p. 685-8.
22. Bhatia, K.P., A. Munchau, and P. Brown, *Botulinum toxin is a useful treatment in excessive drooling in saliva*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **67**(5): p. 697.
23. Carod Artal, F.J., *[Treatment of sialorrhoea in neurological diseases with transdermic injections of botulinum toxin type A in the parotid glands]*. Neurologia, 2003. **18**(5): p. 280-4.
24. Ellies, M., et al., *Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis*. Laryngoscope, 2004. **114**(10): p. 1856-60.
25. Ellies, M., *[Experimental and clinical investigations on the inhibition of secretion of the major salivary glands with botulinum toxin A]*. Laryngorhinootologie, 2003. **82**(10): p. 713-4.
26. Ellies, M., et al., *Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands*. Laryngoscope, 2002. **112**(1): p. 82-6.
27. Friedman, A. and A. Potulska, *Quantitative assessment of parkinsonian sialorrhea and results of treatment with botulinum toxin*. Parkinsonism Relat Disord, 2001. **7**(4): p. 329-332.
28. Glickman, S. and C.N. Deaney, *Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report*. Eur J Neurol, 2001. **8**(6): p. 567-71.
29. Guntinas-Lichius, O. and H.E. Eckel, *Temporary reduction of salivation in laryngectomy patients with pharyngocutaneous fistulas by botulinum toxin A injection*. Laryngoscope, 2002. **112**(1): p. 187-9.
30. Guntinas-Lichius, O., *Management of Frey's syndrome and hypersialorrhea with botulinum toxin*. Facial Plast Surg Clin North Am, 2003. **11**(4): p. 503-13.
31. Hassin-Baer, S., et al., *Botulinum toxin injections for children with excessive drooling*. J Child Neurol, 2005. **20**(2): p. 120-3.
32. Jongerius, P.H., et al., *Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy*. Neurology, 2004. **63**(8): p. 1371-5.
33. Jost, W.H., *Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin*. Mov Disord, 1999. **14**(6): p. 1057.
34. Kahl, K.G., et al., *Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(1-2): p. 229-30.
35. Lipp, A., et al., *A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling*. Neurology, 2003. **61**(9): p. 1279-81.
36. Marks, L., et al., *Drooling in Parkinson's disease: a novel speech and language therapy intervention*. Int J Lang Commun Disord, 2001. **36 Suppl**: p. 282-7.
37. Nobrega, A.C., et al., *Does botulinum toxin decrease frequency and severity of sialorrhea in Parkinson's disease?* J Neurol Sci, 2007. **253**(1-2): p. 85-7.
38. Ondo, W.G., C. Hunter, and W. Moore, *A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease*. Neurology, 2004. **62**(1): p. 37-40.

39. Racette, B.A., et al., *Botulinum toxin B reduces sialorrhea in parkinsonism*. *Mov Disord*, 2003. **18**(9): p. 1059-61.
40. Savarese, R., et al., *Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhea in children with cerebral palsy*. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004. **83**(4): p. 304-11; quiz 312-4, 336.
41. Suskind, D.L. and A. Tilton, *Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy*. *Laryngoscope*, 2002. **112**(1): p. 73-81.
42. Turk-Gonzales, M. and I.R. Odderson, *Quantitative reduction of saliva production with botulinum toxin type B injection into the salivary glands*. *Neurorehabil Neural Repair*, 2005. **19**(1): p. 58-61.
43. Wan, X.H., K.D. Vuong, and J. Jankovic, *Clinical application of botulinum toxin type B in movement disorders and autonomic symptoms*. *Chin Med Sci J*, 2005. **20**(1): p. 44-7.
44. Winterholler, M.G., et al., *Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: serious side effects of a transductal approach*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. **70**(3): p. 417-8.
45. Gerlinger, I., et al., *Ultrasound-guided, intraglandular injection of botulinum toxin A in children suffering from excessive salivation*. *J Laryngol Otol*, 2007. **121**(10): p. 947-51.
46. Verma, A. and J. Steele, *Botulinum toxin improves sialorrhea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis*. *Muscle Nerve*, 2006. **34**(2): p. 235-7.
47. Su, C.S., et al., *Botulinum toxin type A treatment for Parkinsonian patients with moderate to severe sialorrhea*. *Acta Neurol Taiwan*, 2006. **15**(3): p. 170-6.
48. Shetty, S., et al., *Botulinum toxin type-A (Botox-A) injections for treatment of sialorrhoea in adults: a New Zealand study*. *N Z Med J*, 2006. **119**(1240): p. U2129.
49. Lagalla, G., et al., *Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Mov Disord*, 2006. **21**(5): p. 704-7.
50. Alatas, N., et al., *[The efficacy of botulinum toxin-A in the treatment of hypersalivation in children with cerebral palsy]*. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2006. **16**(2): p. 49-53.